

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA



Análisis del riesgo de recurrencia trombótica en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

AUTOR: Sara Stefanova Ileva

TUTOR: Pascual Marco Vera

COTUTORA: Ana Marco Rico

DEPARTAMENTO Y ÁREA: Medicina Clínica

CURSO ACADÉMICO: 2023-2024

CONVOCATORIA: Junio 2024

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
HIPÓTESIS DE TRABAJO	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño	11
Tamaño muestral.....	12
Criterios de inclusión	12
Recogida de datos	12
Variables de estudio.....	14
Aspectos éticos.....	14
RESULTADOS	15
Descripción de la muestra.....	15
Análisis del riesgo de recurrencia.....	17
Análisis de los marcadores de hipercoagulabilidad	19
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
Conclusiones.....	24
Limitaciones del Estudio.....	25
BIBLIOGRAFÍA	25

RESUMEN

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa es una patología frecuente que presenta una alta tasa de recurrencia y una tasa de mortalidad del 5-9%. Su incidencia sigue aumentando, a pesar de la identificación de los factores de riesgo y la trombopprofilaxis. Se utilizan la escala de DASH y el nomograma de Viena, que contemplan variables clínicas y analíticas, para predecir el riesgo de recurrencia y adecuar la duración del tratamiento anticoagulante.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo de corte transversal. Se incluyeron 51 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que han completado el tratamiento anticoagulante seguidos en la consulta de hematología al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de haber suspendido la anticoagulación. Se recogieron sus datos clínicos, así como los de hemostasia de las sucesivas revisiones.

Resultados: Los 51 pacientes seleccionados tenían una edad media de 56.5 años y hubo una mayor proporción de varones (54.9%). Los pacientes presentaron los factores de riesgo cardiovascular que según la literatura se asocian a la enfermedad tromboembólica venosa. El 23.53% de los pacientes obtuvieron una puntuación en la escala de DASH que se corresponde con riesgo de recurrencia anual alto (12.3%) y de ellos el 25% presentó recidiva. De los 5 pacientes que presentaron recurrencia trombótica, en el 60% eran de localización profunda y proximal, en el 20% de localización profunda y distal y en el 20% de localización superficial. Ninguno de los pacientes con antecedente de tromboembolismo pulmonar presentó recidiva. Comprobamos que el riesgo de recurrencia es superior en las trombosis venosas profundas de localización proximal. El nivel del TAFI y de la Generación de Trombina indican tendencia a la significación estadística: 0.079 y 0.074, respectivamente.

Conclusiones: Existe correlación entre la obtención de una alta puntuación en la escala de DASH y la recurrencia trombótica en nuestra muestra. Detectamos una fuerte asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la recurrencia trombótica. La trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores es la que presentó un mayor porcentaje de recurrencia. El TAFI y la Generación de Trombina tienen una tendencia a la significación estadística, por lo que se requieren más estudios y con una muestra más amplia para valorar su utilidad como predictores de recurrencia trombótica.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa, Recurrencia, Prueba de generación de trombina

ABSTRACT

Introduction: The venous thromboembolic disease is a common condition that presents a high recurrence rate with a fatal outcome in 5-9% of patients, and its incidence continues to rise despite the identification of risk factors and thromboprophylaxis. The DASH scale and the Vienna nomogram, which consider clinical and analytical variables, have demonstrated useful to predict the risk of recurrence, and in addition the anticoagulant therapy duration.

Methods: This is a retrospective cross-sectional study. Fifty-one patients with venous thromboembolic disease who completed anticoagulant treatment were selected. They attended to hematology consultations one month, three months, and six months after discontinuing anticoagulation. Clinical data, as well as hemostatic parameters from successive follow-ups, were collected.

Results: The 51 selected patients had a mean age of 56.5 years, with a higher proportion of males (54.9%). Patients had cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolic disease according to the literature. A total of 23.53% of the patients

obtained a score on the DASH scale corresponding to a high annual recurrence risk (12.3%) and 25% of them experienced recurrence. Among the 5 patients who experienced thrombotic recurrence, 60% had proximal deep vein thrombosis, 20% had distal deep vein thrombosis and 20% had superficial vein thrombosis. None of the patients with a history of pulmonary embolism experienced recurrence. The P values for TAFI and ETP approached statistical significance: 0.079 and 0.074, respectively.

Conclusions: There is a positive relationship between obtaining a high score on the DASH scale and thrombotic recurrence. There is a strong association between cardiovascular risk factors and thrombotic recurrence. Proximal deep venous thrombosis of the lower limbs showed the highest percentage of recurrence. TAFI and Thrombin Generation show a trend toward statistical significance, indicating the need for further studies with a larger sample size to assess their utility as predictors of thrombotic recurrence.

