

XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

19-21 de Noviembre de 2014

Auditorio y Centro de Congresos

Víctor Villegas. Murcia





XXXV

**Congreso Nacional de la Sociedad
Española de Medicina Interna (SEMI)**

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

**Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia**

Cuanto tiempo tratamos a nuestros pacientes

**Ángel L. Sampériz Legarre
Hospital Reina Sofía (Tudela)**

Riesgo de recurrencia de la ETE

Prandoni P. Haematologica 2007; 92:199-205

- La enfermedad tromboembólica (ETE) tiene un considerable riesgo de recurrencia acumulativo en el tiempo tras la supresión del Tto

- 11%1 año
- 19.5%..... 3 años
- 29%.....5 “
- 40%.....10 “

No provocada	Provocada por FRT
15%	6.6%
40.5%	16.1%
52.5%	22.5%

HR 2.30

Iorio A Arch Intern Med 2010;170:1710-1716 (revisión sistemática)(11 estudios 2268 p)

- Recurrencia general a 24 meses 3.3% p/a
- ETE idiopática.....recidiva 7.9% “
- ETE 2ª a FRT..... “ 5.8% “
- ETE 2ª a FRT quirúrgico.... “ 0.7% “

Prandoni P. Blood 2002; 100:3484-3488

- ETE en P. con cáncer.....recidiva 21% p/a

Boutitie F. BMJ 2011;342:d3036 (7 trials, 2925 p)

- ETE provocada vs idiopática HR 0.55..... p<0.001
- TVP distal vs proximal o TEP HR 0.49 (0.34-071)..... p<0.001
- TVP proximal vs TEP 1.19 (0.87-1.63)..... p=0.27
- 45 vs 90 días HR 1.52 (1.14-2.02)..... p<0.001
- 90 vs 180 días HR 1.19 (0.86-1.65)..... p=0.33



XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

Riesgo de hemorragia grave en los pacientes en Tto por ETE

Linkins LA. Ann Inter Med 2003;139:893-900 (meta-análisis 4374p)

- Sangrado 2.73 p/a con un “case fatality rate” (CFR) de 9.1%

Carrier M. Ann Inter Med 2010;152:578-589 (revisión sistemática 69 estudios 47663 p)

- Sangrado 2.3 p/a con un CFR 11.3%

Lecumberri R. Thromb haemost 2013;110:834-843 (RIETE)

- Sangrado 2.57 p/a con un CFR 19.7%

El riesgo de sangrado mayor se sitúa entre 2-3% p/a y hasta 3.5% en TEP y ancianos

Además el riesgo aumenta con el Tº de AC

Nicolaides A. Clin and Appl Thromb/Haemost 2013;19:187-198

- 3 a 6 meses vs indefinida (4 estudios 676 p 1.4-4 años) Sangrado de 1.5% a 4.6% RR 3.03 (1.12-8.19)



XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

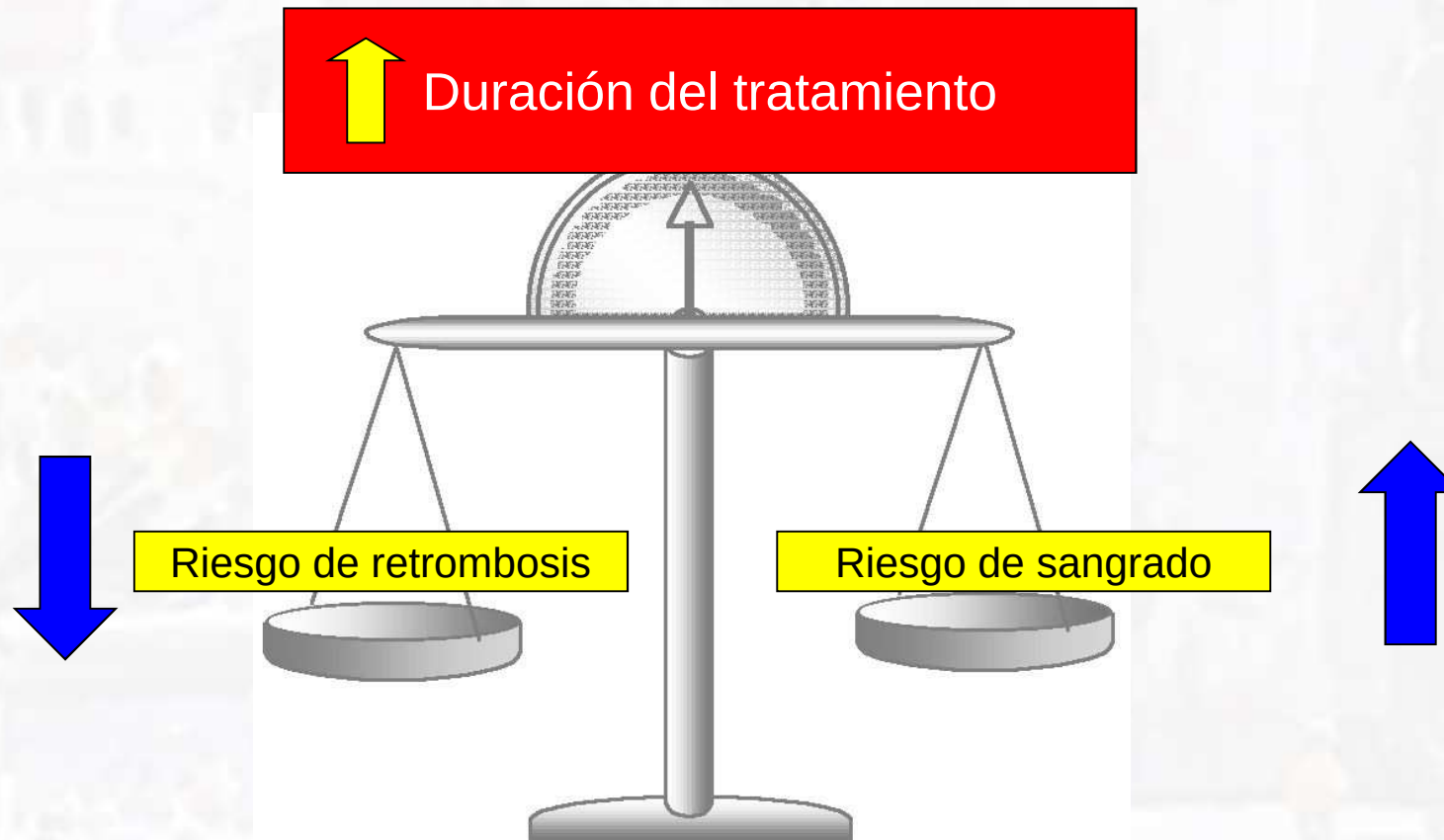
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia



¿Qué factores se relacionan con la duración del tratamiento en la práctica clínica?

Duration of anticoagulant treatment for secondary prevention of venous Thromboembolism in real world clinical practice: findings from the RIETE registry. Ageno W. Et al

- Sobre la base de datos del RIETE en aquellos pacientes con un **seguimiento superior a 12 meses** se han recogido las siguientes variables:
 - Edad
 - Genero
 - Peso
 - Forma de presentación (TVP, TEP)
 - Presencia de comorbilidades
 - Medicación concomitante (AAP, estatinas, corticoides)
 - Presencia de factores de riesgo mayores de ETE
- Se han clasificado a los pacientes en 3 subgrupos según los factores de riesgo (9126 pacientes)
 - ETE 2ª a factores de riesgo transitorios (29.7%)
 - ETE 2ª a cáncer (26.9%)
 - ETE no provocada (43.4%) en ausencia de:
 - Cirugía
 - Traumatismo o fractura
 - Inmovilización ≥ 4 días
 - Parto o puerperio
 - Terapia hormonal

Durante el seguimiento se han valorado:

- Las recurrencias de la TVP y del TEP
- Hemorragias mayores
- Mortalidad
- Duración del tratamiento

Características de los pacientes según la duración del tratamiento Tras la exclusión de los muertos (n=7851)

