



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

TROMBOLISIS SEGUIDA DE CIRUGÍA PRECOZ FRENTE A
ANTICOAGULACIÓN COMO ESTRATEGIA PARA REDUCIR EL
SÍNDROME POSTROMBÓTICO EN PACIENTES CON TROMBOSIS
VENOSA PROFUNDA DE ESFUERZO DEL MIEMBRO SUPERIOR:
ESTUDIO UNICÉNTRICO DE COHORTES RETROSPECTIVAS

Alumno: Sonia del Pilar Otálora Valderrama

Tutor: Dra. Jara Llenas García- Dr. Vladimir Salazar Rosa

Curso: 2018-2019



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

DATOS PERSONALES DEL TUTOR/TUTORES

Nombre y apellidos: Jara Llenas García
Correo electrónico: jarallenas@gmail.com
Teléfono: 652584257

Nombre y apellidos: Vladimir Salazar Rosa
Correo electrónico: vladimedico@gmail.com
Teléfono: 609649614

Fecha y firma del estudiante

Firma del tutor/tutores

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCION.....	6
1.1 Justificación del interés científico.....	6
1.2 Descripción del problema	6
1.3 Antecedentes y estado actual del tema	7
2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	12
2.1 Hipótesis general	12
2.2 Hipótesis operativa	12
3. OBJETIVOS.....	13
3.1 Objetivo principal	13
3.2 Objetivos secundarios.....	13
4. METODOLOGIA	14
4.2 Ámbito del estudio.....	14
4.3 Sujetos del estudio	15
4.4 Tamaño muestral.....	16
4.5 Variables a estudio	16
4.6 Recogida de datos	17
4.7 Análisis de datos	17
4.8 Dificultades y limitaciones.....	18
5. PLAN DE TRABAJO.....	19
5.1 Etapas del desarrollo del proyecto.....	19
5.2 Distribución de tareas del equipo investigador.....	19
5.3 Cronograma de las actividades	20
5.4 Experiencia del equipo investigador	20
6. ASPECTOS ETICOS.....	21
7. MARCO ESTRATEGICO.....	22
7.1 Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles	22
8. MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACION DEL PROYECTO.....	23
9. PRESUPUESTO.....	24
10. BIBLIOGRAFÍA	24

RESUMEN

Introducción

La trombosis venosa profunda de esfuerzo (TVP) de miembro superior es una patología poco frecuente, pero de gran importancia por afectar personas sanas y jóvenes, donde el síndrome postrombótico (SPT) puede ser una complicación con importantes implicaciones en la vida diaria de los afectados. La mejor opción de tratamiento es controvertida. Las guías actuales de tratamiento recomiendan anticoagulación durante un mínimo de 3 meses, aunque se han visto con este manejo, incidencias de SPT cercanas al 50% a los 6 meses, al 30% al año y al 25% a los 2 años, por lo que unidades especializadas abogan por la realización de trombólisis local y cirugía descompresiva precoz, con el propósito de disminuir estas cifras.

Material y métodos

Estudio de cohortes retrospectiva, unicéntrica, de 50 pacientes diagnosticados de TVP de esfuerzo de miembro superiorl Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, entre enero de 2011 hasta febrero de 2017, ambos incluidos. Veinticinco de ellos recibirán tratamiento con trombólisis precoz guiada por catéter seguido de cirugía precoz de liberación del estrecho torácico fueron tratados con anticoagulación de forma exclusiva. Se analizarán sus características basales y de acuerdo con el tratamiento recibido, los casos de SPT en ambos grupos y otras variables como la hemorragia, recurrencia o muerte. Se empleará el programa IBM SPSS Statistics 24 para el análisis estadístico. El objetivo primario del estudio pretende determinar si la realización de trombólisis precoz guiada por catéter seguida de cirugía precoz descompresiva de la salida torácica disminuye la incidencia de SPT en pacientes adultos con diagnóstico de TVP de esfuerzo de miembro superior exclusiva.

Palabras clave

Trombosis de esfuerzo, síndrome de la salida del tórax, síndrome de Paget Schroetter, trombosis venosa profunda de extremidad superior, descompresión de la salida torácica, trombólisis, anticoagulación.

ABSTRACT

Introduction

Deep venous thrombosis of the upper extremity (DVT) is a rare pathology, but of great importance because it affects healthy and young people, where the secondary postthrombotic syndrome (PTS) can be a complication with important implications in the daily life of the patients affected patients. The best treatment option is controversial. The current treatment guidelines recommend anticoagulation for a minimum of 3 months, although they have been seen with this management, SPT incidents close to 50% at 6 months, 30% a year and 25% at 2 years, so that specialized units advocate the performance of local thrombolysis and early decompression surgery, in order to reduce these figures.

Material and methods

Retrospective, unicentric cohort study of patients diagnosed with upper limb DVT at the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital between January 2011 and February 2017, both included. Those who received treatment with early thrombolysis guided by a catheter will be compared, followed by early surgery to release the thoracic stratum with those who were treated with anticoagulation exclusively. Their baseline characteristics will be analyzed and according to the treatment received, the cases of SPT in both groups and other variables such as hemorrhage, recurrence or death. The primary objective of the study is to determine whether the performance of early thrombolysis guided by a catheter followed by early decompressive surgery of the thoracic outlet decreases the incidence of SPT in adult patients with diagnosis of upper limb stress DVT compared with exclusive anticoagulation.

Key words

Effort thrombosis, thoracic outlet syndrome, Paget Schroetter syndrome, upper extremity deep vein thrombosis, thoracic outlet descompression, thrombolysis, anticoagulation.