Keywords: *Venous thromboembolic disease, Recurrence, Thrombin generation test*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, otras trombosis en cualquier localización venosa y la embolia pulmonar. Es una patología frecuente, afecta a aproximadamente 10 millones de personas cada año y es la tercera causa de enfermedad vascular después del infarto del miocardio y el ictus. Se asocia con una supervivencia reducida, costes elevados de atención médica y presenta una alta tasa de recurrencia, pues se estima que alrededor del 30% de los pacientes que han tenido un episodio experimentan recurrencia en los primeros 10 años. La recurrencia puede alcanzar una tasa de mortalidad de 5-9%. A pesar de los avances en

la identificación de los factores de riesgo y de la tromboprofilaxis, la incidencia de dicha patología sigue aumentando. (1,2,3,4)

La trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, la más frecuente, suele cursar con dolor y edema en el miembro afecto e impotencia funcional. De todas las TVP, el 50% embolizan provocando tromboembolismo pulmonar (TEP). Los síntomas que se asocian con el TEP son disnea, dolor torácico de tipo pleurítico, hemoptisis, síncope y tos. La prueba habitual diagnóstica de imagen para la TVP es el EcoDoppler venoso con compresión y para el TEP es el angio-scanner (angio TAC), si bien la gammagrafía de ventilación/perfusión es el “estándar de oro”. No obstante se recomienda previo a las pruebas de imagen, aplicar las escalas de riesgo, especialmente la escala de Wells, que combinada con el valor del dímero D estratifica el riesgo. (5)

Un dímero D negativo en un paciente con baja probabilidad clínica tiene un valor predictivo negativo alto (98%). En los pacientes con probabilidad clínica moderada o alta, sí que se debe realizar la ecografía Doppler o el angio TAC para confirmar o descartar el diagnóstico. (5)

Los factores de riesgo relacionados con TVP/TEP son los siguientes: tromboembolismo previo, edad, cirugía, inmovilización, dislipemia, obesidad, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, embarazo, terapia de reemplazo hormonal, trombofilia, neoplasia (Tabla 1). (6) No obstante casi el 50% de los pacientes menores de 50 años, no presentan factores de riesgo clínico, por lo que se incluyen dentro del grupo de las TVP/TEP idiopáticas o sin factores de riesgo. Es en estos casos donde entra en consideración el concepto de trombofilia, situación biológica de hiperactividad del sistema hemostático que incrementa el riesgo para padecer la enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla 1: Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Factores de riesgo

- Tromboembolismo previo
- Edad
- Cirugía (cadera, rodilla, ginecológica, próstata)
- Inmovilización
- Dislipemia
- Obesidad
- Tabaquismo
- Anticonceptivos orales
- Embarazo
- Terapia de reemplazo hormonal
- Trombofilia
- Neoplasia

Las TVP miembros inferiores se clasifican en proximales (afecta a la vena poplítea, venas femorales, ilíacas y a la vena cava inferior) y distales (afecta a los troncos tibioperoneos, las venas peronea y tibiales, así como a las venas gastrocnemias y sóleas). (7,8) El riesgo de recurrencia de ETV es 4.8 veces superior en pacientes con trombosis venosa profunda proximal (TVPP) que en la distal (TVPD). Cuanto más proximal es la localización, mayor es el riesgo de recurrencia. Si la localización es iliofemoral el riesgo de recurrencia es del 11.8%, mientras que si es poplítea o femoral el riesgo es aproximadamente del 5%. También se ha observado que hay mayor riesgo de recurrencia tras la interrupción de la

trombopprofilaxis en pacientes que tuvieron TEP sintomático que en aquellos que tuvieron TVP sin TEP. En un estudio retrospectivo en población menor de 55 años se halló que la recurrencia del TEP ocurre en el 12% de los pacientes en plazo medio de 3.2 años. (9)

Existen escalas de predicción clínica para la recurrencia trombótica:

- DASH score. Los predictores de riesgo son dímero D anormal 30 días después de interrumpir la anticoagulación (+2 puntos), edad menor de 50 años (+1 punto), sexo masculino (+1 punto) y ETV no asociada a terapia hormonal en mujeres (si está asociada -2 puntos). El riesgo de recurrencia anual en los pacientes con puntuación ≤ 1 es 3.1%, 6.4% si la puntuación = 2 y 12.3% si la puntuación obtenida ≥ 3 . (Tabla 2) (10)

Tabla 2: Escala de DASH

ESCALA DASH	
PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Dímero D anormal 30 días después de interrumpir la anticoagulación	+2 puntos
Edad <50 años	+1 punto
Sexo masculino	+1 punto
ETV durante terapia hormonal en mujeres	-2 puntos
PUNTUACIÓN FINAL	RECURRENCIA ANUAL
0-1	3.1%
2	6.4%
3-4	12.3%

- Nomograma de Viena: Las variables que se evalúan son el género, el tipo de trombosis y el dímero D medido en el momento de suspender la anticoagulación.