Los pacientes con Tto>365 d

Los pacientes en Tto <365 d

		>365 days	<365 days	p value	
	Patients, N	4,109	3,742		
Eran más viejos	Clinical characteristics,				
	Mean age (years±SD) →	65±17	64±18	<0.001	
Tenían ↑ peso	Gender (male)	2,041 (50%)	1,807 (48%)	0.222	
	Body weight (mean kg±SD) →	77±15	75±15	<0.001	
	Underlying diseases,				
	Chronic heart failure	293 (7.1%)	214 (5.7%)	0.011	
	Chronic lung disease	460 (11%)	374 (10%)	0.085	
Cifras más ↑de creat.	Recent major bleeding	60 (1.5%)	83 (2.2%)	0.014	
	Creatinine levels >1.2 mg/mL →	2,217 (54%)	1,751 (47%)	<0.001	Más anemia
Más ETE previa	Anemia	1,095 (27%)	1,445 (39%)	<0.001	
	Prior VTE →	982 (24%)	348 (9.3%)	<0.001	
Más ETE no provocada	Risk factors for VTE,				
	Unprovoked →	2,307 (56%)	1,496 (40%)	<0.001	Más FRT
	Transient risk factors	1,092 (27%)	1,358 (36%)	<0.001	
	Recent surgery	262 (6.4%)	372 (9.9%)	<0.001	
	Immobility ≥ 4 days	623 (15%)	710 (19%)	<0.001	
	Pregnancy/puerperium	43 (1.1%)	80 (2.1%)	<0.001	
	Estrogen use	141 (3.4%)	197 (5.3%)	<0.001	
	Prolonged travel	77 (1.9%)	85 (2.3%)	0.233	
	Cancer	710 (17%)	888 (24%)	<0.001	
	Thrombophilia testing,				
Más trombofilia	Patients tested →	1,375 (33%)	1,227 (33%)	0.533	
	Factor V Leiden	161 (12%)	98 (8.0%)	0.002	
	PT 20 210 mutation	126 (9.2%)	98 (8.0%)	0.294	
	Antiphospholipid syndrome	147 (11%)	24 (2.0%)	<0.001	
	Protein C deficiency	28 (2.0%)	15 (1.2%)	0.123	
	Protein S deficiency	66 (4.8%)	34 (2.8%)	0.008	
	Antithrombin deficiency	19 (1.4%)	5 (0.4%)	0.012	
	Concomitant medications,				
	Antiplatelets (N=7,586)	630 (16%)	538 (15%)	0.239	
	Statins (N=5,048)	597 (23%)	538 (22%)	0.418	
	Corticosteroids (N=7,581)	244 (6.2%)	284 (7.9%)	0.004	Más utilización de esteroides
Más TEP e la presentación	VTE presentation,				
	Pulmonary embolism →	2,540 (62%)	1,508 (40%)	<0.001	
	Among patients with only DVT:	1,569	2,234		Más TVP en EESS
	Upper extremity DVT	69 (4.4%)	195 (8.7%)	<0.001	
	Proximal DVT	1,298 (83%)	1,695 (76%)	<0.001	
	Treatment,				
	Long-term therapy with VKA	3,391 (83%)	2,207 (59%)	<0.001	
	Vena cava filter	108 (2.6%)	114 (3.1%)	0.276	
	Outcome during anticoagulation,				
	Recurrent VTE	137 (3.3%)	113 (3.0%)	0.441	
	Major bleeding	105 (2.6%)	169 (4.5%)	<0.001	Más hemorragias durante el Tto

Duración de la terapia anticoagulante en relación a los factores de riesgo

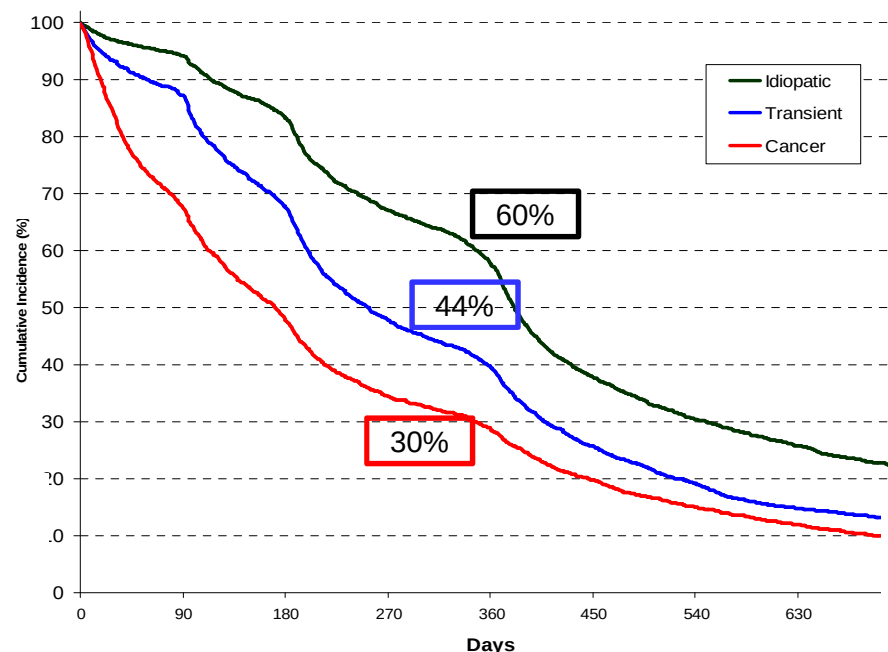


Table IV. Multivariate analysis. Logistic regression for treatment longer than 365 days.