1. INTRODUCCION

1.1 Justificación del interés científico

En el manejo actual de la TVP de esfuerzo no existe un consenso acerca del mejor enfoque y las opiniones varían ampliamente. Durante décadas y probablemente en relación con la rareza de la enfermedad, así como el bajo índice de sospecha clínica, los pacientes con esta entidad se han tratado de forma conservadora (elevación de la extremidad afectada y anticoagulación exclusiva).

Los datos hasta la fecha han mostrado una alta tasa de sintomatología residual que limita la funcionalidad y disminuye la calidad de vida, como es el caso del SPT, cuando el paciente ha sido tratado con la anticoagulación exclusiva. El estudio más largo y con mayor cantidad de pacientes(1), ha mostrado una importante mejoría de la incidencia de SPT, tras el tratamiento con trombolisis precoz guiada por catéter y liberación precoz de la salida torácica.

Con este trabajo se pretende, principalmente, describir la incidencia de SPT en pacientes tratados bajo esta premisa comparado con pacientes tratados de forma conservadora, a partir de una cohorte de pacientes diagnosticados de TVP de esfuerzo de miembro superior en el Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca de Murcia. También se hará referencia a la incidencia de otras complicaciones como la recurrencia trombótica, la embolia de pulmón, la hemorragia o la muerte.

1.2 Descripción del problema

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros superiores representa aproximadamente un 5% a 10% de todos los casos de TVP(2). Esta entidad afecta entre 4 a 10 por cada 100 000 habitantes en la población en general y asciende a 6 por 10 000 habitantes en los individuos hospitalizados, incidencia que se encuentra en aumento debido posiblemente al uso más frecuente de catéteres venosos centrales (3)(4).

Entre las complicaciones más importantes de la TVP de miembro superior se encuentra la embolia de pulmón (EP), condición que puede resultar mortal y el síndrome postrombótico (SPT), en el cual, el trombo puede causar edema permanente, cambios de coloración de la piel, dolor y/o úlceras, con la consecuente disminución funcional de la extremidad afectada, un gran impacto en la calidad de vida(2) además de la importante carga socio sanitaria.

Con las recomendaciones actuales de tratamiento descritas en las guías de práctica clínica(5)(6), se observan incidencias de SPT cercanas al 50% a los 6 meses y hasta 25-30% a los 2 años, por lo que algunas unidades especializadas y multidisciplinarias abogan por la realización de trombolisis local y cirugía descompresiva precoz de la salida torácica. Este tratamiento parece mejorar los resultados a largo plazo en pacientes con TVP de miembro superior, en especial, en pacientes con síntomas agudos. Con este enfoque, las tasas de éxito para restablecer la permeabilidad de la vena subclavia son cercanas al 100%, siempre que la trombolisis se realice dentro de las dos semanas posteriores al inicio de los síntomas(2).

Debido a que no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorio relevante, en la actualidad no hay evidencia suficiente para establecer conclusiones sobre los efectos beneficiosos o perjudiciales sobre el SPT, de la trombolisis precoz guiada por catéter/descompresión precoz del estrecho torácico para el tratamiento de los individuos con TVP aguda de esfuerzo de miembros superiores como un tratamiento adicional a la anticoagulación, sola en comparación con la anticoagulación, o sola en comparación con cualquier otro tipo de intervención médica.

1.3 Antecedentes y estado actual del tema

La TVP de miembro superior, se define como aquella que afecta la vena subclavia, axilar, o braquial y puede llegar a extenderse a la vena braquiocefálica, la vena cava superior o la vena yugular interna(4)(7). La TVP de miembro superior ocurre de manera más frecuente en la vena subclavia (18-67%) seguido de la afectación de la vena axilar (5-25%) y de la vena braquial (4-11%)(8).

La TVP de miembro superior puede ser dividida según la anatomía en proximal (aquella que afecta la vena axilar o venas más proximales) y distal (aquella que afecta la vena braquial o venas más distales), siendo la proximal la más frecuente(2).

La TVP de miembro superior también puede ser dividida según la etiología. La TVP primaria, que representa el 20-25% de todas las causas de TVP de miembro superior, puede ser debida a anomalías anatómicas de la salida torácica que generan compresión de las venas a su paso por esta zona, denominada entonces como trombosis de esfuerzo o síndrome de Paget Schroetter (SPS). La TVP de miembro superior primaria se presenta de forma más frecuente en pacientes jóvenes, sin comorbilidades, entre los 20 y 30 años, con una relación hombre/mujer de 2:1(9).

Para un mejor entendimiento de la fisiopatología de esta entidad, merece la pena recordar que anatómicamente, la vena subclavia atraviesa en su recorrido el espacio formado por la clavícula y el músculo subclavio en la parte anterior, el músculo escaleno anterior por la parte lateral, la primera costilla a nivel posteroinferior y el ligamento costoclavicular medialmente (Fig 1)(1).