(Figura 1) (11)

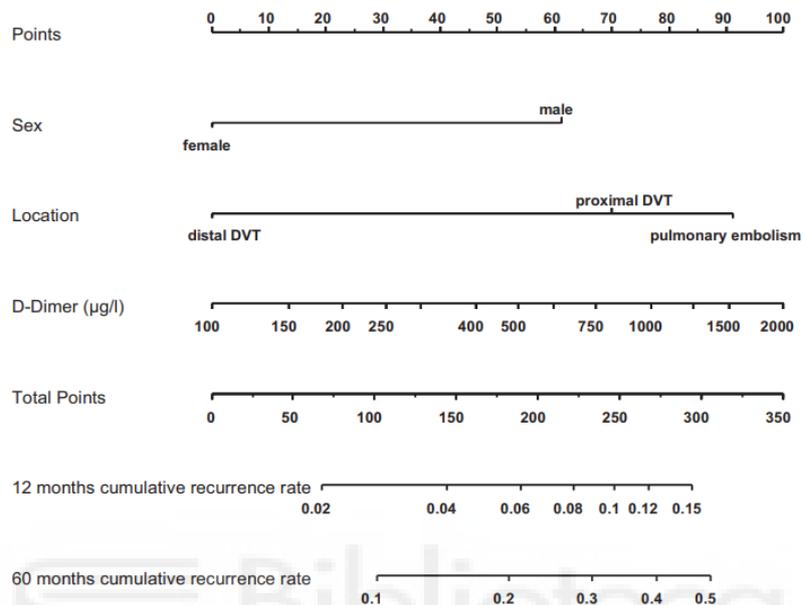


Figura 1: Nomograma de Viena

La trombofilia es una situación biológica clave a la hora de valorar el riesgo de recurrencia de la TVP/TEP . Hay dos tipos de trombofilias: (Tabla 3) (12)

- Trombofilias hereditarias: deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, mutación del factor V de Leiden, mutación G20210 del gen de la protrombina.
- Trombofilias adquiridas: síndrome del anticuerpo antifosfolípido.

Tabla 3: Tipos de trombofilias

TIPOS DE TROMBOFILIAS

HEREDITARIAS	<ul style="list-style-type: none">• Deficiencia de antitrombina• Deficiencia de proteína C• Deficiencia de proteína S• Mutación del factor V de Leiden• Mutación G20210 del gen de la protrombina
ADQUIRIDAS	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome del anticuerpo antifosfolípido

Las trombofilias de mayor riesgo de tromboembolismo venoso y de recurrencia son el síndrome antifosfolípido y la deficiencia de antitrombina. (13)

Respecto al riesgo de recurrencia, se han identificado cuatro fenotipos entre los pacientes que han tenido trombosis venosa profunda: (14)

- Fenotipo 1: Mujeres con terapia estrogénica (anticonceptivos). Es el fenotipo de menor riesgo de recurrencia de TVP y síndrome posttrombótico (SPT).
- Fenotipo 2: Pacientes con perfil de riesgo cardiovascular. Es el fenotipo con mayor riesgo de recurrencia de la ETV. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial tienen una fuerte relación con la ETV. También existe evidencia acerca del efecto acumulativo de los factores de riesgo cardiovascular para la aparición de TVP no provocada y su gravedad.

- Fenotipo 3: Pacientes con TVP previa y trombofilia conocida. Es el fenotipo con mayor incidencia SPT y el segundo grupo con mayor riesgo de recurrencia de TVP.
- Fenotipo 4: Pacientes sin características discriminativas específicas.