	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Clinical characteristics,		
Age >65 years	1.17 (1.06-1.29)	0.002
Body weight <75 kg	0.82 (0.75-0.90)	<0.001
Underlying diseases,		
Creatinine levels >1.2 mg/mL	1.26 (1.15-1.39)	<0.001
Anemia	0.73 (0.66-0.81)	<0.001
Prior VTE	3.05 (2.66-3.50)	<0.001
Risk factors for VTE,		
Unprovoked	1 (Ref.)	
Transient risk factors	0.61 (0.55-0.69)	<0.001
Cancer	0.64 (0.56-0.73)	<0.001
VTE presentation,		
Pulmonary embolism	2.50 (2.28-2.75)	<0.001
Outcome during anticoagulation,		
Major bleeding	0.58 (0.44-0.76)	<0.001

Mayor duración del Tto

Mayor edad
Peor función renal
H^a previa de ETE
ETE no provocada
Presentación de la ETE (TEP vs TVP)

Menor duración

Menor peso
Anemia
Sangrado mayor durante el Tto



XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

Discusión

Lo que llama la atención en este estudio es....

- El elevado número de pacientes tanto de ETV no provocada 60% como la 2ª a FRT >44% que permanecen AC después de 12 meses
- Los pacientes con cáncer AC más de 12 meses son <30%

.....**porque las guías dicen:** (Kearon C. 9ª Guía ACCP Chest 2012;141:e419s-94s)

- ☐ El tiempo de tratamiento debería ser de 3 meses en los eventos provocados
- ☐ Continuarlo indefinidamente en la ETE no provocada y cáncer activo valorando en todo momento el perfil de riesgo/beneficio
 - Si el riesgo de sangrado es moderado/bajo continuarlo (evidencia 2B)
 - Si el riesgo de sangrado es alto discontinuarlo a los 3 meses (evidencia 1B)



Parece que en la práctica clínica no seguimos mucho las guías:

- Sino que se da más importancia al riesgo de retrombosis que al riesgo de sangrado
- Y además si la presentación es como TEP tiene más riesgo de repetirse como TEP y por tanto peor pronóstico (por lo que los AC más tiempo)



XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

...comparar los diferentes estudios es complicado ya que es difícil que guarden homogeneidad:

Así la proporción de pacientes con ETE no provocada varía entre 25-40% (43% en nuestro estudio) según se consideren o no FRT a circunstancias como:

- Vuelos prolongados
- Trombofilias
- Utilización de anticonceptivos....

(Heit JA, *Ach Intern Med* 2002;162:1245-1248)

(Ageno W J *Thromb Haemost* 2013;11 (supl 1) 151-160)

.....también es diferente la tasa de hemorragias, retrombosis y el CFR

(Carrier M *Ann Intern Med* 2010; 152: 578-589) Metanálisis 69 artículos

- Hemorragia mayor 2.3% p/a con CFR 11.3
- Retrombosis 3.4% p/a con CFR de 11.3

(Lecumberri R, *Thromb haemost* 2013;110:834-843) (RIETE)

- Hemorragia mayor 2.57 p/a y un CFR de 19.7%
- Retrombosis 1.4% p/a y un CFR 16.1% (en tres meses) que baja a un 2% el Tº restante



XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

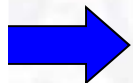
.....sería deseable disponer de Scores que nos ayudaran a predecir el riesgo de recurrencia...

- Una valoración del riesgo de recurrencia de determinadas variables clínicas e instrumentales se ha ido desarrollado en varios estudios.
 - Sexo (hombres un 50% de incremento de riesgo)
 - Edad (entre un 10-20% aunque no está claro)
 - Exceso de peso (HR 1.3-1.48)
 - Terapia hormonal
 - TVP proximal y TEP (x2 el riesgo con TVP distal)
 - Ciertos tipos de trombofilias
 - Signos de S. postflebítico
 - TVP residual (después de 3 meses de Tto HR 2.2)
 - Dímero-D (elevado tras suspender el Tto HR 2.27)

.....para no someter a determinados pacientes a un riesgo de sangrado innecesario se han propuesto tres modelos de predicción del riesgo de retrombosis

- El modelo Canadiense o REVERSE (Sexo, SPT, Dímero-D>250, IMC>30, edad>65) (Rodger MA CMAJ 2008;179:417)
- La escala de Viena (sexo, TVP proximal, TEP, Dímero-D) (Eichinger S circulation 2010;121:1630)
- La escala D₂A₁S₁H₂ (Dímero-D, edad, sexo, terapia hormonal) (Tosetto A J Throb Haemost 2012; 10:1019)

- Se necesita una futura validación de estas escalas



En nuestro estudio no hay información suficiente sobre S. postflebítico ni Dímero-D y con el sexo no hemos encontrado asociación con la duración del Tto



XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

.....por otra parte el riesgo de sangrado tiene algunas variables comunes con las que vemos se asocian a la prolongación del Tto: por lo que incrementamos el riesgo de hemorragia

(Ruiz Jiménez N. Thromb Haemost 2008; 100:26-31)

- En el RIETE se establece un Score de riesgo de sangrado
 - >75 años
 - Sangrado reciente
 - Anemia
 - Cáncer
 - Niveles de creatinina >1.2 mg/dl
 - TEP (vs TVP)

Lopez -Jiménez L. Haematologica 2006;91:1046-1051

- Los pacientes ancianos tienen más riesgo de TEP fatal y sangrado mayor

Poli D. Thromb Haemost 2012;107:1100-1106

- Los pacientes con enfermedad renal tienen más riesgo de sangrado durante el tratamiento

➡ La asociación de estas 2 variables es posible que refleje un aumento de comorbilidades que predisponen a una mayor riesgo de retrombosis, lo que explicaría su asociación con la mayor duración del Tto



XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad
Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



19-21 Noviembre 2014

Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

Limitaciones del estudio

No está diseñado específicamente para valorar las razones de las decisiones terapéuticas, por lo que no se ha recogido información como:

- Intención de la duración al instaurar el Tto
- Preferencias de los pacientes
- Calidad del control de la terapia (TRT)
- Causas por las que se suspendió el tratamiento
- Causas por las que se prolongó (F.Auricular)



XXXV

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

IV Congreso Ibérico de Medicina Interna

II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia



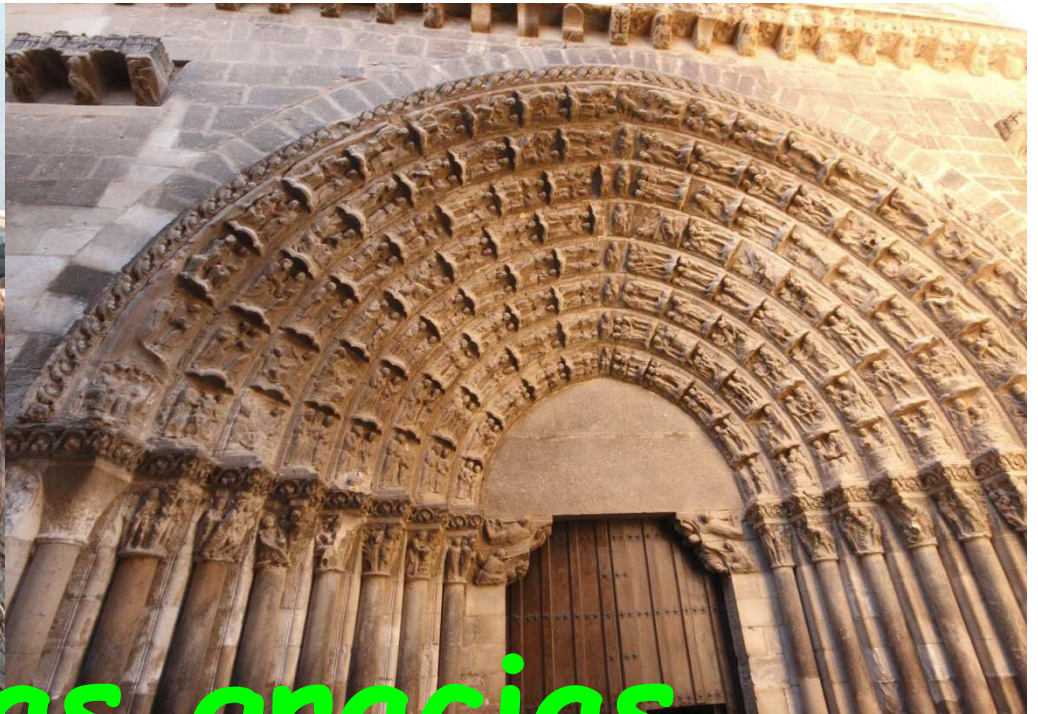
19-21 Noviembre 2014

Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

Conclusiones

- Poca adherencia a las recomendaciones de las guías en la prevención secundaria
- Los clínicos toman sus decisiones de tratamiento siguiendo una estratificación individual del riesgo
 - Tipo de evento (TVP, TEP)
 - Factores de riesgo adicionales de recurrencia
 - Factores de riesgo de sangrado
- Sin unas guías validadas, podemos someter al paciente a un riesgo de sangrado innecesario

“¿Cuál debería ser la duración óptima del tratamiento en la profilaxis secundaria de la ETE?”



Muchas gracias