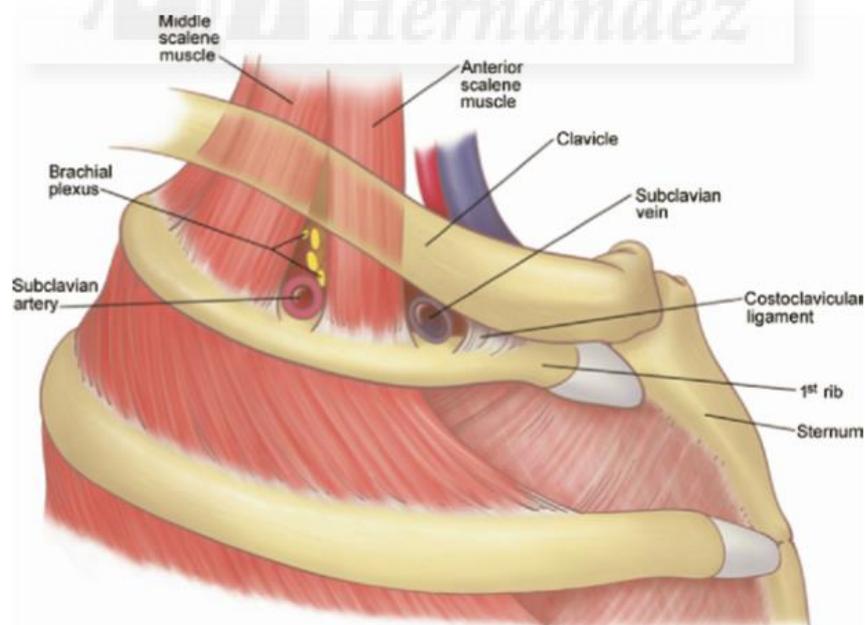


Figura 1. Anatomía normal de la salida torácica. Modificado de Urschel et al (1).

En la mayoría de los pacientes que presentan una TVP de esfuerzo se observa una inserción congénita más lateral de ligamento costoclavicular(1). Cuando el músculo escaleno anterior, el cual discurre lateral a la vena, presenta hipertrofia secundaria al ejercicio físico, el vaso puede ser oprimido por un estrechamiento mecánico en su paso (Fig 2).

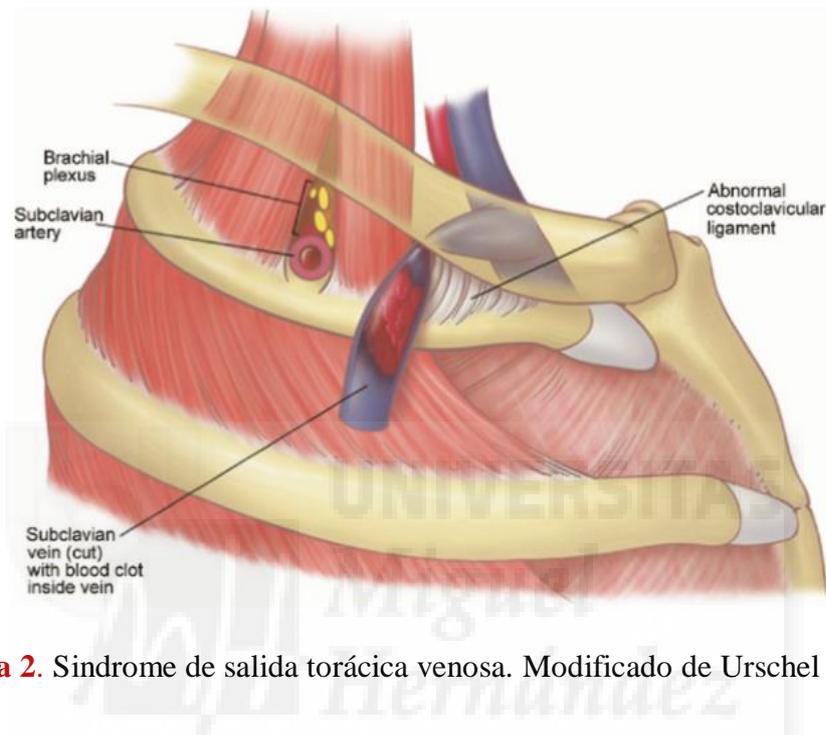


Figura 2. Síndrome de salida torácica venosa. Modificado de Urschel et al (1).

En la TVP de miembro superior relacionada con el síndrome de salida torácica, se puede observar la presencia de microtrauma y activación de la cascada de coagulación en la pared de la vena que a su vez genera fibrosis perivenular y adhesiones (10), por compresión a nivel de la primera costilla, el músculo escaleno, el músculo subclavio o el ligamento costoclavicular(11). En el caso de la trombosis de esfuerzo, este mecanismo se puede ver favorecido por el movimiento repetitivo de abducción o retroversión forzadas de la extremidad(12) y/o con anomalías anatómicas congénitas (costilla cervical, inserción anómala de la inserción del tendón del escaleno, músculos accesorios) o adquiridos (fractura ósea, hipertrofia del músculo subclavio) a nivel de la salida torácica.

Por otra parte, la TVP secundaria, corresponde al 80% de todos los casos de TVP de miembro superior y puede ser debida a la presencia de un catéter venoso central insertado en la vena, intervenciones quirúrgicas en la zona de la salida torácica,

trauma, embarazo, uso de anticonceptivos hormonales, enfermedades oncológicas o trombofilia(3) (13).

Las manifestaciones clínicas de la TVP de esfuerzo de miembro superior varían en presentación y severidad pero habitualmente se observa dolor a nivel axilo-humeral, edema de la extremidad(12), cambios de coloración (más frecuente cianosis) y circulación colateral a nivel de hombro ipsilateral (signo de Urschel)(1)(14), predominando la afectación en el miembro superior dominante. El inicio de los síntomas suele ser de forma aguda o subaguda pero en algunas ocasiones los síntomas pueden ser muy leves y pasar desapercibidos condicionando el cuadro clínico a la cronicidad(15). En la presentación aguda o subaguda, la mayoría de los pacientes refieren un evento precipitante relacionado con esfuerzo físico con la extremidad afectada(16).