La duración óptima de la anticoagulación se establece en función del riesgo de recurrencia de la TVP y el riesgo de sangrado que presenta cada paciente. Las guías actualmente recomiendan:

- Riesgo bajo de recurrencia. El riesgo de recurrencia es menor del 3% al año y menor del 15% a los 5 años. En este grupo se incluyen los pacientes con un primer episodio de ETV provocado por un factor de riesgo transitorio mayor como cirugía con anestesia general durante más de 30 minutos, inmovilización durante más de 3 días por enfermedad aguda, hospitalización por traumatismo grave y parto por cesárea. Por esto, las guías actuales recomiendan anticoagulación durante 3-6 meses. (13,15,16)
- Riesgo intermedio de recurrencia. El riesgo de recurrencia es de 3-5% al año y 15-30% a los 5 años. En este grupo se incluyen los pacientes con cualquier evento tromboembólico venoso con factor de riesgo persistente o transitorio menor, así como la ETV recurrente con factor de riesgo persistente o transitorio identificable. En este caso, el tiempo de anticoagulación es individualizado y depende del número y el tipo de factores de riesgo, así como los valores y las preferencias del paciente. Además, para tomar dicha decisión es necesario hacer un análisis del riesgo de sangrado, ya que generalmente, si el riesgo de sangrado es alto se optará por una anticoagulación de 3-6 meses, mientras que si es bajo se optaría por anticoagulación indefinida. (13,15,16)

- Riesgo alto de recurrencia: El riesgo de recurrencia es mayor de 5% al año y mayor de 30% a los 5 años. En este grupo se incluyen los pacientes con TVPP recurrente y/o TEP sin factor de riesgo identificable, neoplasia activa y el primer episodio de TVPP y/o TEP sintomático. En estos casos está indicada la anticoagulación indefinida. (13,15,16)

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La recurrencia de la enfermedad Tromboembólica venosa según factores de riesgo clínicos y de laboratorio de hemostasia representa un reto importante diagnóstico pero que puede ser prevenible. El análisis clínico y de laboratorio, incorporando una técnica global de hemostasia como la prueba de generación de trombina, pueden ser útiles para la detección de riesgo y, por tanto, evitar la recurrencia trombótica.

OBJETIVOS

1. Analizar las características clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa de los pacientes al diagnóstico.
2. Valorar el riesgo de recurrencia según la localización de la enfermedad tromboembólica venosa y los factores de riesgo cardiovascular al mes, tres y seis meses después de haber suspendido la anticoagulación.
3. Analizar los marcadores biológicos clásicos y la prueba de generación de trombina a los que se puede asociar la recurrencia trombótica al mes, tres y seis meses tras haber suspendido la anticoagulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio retrospectivo de corte transverso.

Tamaño muestral: Al ser un estudio retrospectivo se incluirán los pacientes registrados en la base de datos de la Sección de Hemostasia y Trombosis: 51 pacientes registrados cuyos datos se van a analizar.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que hayan completado el tratamiento anticoagulante.
2. Pacientes con seguimiento en consultas de hematología de al menos 6 meses, que han acudido a la consulta al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de haber completado anticoagulante.
3. Pacientes mayores de 18 años.

Recogida de datos

1. Base de datos anonimizada de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en seguimiento en las consultas de Hematología.
2. Metodología de laboratorio

Pruebas de Laboratorio (al mes, 3 meses y 6 meses de suspensión de anticoagulación):

- Dímero D (Inmunoturbimetría, analizador automático).
- Factor VIII (Método cromogénico, analizador automático).
- Inhibidor de la Fibrinólisis Activado por Trombina (TAFI Método cromogénico, analizador automático).
- Prueba de generación de trombina (Fluorimetría, analizador automático) y su neutralización con trombomodulina.

La prueba de generación de trombina es una prueba global de hemostasia que nos proporciona información de la actividad de las proteínas procoagulantes y

anticoagulantes. Se basa en el análisis de la trombina generada al activar la coagulación añadiendo diferentes concentraciones de factor tisular, calcio y fosfolípidos al plasma que se analiza. Los resultados dan lugar al trombograma o curva de generación de trombina en la que se obtienen varios parámetros: (Figura 2) (17)

- Tiempo de inicio de generación de trombina o *Lag time* (min): Es el tiempo entre el inicio de la reacción y la generación de las primeras unidades de trombina.
- Tiempo al pico (min): Es el tiempo que se tarda en alcanzar el pico máximo de trombina.
- Pico de trombina (nM): Es el valor más alto de trombina que se puede alcanzar bajo condiciones experimentales.
- Potencial endógeno de trombina o *ETP* (nM x min): Es el área bajo la curva en el trombograma y representa la cantidad neta de trombina que se puede generar en este plasma bajo condiciones experimentales.
- Índice de velocidad (nM/min): Se corresponde con la pendiente de generación de trombina entre el lag-time y el tiempo al pico. Se mide en nM/min.
- Neutralización de la trombina o *Start tail* (min): Es el tiempo en el que la generación de trombina se detiene y toda la trombina producida es inhibida.

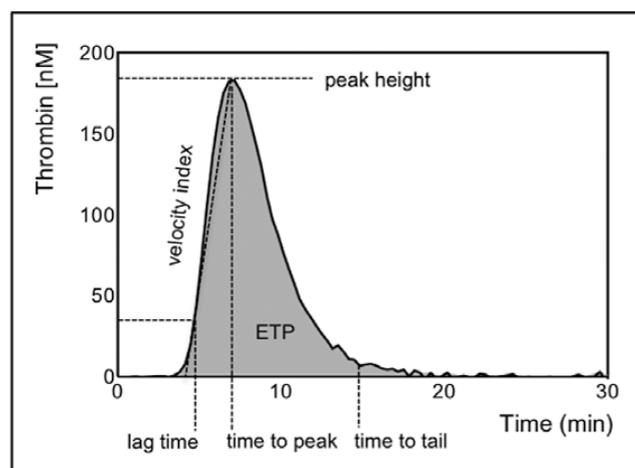


Figura 2: Curva de la generación normal de trombina

3. Estudio estadístico: Se describirán las variables cualitativas en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se presentarán como medianas y rango intercuartil (percentiles p25-p75). Para el análisis de las variables se usará la prueba de Mann-Whitney o “Chi” cuadrado para comparar las diferencias entre grupos. La significación estadística se situará en el 5% (valor de $p < 0.05$). El paquete estadístico se usará el SPSS versión 29 de IBM.

VARIABLES DE ESTUDIO

1. Demográficas: Edad y género.
2. Factores de riesgo cardiovascular (Hipertensión, Diabetes, Dislipemia, Obesidad, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, Tabaquismo).
3. Localización de trombosis (Trombosis venosa profunda en miembros inferiores proximal, Trombosis venosa profunda en miembros inferiores distal, Tromboembolismo pulmonar, Otras trombosis).
4. Recurrencia (al mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, >1 año).
5. Dímero D (al mes, 3 meses, 6 meses).
6. Factor VIII (al mes, 3 meses, 6 meses).
7. TAFI (al mes, 3 meses, 6 meses).
8. Test de generación de trombina (tiempo de inicio de la generación de trombina, tiempo al pico, pico de trombina, potencial endógeno de trombina, índice de velocidad, neutralización de la trombina, resistencia a la trombomodulina) (al mes, 3 meses, 6 meses).

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se ha evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario Dr. Balmis. El estudio se ha

realizado respetando los principios de la declaración de Helsinki, las normas de buena práctica clínica, la Ley de Protección de datos y la legislación vigente en España.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

De los 51 pacientes incluidos en el estudio, 28 eran varones (54.9%) y 23 eran mujeres (45.1%). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 56.5.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular en la muestra de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: la hipertensión arterial fue reportada en 14 de los casos (27,5%) la diabetes en 6 (11,8%) y la dislipemia en 19 (37,3%). La obesidad se presentó en 17 pacientes (33,3%), mientras que el síndrome de apnea obstructiva del sueño fue menos frecuente, en 7 (13,7%). El tabaquismo afectó a 13 casos (25,5%).

En nuestra serie de pacientes, 16 tenían antecedentes de trombosis venosa profunda proximal en miembros inferiores (31.37%), 7 de trombosis venosa profunda distal en miembros inferiores (13.7%), 14 de tromboembolismo pulmonar (33.3%) y 14 de otros tipos de trombosis (33.3%). De los pacientes con otras trombosis 9 tuvieron trombosis venosa superficial (TVS) (17.65%), 3 tuvieron trombosis de miembro superior (5.88%) y 2 tuvieron trombosis en vena esplénica (3.92%).

De los 51 pacientes estudiado 17 fueron diagnosticados de trombofilia (33.3%): 1 con déficit de proteína S (1.96%), 7 con mutación del factor V de Leiden (13.72%), 6 con mutación del G20210 del gen de la protrombina y 3 con síndrome del anticuerpo antifosfolípido (5.88%).

Tabla 4: Características de la muestra seleccionada

Características de la muestra seleccionada (n = 51)

Sexo	
- Varones, n (%)	28 (54.9%)
- Mujeres, n (%)	23 (45.1%)
Edad	
- Media \pm Desviación estándar	56.5 \pm 16.4 años
Factores de riesgo cardiovascular	
- Hipertensión, n (%)	14 (27.5%)
- Diabetes, n (%)	6 (11.8%)
- Dislipemia, n (%)	19 (37.3%)
- Obesidad, n (%)	17 (33.3%)
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño, n (%)	7 (13.7%)
- Tabaquismo, n (%)	13 (25.5%)
- Estrógenos, n (%)	5 (9.8%)
- Neoplasia, n (%)	5 (9.8%)
Tipo de trombosis	
- Trombosis venosa profunda proximal, n (%)	16 (31.37%)
- Trombosis venosa profunda distal, n (%)	7 (13.7%)
- Tromboembolismo pulmonar, n (%)	14 (33.3%)
- Otras trombosis, n (%)	14 (33.3%)
Trombofilia	
- Deficiencia de proteína S, n (%)	1 (1.96%)
- Mutación del factor V de Leiden, n (%)	7 (13.72%)
- Mutación G20210 del gen de la protrombina, n (%)	6 (11.76%)
- Síndrome antifosfolípido, n (%)	3 (5.88%)