Ante la sospecha clínica de TVP de miembros superiores, la prueba radiológica inicial de elección es la ecografía doppler(17), por su disponibilidad, portabilidad y bajo costo además de una alta sensibilidad (84-97%) y especificidad del 93-96%(13). Otras pruebas como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear(18) también pueden ser realizadas con el fin de visualizar los trayectos venosos no evaluables por ecografía debido a la interposición ósea(9) además de visualizar anomalías anatómicas subyacentes o posibles obstrucciones de la salida torácica. La venografía es la prueba “gold standard” para el diagnóstico, pero no se realiza de manera rutinaria por lo invasivo de la misma, su costo y los efectos adversos que se pueden presentar secundarios al uso de medio de contraste(19).

Las complicaciones de la TVP de miembros superiores incluyen las EP, que se presenta en el 4-10% de los casos, el SPT y trombosis recurrente(14).

El SPT se refiere al desarrollo de síntomas o signos de insuficiencia venosa crónica relacionadas con la TVP, que reduce la calidad de vida de los pacientes especialmente si el brazo dominante es el afectado. La incidencia de SPT después de la TVP de miembro superior varía de 7-50% en la etiología primaria y suele ser más frecuente en la TVP de etiología primaria(10) y en aquellos pacientes que han recibido como tratamiento anticoagulación exclusiva(13). Con el uso de un enfoque más agresivo

(anticoagulación, trombolisis y descompresión quirúrgica de la salida torácica), la incidencia de SPT se ha visto que disminuye de forma notoria (20) (21) (1).

La opción más adecuada para el tratamiento es controvertida. Las guías American College of Chest Physicians (CHEST)(5) examinaron el mejor tratamiento para los individuos con TVP aguda de miembros superiores y recomiendan firmemente que se les administre anticoagulación parenteral en la fase aguda (Grade 1B), seguido de la administración de anticoagulación oral crónica durante un mínimo de 3 meses (Grado 1B). También recomiendan la administración del tratamiento anticoagulante sola por sobre la trombólisis (Grade 2C) (5).

Las guías señalan que estas recomendaciones se basan en evidencia indirecta proveniente de estudios realizados en individuos con TVP de los miembros inferiores, en estudios observacionales y en la comprensión de la evolución natural de la TVP de miembros superiores (22) .

La trombolisis restaura la permeabilidad de las venas en 64 a 84% de los pacientes, con mejores tasas de permeabilidad relacionadas con el inicio más temprano del tratamiento lítico. Si el paciente es valorado dentro de las primeras dos semanas al inicio de los síntomas, se puede considerar de forma razonable la realización de venografía y trombolisis local guiada por catéter para reducir la carga trombótica(9).

Tras una trombólisis exitosa, algunos médicos prefieren la anticoagulación durante 1-3 meses para permitir la curación endotelial y la resolución de la inflamación aguda antes de la descompresión de la salida torácica. Sin embargo, dado el riesgo de re-trombosis (2), la mayoría de los cirujanos abogan por la descompresión quirúrgica durante la misma hospitalización que la terapia trombolítica. Independientemente del momento de la descompresión quirúrgica, la anticoagulación se debe mantener hasta que se pueda realizar la cirugía (23).

El objetivo de la descompresión de la salida torácica es proporcionar más espacio a través del cual puedan pasar las estructuras neurovasculares de la extremidad superior(24). Actualmente se utilizan tres enfoques quirúrgicos para la descompresión de la salida torácica: los enfoques transaxilar, supraclavicular e infraclavicular, cada

uno con ventajas y desventajas (23). No hay datos en la literatura que comparen los abordajes quirúrgicos para la descompresión, y no existe un consenso de expertos sobre qué abordaje quirúrgico o método para tratar el segmento venoso lesionado es mejor.

La combinación de trombolisis y descompresión quirúrgica precoz de la salida torácica puede llegar a ser exitosa en más del 90% de los pacientes(9). La anticoagulación con descompresión quirúrgica es menos efectiva pero podría presentar mejores resultados que la anticoagulación exclusiva(9)(25).

En los casos de recurrencia trombótica después de la descompresión quirúrgica, la realización de venografía y trombolisis local guiada por catéter, se intentan nuevamente con la administración de anticoagulación a largo plazo posteriormente. En aquellos pacientes con oclusión crónica venosa de la extremidad superior, ésta puede persistir a pesar de las maniobras de descompresión, por lo que dependiendo de la gravedad de la sintomatología, debe considerarse la reconstrucción quirúrgica del vaso(9).

A pesar de los avances en el estudio de la patogénesis y tratamiento, un número significativo de pacientes continúan siendo tratados de manera subóptima.

2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2.1 Hipótesis general

La mejor estrategia para evitar el SPT en TVP de esfuerzo de miembro superior es desconocida y no existen ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo, en la práctica clínica, muchos grupos abogan por un tratamiento de trombolisis local y cirugía precoz, que podría tener mejores resultados que la anticoagulación exclusiva.

2.2 Hipótesis operativa

El riesgo de SPT disminuye su incidencia en más del 50% en pacientes diagnosticados de TVP de esfuerzo tratados con trombolisis precoz guiada por catéter seguido de

cirugía de liberación precoz de la salida torácica aquellos pacientes tratados con anticoagulación exclusiva.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Determinar si la realización de trombolisis precoz guiada por catéter seguida de cirugía precoz descompresiva de la salida torácica disminuye la incidencia de SPT en pacientes adultos con diagnóstico de TVP de esfuerzo de miembro superior.