En cuanto a la calidad de la anticoagulación, 24 de los pacientes recibieron tratamiento con antagonistas de la vitamina K y 14 de ellos (58.33%) tenían buena anticoagulación entendida como un INR que está en rango en más del 60% de los controles de INR. (Tabla 5)

Tabla 5: Tiempo en rango del INR de los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K

Tiempo en rango del INR (TTR)	
Sí, n (%)	14 (58.33%)
No, n (%)	10 (41.67%)

Análisis del riesgo de recurrencia

Aplicando la escala de DASH en la población estudiada obtenemos que el 23.53% presenta riesgo alto de recurrencia. El 25% de los pacientes en la categoría de alto riesgo experimentaron recidiva trombótica. (Tabla 6)

Tabla 6: Análisis del riesgo de recurrencia trombótica en la muestra seleccionada

Puntuación Escala de DASH	Riesgo anual de recurrencia	Pacientes, n (%)	Casos de recurrencia reportados
0-1	3.1%	24 (47.05%)	1 (1.96%)
2	6.4%	15 (29.41%)	1 (1.96%)
3-4	12.3%	12 (23.53%)	3 (5.88%)

De los 51 pacientes estudiados, solo 5 presentaron recurrencia trombótica. En cuanto al género, 2 eran varones (40%) y 3 eran mujeres (60%). La edad media de recurrencia fue

de 56 años. En lo referente a los factores de riesgo cardiovascular: la obesidad se reportó en 4 (80%), la dislipemia en 2 (40%), el tabaquismo en 2 (40%), la hipertensión en 1 (20%), el SAOS en 1 (20%) y diabetes en ninguno (0%). La localización de la trombosis fue profunda y proximal en 3 de ellos (60%), profunda y distal en 1 (20%) y superficial en 1 (20%). No se reportó ningún caso de recurrencia en los pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa por presentar un episodio de tromboembolismo pulmonar. De los pacientes que presentaron recurrencia, 1 de ellos presentaba un riesgo de recurrencia al año de 3.1%, 1 de ellos presentaba un riesgo de 6.4% y 3 de ellos presentaban riesgo de 12.3%, es decir, el 60% de los pacientes que presentaron el evento tenían alta puntuación en la escala de DASH. (Tabla 7)

Tabla 7: Características de los pacientes que presentaron recurrencia trombótica de la muestra seleccionada

	Género	Edad	FRCV	Localización trombosis	Riesgo estimado (DASH)
1	Varón	66	Dislipemia Obesidad SAOS Tabaquismo	TVPP	12.3%
2	Mujer	48	Sin FRCV	TVPP	3.1%
3	Mujer	47	Hipertensión Dislipemia Obesidad	TVS	12.3%
4	Mujer	53	Obesidad	TVPP	6.4%
5	Varón	66	Obesidad Tabaquismo	TVPP	12.3%

Analizando el porcentaje de recurrencia respecto al tiempo al suspender la anticoagulación observamos que la mayoría de los pacientes presentaron la recurrencia a partir del año y la recurrencia acumulada fue del 10%. (Tabla 8)

Tabla 8: Porcentaje de recurrencia respecto al tiempo al suspender la anticoagulación

Tiempo tras SAC	Porcentaje recurrencia (%)
1 mes	0
3 meses	0
6 meses	2
12 meses	2
> 12 meses	6
Acumulado	10

SAC: suspensión de la anticoagulación

Análisis de los marcadores de hipercoagulabilidad

Se compararon las medidas repetidas (al mes, a los 3 meses y a los 6 meses) del dímero D, TAFI y factor VIII mediante la prueba de Friedman y se obtuvieron valores de P de 0.464, 0.079 y 0.598, respectivamente. Es decir, los resultados no fueron estadísticamente significativos, sin embargo, se observó que el valor de P del TAFI se acerca al 0.05, por lo que se marca una tendencia a la significación estadística que podría ser corroborada al ampliar la muestra. El factor VIII está aumentado, pero sin alcanzar la significación estadística probablemente porque está más relacionado con la persistencia de los factores de riesgo cardiovascular que con el riesgo de recidiva trombótica. (Tabla 9)

Tabla 9: Análisis de la significación estadística de las determinaciones del dímero D, TAFI y factor VIII al 1 mes, 3 meses y 6 meses de suspender la anticoagulación.