3.2 Objetivos secundarios

- Describir los factores de riesgo de la TVP de esfuerzo de miembro superior en la población seleccionada.
- Describir las distintas comorbilidades de los pacientes seleccionados con diagnóstico TVP de esfuerzo de miembro superior.
- Describir la incidencia de SPT en pacientes tratados con anticoagulación exclusiva, tras 2 años de seguimiento.
- Describir la incidencia de SPT en pacientes tratados con trombolisis precoz guiada por catéter seguido de cirugía precoz descompresiva del estrecho torácico, tras 2 años de seguimiento.
- Analizar los efectos secundarios y eventos adversos del tratamiento anticoagulante en pacientes tratados bajo esta estrategia
- Analizar los efectos secundarios y eventos adversos del tratamiento trombolítico en pacientes tratados bajo esta estrategia
- Analizar los efectos secundarios y eventos adversos de la cirugía de liberación de la salida torácica en pacientes tratados bajo esta estrategia.

4. METODOLOGIA

4.1 Diseño del estudio

Por las características del estudio y sus objetivos, se decide la realización de un estudio de cohortes retrospectiva que incluirá a 50 pacientes atendidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), diagnosticados de TVP de esfuerzo de miembro superior por cualquier servicio médico-quirúrgico entre el año 2011 y febrero de 2017 ambos incluidos, en el cual se analizarán los casos de SPT en pacientes que han recibido el tratamiento anticoagulante estándar y en aquellos que han recibido trombolisis precoz guiada por catéter seguido de cirugía precoz de liberación del estrecho torácico.

.De esta forma podremos también investigar los distintos factores de riesgo que podrían estar asociados, así como la causa por la cual se produjo la TVP de esfuerzo de miembro superior, pudiendo determinar si existe o no relación con el evento a estudiar.

Se incluirán algunas variables relevantes como recurrencia, hemorragia y muerte en los siguientes dos años tras el diagnóstico de la TVP de esfuerzo de miembro superior. El análisis de la variable principal y estas variables permitirá conocer la evolución de los pacientes y la eficacia de la estrategia terapéutica adoptada.

4.2 Ámbito del estudio

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es una institución de tercer nivel de atención, en funcionamiento desde 1975. Está localizado en la pedanía El Palmar de Murcia. Pertenece al área de salud de referencia I y brinda cobertura a una población aproximada de 550.000 habitantes. El hospital cuenta con 919 camas disponibles y 32 quirófanos. Presta atención a 14 zonas de salud, siendo hospital de referencia para los servicios de Cirugía Cardiovascular y Torácica, Cirugía Cardíaca Infantil, Cirugía Maxilofacial, Cirugía Plástica y Quemados, Cirugía y Oncología Pediátrica, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica y Neonatológica, Neurocirugía, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Hemodinámica, Medicina Nuclear y Coordinación y Actividad de Trasplantes. Según las últimas estadísticas (2017), el

hospital presentó 190.000 pacientes ingresados, con aproximadamente 550 urgencias atendidas por día.

4.3 Sujetos del estudio

Población diana: pacientes con edad mayor o igual a 18 años diagnosticados de TVP de esfuerzo de miembro superior, entre los años 2011 y febrero 2017, ambos incluidos.

Población accesible: pacientes ingresados en cualquier servicio médico o quirúrgico en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Población elegible: pacientes adultos con un primer episodio de TVP de esfuerzo de extremidad superior.

Participantes: aquellos pacientes adultos con un primer episodio de TVP de esfuerzo de extremidad superior ocurrido entre enero de 2011 y febrero de 2017 (ambos incluidos) diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad mayor o igual de 18 años independientemente del sexo.
- Pacientes con un primer diagnóstico de trombosis TVP de esfuerzo de extremidad superior.
- Pacientes atendidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por cualquier especialidad
- Pacientes diagnosticados de TVP de esfuerzo de miembro superior entre el 01/01/2011 hasta 01/02/2017
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado (anexo 1)

Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos menores de 18 años
- Pacientes atendidos en otros hospitales diferentes al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
- Pacientes diagnosticados de TVP de miembro superior de etiología secundaria
- Pacientes diagnosticados de TVP de miembro superior tratados con trombolisis guiada por catéter posterior a 2 semanas del diagnóstico

- Pacientes diagnosticados de TVP de miembro superior tratados con cirugía precoz descompresiva del estrecho torácico posterior a 2 semanas del diagnóstico.

4.4 Tamaño muestral

El tto trombolítico seguido de la cirugía precoz de liberación de la salida torácica se estima que disminuye la tasa de SPT en 60% comparado con anticoagulación exclusiva(26) (12). La incidencia de SPT en pacientes tratados con anticoagulación exclusiva se encuentra en más del 50% (12).

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.1 en un contraste bilateral, se precisan 25 sujetos en el primer grupo y 25 en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0.53 y el grupo 2 de 0.12. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO.

4.5 Variables a estudio

Para la realización de nuestro trabajo, se analizarán diversas variables de interés que se exponen a continuación:

Variable independiente: anticoagulación exclusiva Tlocal guiada por catéter seguida de cirugía de liberación de la salida torácica.

Definición operacional:

- Tratamiento 1: Trombolisis precoz guiada por catéter seguido de liberación precoz de la salida torácica tras el diagnóstico.
- Tratamiento 2: Anticoagulación exclusiva

Escala de medición: nominal

Variable dependiente: Síndrome postrombótico

Definición operacional: aparición de SPT tras dos años de seguimiento desde el momento del diagnóstico

Escala de medición: nominal (SI/NO)

Otras variables: sexo (varón/mujer), edad en años, factores de riesgo de trombosis venosa profunda de esfuerzo de miembro superior (SI/NO), ejercicio físico (SI/NO), actividad laboral de carga (SI/NO), costilla cervical supernumeraria (SI/NO), anomalías de la primera costilla o de la clavícula (SI/NO), antecedente de fractura desplazada de la primera costilla o de la clavícula (SI/NO), hipertrofia del musculo

escaleno anterior (SI/NO), bandas fibrosas congénitas (SI/NO), anomalías de musculo subclavio (SI/NO), apófisis transversa larga de C7 (SI/NO), tabaquismo (SI/NO), muerte (SI/NO), episodio hemorrágico mayor(SI/NO), episodio hemorrágico menor(SI/NO), recurrencia(SI/NO), tiempo de seguimiento tras el diagnóstico en días, tiempo transcurrido hasta la aparición del SPT en días.

4.6 Recogida de datos

Para la recolección de las variables y la información correspondiente se utilizará el programa Excel, creando una base de datos para este fin.

En un primer tiempo se realizará la selección de los pacientes a incluir en el estudio a través del Servicio de Documentación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, quien aplica una búsqueda entre todos los diagnósticos registrados en el centro sanitario a través de los descriptores obtenidos del CIE-9: “trombosis venosa de esfuerzo de miembro superior” (451.83), “Síndrome de Paget Schroetter” (453.8) y “trombosis venosa profunda primaria de miembro superior “ (453.9).

En un segundo tiempo, y una vez obtenidos todos los pacientes que cumplen el diagnóstico buscado, se aplicarán los criterios de inclusión/exclusión. Tras la elección, se realizará un análisis de características demográficas y clínicas, haciendo uso de la revisión de los documentos médicos de cada uno de ellos bien sea en formato físico, a través del programa informatizado de historias clínicas del hospital (Selene) y/o a través del programa informatizado de prescripción médica (Silicon).

En lo que se refiere al consentimiento informado, se solicitará la exención de este, ya que se trata de un estudio retrospectivo en el que se van a recoger los datos de la práctica clínica habitual. Por otra parte, el solicitar el consentimiento informado podría llevar a cometer un sesgo de selección ya que este solo podría ser obtenido de pacientes disponibles (que siga vivo, permanencia en el seguimiento, etc)

4.7 Análisis de datos

Para el análisis de la información, se utilizará el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 22.

Las tasas de incidencia de SPT se calcularán como número de casos nuevos por 100.000 habitantes. En el estudio descriptivo las variables categóricas se expresarán como frecuencia relativa o porcentaje mientras que las cuantitativas se expresarán como media +/- desviación estándar si siguen una distribución normal o mediante mediana y rango intercuartílico si no la siguen.

La comprobación de la distribución se realizará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra. Para el análisis comparativo se utilizará el test de la U Mann Whitney para datos continuos no paramétricos y la t de Student para aquellas variables continuas que sigan una distribución normal.

Por otra parte, se utilizará el test de χ^2 para datos categóricos utilizando la corrección de Fisher cuando sea necesario. Así mismo, se realizará un análisis multivariante utilizando métodos de regresión logística. La significación estadística se establece en $p < 0.05$.

4.8 Dificultades y limitaciones

Al tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, el trabajo puede ser susceptible de sesgos.

Puede presentarse sesgo de selección, ya que no se llevarán a cabo técnicas de muestreo lo que no permite asegurar que la muestra sea representativa de la población. Así mismo, es posible que se presente sesgo por pérdida de seguimiento, pues se excluirán aquellos pacientes que no tengan un tiempo de seguimiento mínimo de 2 años desde el momento del diagnóstico.

Merece la pena recordar que todos los datos se obtendrán de la revisión de informes clínicos de forma retrospectiva, por lo que no se tendrá contacto directo con los pacientes. Es probable que se pueda producir sesgo de información en algunos casos.

5. PLAN DE TRABAJO

5.1 Etapas del desarrollo del proyecto

- **Inicio del proyecto- Mes 1:** Julio de 2019. Diseño de la base de datos y Solicitud de número de historias clínicas al servicio de codificación bajo los códigos CIE-9 451.83, 453.8, 453.9
- **Mes 2:** Agosto: Selección de pacientes
- **Mes 3:** Septiembre: Recogida de datos-Cumplimentación de la base de datos
- **Mes 4:** Octubre: Cumplimentación de la base de datos
- **Mes 5 y 6:** Noviembre y diciembre de 2019. Análisis estadístico
- **Mes 7 y 8:** Enero y febrero de 2020. Redacción de manuscritos
- **Mes 9:** Marzo de 2020. Traducción de la publicación
- **Mes 10 y 11:** Abril y mayo de 2020. Comunicaciones a congresos
- **Mes 11 y 12:** Mayo y Junio de 2020. Publicación de resultados

5.2 Distribución de tareas del equipo investigador

Investigador principal: Sonia Otálora Valderrama. Especialista en Medicina Interna. Facultativo perteneciente al servicio de Medicina Interna, Unidad de Corta Estancia/Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se encargará del diseño de la base de datos, la solicitud de las historias clínicas al servicio de codificación del Hospital, recogida de datos, elección de los pacientes, cumplimentación de la base de datos, análisis estadístico de los datos obtenidos, comunicaciones a congresos, redacción de los manuscritos y publicación de los mismos.

Investigador colaborador: Dr. Vladimir Salazar Rosa. Especialista en Medicina Interna. Doctor en Medicina. Facultativo perteneciente al servicio de Medicina Interna, Unidad de Corta Estancia/Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Profesor asociado Universidad de Murcia. Colaborará en el análisis estadístico de los datos obtenidos, la redacción de los manuscritos, presentación de datos a congresos y publicación de los manuscritos.