Variable	Percentiles			p*
	25	50	75	
Dímero D 1	0,3	0,4	0,6	0,464
Dímero D 3	0,3	0,4	0,6	
Dímero D 6	0,3	0,4	0,5	
TAFI 1	106,0	119,5	130,0	0,079
TAFI 3	110,0	129,5	141,0	
TAFI 6	103,0	112,5	122,5	
FVIII 1	119,0	140,0	159,0	0,598
FVIII 3	123,5	140,0	173,0	
FVIII 6	125,5	145,0	164,0	

Se compararon las medidas repetidas (al mes, a los 3 meses y a los 6 meses) del Lag-time, Pico de trombina, Tiempo al pico, *ETP*, índice de velocidad y *Start Tail* obteniendo valores de P de 0.314, 0.607, 0.417, 0.074 y 0.882, respectivamente. Los resultados no fueron estadísticamente significativos. El valor de P en la comparación del *ETP* se acerca al 0.05, por lo que al igual que con el TAFI marca una tendencia a la significación estadística, que podría ser comprobada al ampliar la muestra. (Tabla 10)

Tabla 10: Análisis de la significación estadística de los parámetros de la curva de la trombina al 1 mes, 3 meses y 6 meses de suspender la anticoagulación.

Parámetro	Mes 1	Mes 3	Mes 6	p*
Lag-time	1,3 [1,1-1,4]	1,3 [1,1-1,3]	1,3 [1,1-1,4]	0,314
Pico de trombina	114,3 [97,1-132,9]	125,5 [102,9-166,1]	133,5 [121,3-146,3]	0,607
Tiempo al pico	1,1 [1,0-1,3]	1,1 [1,0-1,2]	1,1 [1,1-1,2]	0,417
<i>ETP</i>	104,4 [89,5-112,7]	106,4 [98,0-118,5]	111,9 [95,5-126,1]	0,074
Índice de velocidad	110,6 [86,7-164,7]	142,7 [101,0-222,2]	138,5 [113,5-178,1]	0,882
<i>Start Tail</i>	0,9 [0,8-1,1]	0,9 [0,8-1,1]	0,9 [0,8-1,0]	> 0,05 TM

*valor de p obtenido tras la comparación de los valores de los parámetros en los tres tiempos en los que se han evaluado las variables

TM Para el cálculo de las diferencias se utilizó un modelo lineal mixto

Se compararon las medidas repetidas (al mes, a los 3 meses y a los 6 meses) de la resistencia a la trombomodulina (INH TM) y se obtuvo un valor de P de 0.325, es decir, no fue estadísticamente significativo. (Tabla 11)

Tabla 11: Análisis de la significación estadística de la resistencia a la trombomodulina al 1 mes, 3 meses y 6 meses de suspender la anticoagulación.

Variable	Percentiles			p*
	25	50	75	
INH TM 1	31,0	49,2	55,7	0,325
INH TM 3	23,6	48,9	58,5	
INH TM 6	25,5	37,6	52,8	

Teniendo en consideración que los pacientes de nuestra muestra recurrieron a partir de los 6 meses de interrumpir la anticoagulación tiene interés analizar los valores de las variables analíticas en la última determinación (a los 6 meses de suspender la anticoagulación). En cuanto al dímero D el 60% de los pacientes con recurrencia niveles mayores de 0.5 de dímero D, el 60% tuvieron TAFI > 100% y 20% tuvieron unos niveles superiores a 150 de FVIII. En cuanto a la ETP, el 80% de los pacientes que recurrieron tuvieron valores superiores al 100% y en relación con la INH TM, el 60% de ellos tuvieron valores inferiores al 40%. (Tabla 12)

Tabla 12: Análisis de las determinaciones de los marcadores de hipercoagulabilidad a los 6 meses de suspender la anticoagulación en los pacientes que presentaron recurrencia trombótica

	Dímero D	TAFI	FVIII	ETP	INH TM
Paciente 1	1.78	90	146	104,1	36,62
Paciente 2	0,31	140	131	91,22	52,71
Paciente 3	0.27	151	116	167,4	21,01
Paciente 4	1.13	163	140	125,4	27,79
Paciente 5	0.52	97	162	120,3	54,56

DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es una patología crónica en la que la recurrencia tiene una tasa de mortalidad del 5-9%. Predecir la probabilidad de recurrencia en cada caso es de vital importancia debido a que la mayoría de estas pueden ser prevenidas con anticoagulación.