5.3 Cronograma de las actividades

RESPONSABLE: Sonia Otálora Valderrama		2019 (meses)						2020 (meses)					
Actividad	Participante	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
Diseño de base de datos	SOV	X											
Solicitud de número de historias clínicas al servicio de codificación bajo los códigos CIE-9 451.83, 453.8, 453.9	SOV	X											
Selección de pacientes	SOV		X										
Recogida de datos	SOV			X									
Cumplimentación de la base de datos	SOV			X	X								
Análisis estadístico	SOV VSR					X	X						
Redacción de manuscritos	SOV VSR							X	X				
Traducción de la publicación	Servicio de traducción especializada									X			
Comunicaciones a congresos	SOV VRS										X	X	
Publicación	SOV VSR											X	X

SOV: Sonia Otálora Valderrama; VSR: Vladimir Salazar Rosa.

5.4 Experiencia del equipo investigador

.Los facultativos, Dr Vladimir Salazar Rosa (jefe de la Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Especialista en Medicina Interna, Experto en Enfermedad Tromboembólica Venosa) y Sonia Otálora Valderrama (Especialista en Medicina Interna, Experto en Enfermedad Tromboembólica Venosa), cuentan con amplia experiencia en la Enfermedad Tromboembólica Venosa.

En el currículo del Dr Salazar, figuran numerosas publicaciones acerca del tema(12) (26) (27) participación en proyectos de investigación además de haber dirigido numerosas tesis doctorales relacionadas con el tema.

En el currículo de la Especialista en Medicina Interna, Sonia Otálora, se puede encontrar amplia formación en el área de enfermedad Tromboembólica Venosa con participación

en estudios y algunas publicaciones relacionadas con el tema(12). Actualmente doctorando en ciencias de la Salud.

6. ASPECTOS ETICOS

El estudio se someterá a la aprobación del comité ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, respetando en todo momento las normas de Buena Práctica Clínica de la Investigación y cumpliendo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki.

El estudio deberá ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. No será necesario el consentimiento informado de los participantes al tratarse de un estudio retrospectivo que pretende recoger los resultados obtenidos con la práctica clínica habitual. Los métodos para la obtención y análisis de datos seguirán el protocolo de privacidad y protección de datos según la ley vigente.

En cuanto a la confidencialidad de los datos, el estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios. La recogida de dichos datos se realizará de acuerdo a lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). La información clínica será anonimizada, es decir, en el momento de la recogida de datos se asignará un código numérico independiente a cada sujeto.

Dada la forma de presentación de la enfermedad y los factores de riesgo desencadenantes de la enfermedad, los resultados de tratamiento podrían llegar a diferir en función de género del paciente. Por esta razón, al momento de analizar los datos, se compararán los resultados en hombres y mujeres desde una perspectiva de género.

7. MARCO ESTRATEGICO

7.1 Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

Con este estudio se pretende determinar la incidencia de SPT en los pacientes con diagnóstico de TVP de esfuerzo de miembro superior en pacientes tratados con trombolisis precoz guiada por catéter seguida de cirugía de liberación precoz guiada por catéter en comparación con la incidencia de SPT en pacientes tratados con anticoagulación exclusiva.

No existe evidencia de los efectos de este tipo de tratamiento debido a que no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorio que permita establecer conclusiones. Los resultados que se han observado con este enfoque provienen de pacientes aislados o series muy cortas de pacientes salvo por el estudio publicado por Urschel(1) en el 2008, donde trató bajo estas premisas a más de 500 pacientes diagnosticados de Síndrome de Paget Schroetter.

Los datos del estudio, así como su análisis y conclusiones, podrían ser presentados en diferentes congresos nacionales (Forum de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Congreso Nacional de Medicina Interna,) internacionales (RIETE meeting, Congreso Europeo de Medicina Interna) además, de la realización de un manuscrito que se pretende sea publicado en una revista de primer o segundo cuartil.

Si este estudio arrojara resultados positivos donde se demuestre una marcada disminución de la incidencia de SPT, se puede plantear un cambio en la forma de tratamiento de esta patología con el fin de mejorar el pronóstico, así como disminuir las consecuencias en la vida diaria/laboral de los pacientes afectados y los costes sociosanitarios derivados.

Los resultados del estudio pueden tener un efecto sobre la práctica clínica:

- Mejorando el cuidado de los pacientes, realizando un diagnóstico precoz de la patología e iniciando el protocolo de confirmación radiológica para iniciar el manejo con trombolisis de forma precoz y la programación del mane quirúrgico’.

- Permitirá actuar sobre aquellos factores de riesgo modificables en pacientes diagnosticados de esta patología, al disponer de información representativa sobre aquellos pacientes que podrían ser sometidos al tratamiento descrito.

8. MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACION DEL PROYECTO

Para la realización de este estudio se dispone de los siguientes medios:

- **Tecnológicos:** ordenadores en el centro de recogida de los datos (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), programa IBM SPSS versión 22, material de oficina. En el hospital se cuenta con el programa de historias clínicas SELENE y el programa de prescripción médica SILICON, a través de los cuales se podrán obtener los informes clínicos, análisis de laboratorio, imágenes radiológicas y demás aspectos relacionados con el proceso de atención sanitaria.

El acceso a la bibliografía disponible a través de la Biblioteca Virtual de MurciaSalud es de libre acceso para los profesionales del Servicio Murciano de Salud y será a través de esta herramienta que se descargue la totalidad de la bibliografía descrita.

- **Humanos:** el equipo investigador está formado por dos médicos especialistas en Medicina Interna con formación específica en Enfermedad Tromboembólica Venosa y experiencia en la atención de pacientes con este tipo de patología.

- **Materiales:** El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca se encuentra en funcionamiento desde 1975. Dentro de la organización del hospital, se encuentra la Unidad de Corta Estancia/Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, estructurada desde 1999 y perteneciente al Servicio de Medicina Interna. Además, el hospital cuenta con consultas específicas para la atención de pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa, así como de un experimentado servicio de Radiología que además dispone de especialistas en la realización de procedimientos de Radiología intervencionista.

9. PRESUPUESTO

Los gastos previstos por el proyecto son:

CONCEPTO DE GASTO	2019	2020
Gastos en material bibliográfico	Biblioteca virtual Murcia salud: 0€	Biblioteca virtual Murcia salud: 0€
Gastos por utilización y acceso a infraestructuras científicas y técnicas	0€	0€
Programa IBM SPSS versión 22	0€	0€
Elaboración de la base de datos	0€	0€
Digitación de datos	150€	150€
Gastos de difusión: Comunicaciones a congresos	0€	0€
Gastos de difusión: Inscripción Fórum de Enfermedad Tromboembólica Venosa	0€	400€
Gastos de publicación en una revista científica de primer o segundo cuartil		1800€
Servicios de traducción y corrección de estilo		1200€
TOTAL DE GASTOS DEL PROYECTO	3700€	3700€

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Urschel HC, Patel AN. Surgery remains the most effective treatment for Paget-Schroetter syndrome: 50 years' experience. *Ann Thorac Surg.* julio de 2008;86(1):254-60; discussion 260.
2. Feinberg J, Nielsen EE, Jakobsen JC. Thrombolysis for acute upper extremity deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 de 2017;12:CD012175.
3. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med.* 3 de marzo de 2011;364(9):861-9.

4. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation*. 7 de agosto de 2012;126(6):768-73.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. febrero de 2016;149(2):315-52.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 14 de noviembre de 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
7. Weaver LA, Kanter CR, Costantino TG. Effort Thrombosis Provoked by Saxophone Performance. *J Emerg Med*. marzo de 2019;56(3):323-6.
8. Hill SL, Berry RE. Subclavian vein thrombosis: a continuing challenge. *Surgery*. julio de 1990;108(1):1-9.
9. Saleem T, Baril DT. Paget Schroetter Syndrome (Paget Von Schrotter Disease). En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 3 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482416/>
10. Alla VM, Natarajan N, Kaushik M, Warriar R, Nair CK. Paget-Schroetter Syndrome: Review of Pathogenesis and Treatment of Effort Thrombosis. *West J Emerg Med*. septiembre de 2010;11(4):358-62.
11. Koury JP, Burke CT. Endovascular management of acute upper extremity deep venous thrombosis and the use of superior vena cava filters. *Semin Intervent Radiol*. marzo de 2011;28(1):3-9.
12. Rosa Salazar V, Valderrama O, Pilar S del, Contreras H, Encarnación M, García Pérez B, et al. Multidisciplinary Management of Paget-Schroetter Syndrome. A Case Series of Eight Patients. *Arch Bronconeumol*. 1 de agosto de 2015;51(8):e41-3.
13. al MJ et. Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: Symptoms, Diagnosis, and Treatment. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658209>

14. Garg V, Poon G, Tan A, Poon KB. Paget-Schroetter syndrome as a result of 1st rib stress fracture due to gym activity presenting with Urschel's sign - A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2018;49:81-6.
15. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation.* 21 de septiembre de 2004;110(12):1605-11.
16. Zell L, Kindermann W, Marschall F, Scheffler P, Gross J, Buchter A. Paget-Schroetter Syndrome in Sports Activities: Case Study and Literature Review. *Angiology.* 1 de mayo de 2001;52(5):337-42.
17. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 17 de junio de 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
18. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* febrero de 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.
19. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 27 de noviembre de 2018;2(22):3226-56.
20. De GC, Massara M, Greco M, Villari S, Squillaci D, Spinelli F. Hybrid management of Paget-Schroetter syndrome due to thoracic outlet syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* febrero de 2016;64(2):109-12.
21. Urschel HC, Razzuk MA. Paget-Schroetter syndrome: what is the best management? *Ann Thorac Surg.* junio de 2000;69(6):1663-8; discussion 1668-1669.
22. Vemuri C, Salehi P, Benarroch-Gampel J, McLaughlin LN, Thompson RW. Diagnosis and treatment of effort-induced thrombosis of the axillary subclavian vein due to venous thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016;4(4):485-500.

23. Elixène J-B, Sadaghianloo N, Mousnier A, Brizzi S, Declémy S, Hassen-Khodja R. Long-term functional outcomes and subclavian vein patency in patients undergoing thoracic outlet surgery for Paget-Schroetter Syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. junio de 2017;58(3):451-7.
24. Umana E, Elsherif M, Binchy J. A Case of Paget-Schroetter Syndrome in a Young Male After Lifting Weights. *Ir Med J*. 14 de febrero de 2019;112(2):873.
25. Cires-Drouet R, Sharma J, McDonald T, Sorkin JD, Lal BK. Variability in the management of line-related upper extremity deep vein thrombosis. *Phlebology*. 31 de enero de 2019;268355519827155.
26. Lecumberri R, Soler S, Del Toro J, Barba R, Rosa V, Ciammaichella MM, et al. Effect of the time of diagnosis on outcome in patients with acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. enero de 2011;105(1):45-51.
27. Galanaud J-P, Bertolotti L, Amitrano M, Fernández-Capitán C, Pedrajas JM, Rosa V, et al. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):320-8.