En cuanto a las características de la muestra seleccionada, tenemos mayor porcentaje de varones (54.9%) y la edad media de los pacientes es 56.5, lo cual es congruente con la literatura, puesto que tanto el sexo masculino como el aumento de la edad están descritos como factores de riesgo de trombosis.

Las características clínicas y biológicas de los pacientes se corresponden con las publicaciones en la literatura de series más amplias, ya que presentan los factores de riesgo que se asocian a la enfermedad tromboembólica venosa.

Los factores de riesgo que más se presentaron en la muestra seleccionada fueron la dislipemia (37.2%), la obesidad (33.3%), la hipertensión (27.5%) y el tabaquismo (25.5%). El 80% de los pacientes que tuvieron recurrencia trombótica tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular y 60% tenían dos o más. Los pacientes que tienen factores de riesgo cardiovascular representan el fenotipo con mayor riesgo de recurrencia trombótica y cuando se presentan juntos tienen un efecto acumulativo. Esto sugiere la importancia del control de dichos factores de riesgo para prevenir la recurrencia.

En cuanto al efecto de los anticonceptivos estrógenos, 9.8% de los pacientes presentaron este riesgo, pero ninguno tuvo recurrencia trombótica, lo cual también es congruente con la literatura, ya que es el fenotipo con menor riesgo de recurrencia.

En lo referente a la trombofilia, el 20% de los pacientes que recurrieron tenían trombofilia. Sin embargo, se trató de una trombofilia de bajo riesgo de recurrencia (mutación del factor V de Leiden en heterocigosis).

El 9.8% de la muestra tenía el diagnóstico de cáncer, que sabemos que es un factor de riesgo mantenido y que, por tanto, eleva en gran medida el riesgo de recurrencia. Ninguno de los pacientes con neoplasia conocida presentó recurrencia. Esto puede deberse a que la anticoagulación se mantiene durante más tiempo en los pacientes oncológicos porque se conoce que la neoplasia aumenta considerablemente el riesgo de recidiva trombótica.

En nuestra serie hemos comprobado que el riesgo de recurrencia es superior en la trombosis venosa profunda proximal que en el distal. Del total de recurrencias, el 60% de los pacientes tuvieron trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores, el 20% tenían trombosis venosa profunda distal de miembros inferiores y el 20% tuvo trombosis venosa superficial. En la literatura está descrito que el riesgo de recurrencia es superior en pacientes con tromboembolismo pulmonar sintomático que en pacientes con trombosis venosa profunda, sin embargo, ninguno de los pacientes con tromboembolismo pulmonar de la cohorte examinada presentó recurrencia. Esta diferencia puede deberse a que los pacientes con tromboembolismo pulmonar se anticoagulan de forma más prolongada que los pacientes con trombosis venosa profunda por indicación de las guías y porque es un cuadro que se considera de mayor gravedad.

El 60% de los pacientes que presentaron recurrencia obtuvieron alta puntuación en la escala de predicción clínica DASH, lo cual sugiere su utilidad en la práctica clínica. La falta de recurrencia en los 40% restantes que también obtuvieron puntuación alta en la escala de DASH puede atribuirse a que cuando estos pacientes vuelven a presentar

factores de riesgo en las sucesivas evaluaciones en las consultas de hematología se les reinicia el tratamiento anticoagulante con heparinas.

La recurrencia acumulada en la muestra estudiada fue del 10%. Se ha descrito un riesgo de recurrencia del 10.3% a los 5 años en pacientes sin anticoagulación prolongada en estudios con series más amplias, por lo que el resultado que hemos obtenido corrobora la evidencia existente. (4)

Tras la comparación de los valores de los marcadores de hipercoagulabilidad al mes, a los 3 y a los 6 meses de suspender la anticoagulación, se observó que los valores de P para el TAFI y la ETP se acercan a la significación estadística. En los pacientes de la muestra con recidiva trombótica dichos valores se encontraban elevados.

CONCLUSIONES

Conclusiones

- Existe correlación entre los pacientes que presentan recurrencia trombótica y la obtención de puntuación alta en la escala de DASH.
- Los pacientes que presentaron recurrencia tienen los factores de riesgo cardiovasculares descritos en la literatura.
- El tipo de trombosis que presentó mayor porcentaje de recurrencia fue la trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores.
- El TAFI y *ETP* tienen tendencia a la significación estadística, por lo que hay que hacer un estudio con una muestra más amplia investigar su potencial como predictores de riesgo trombótico.
- La implementación de la prueba de Generación de trombina puede representar un desarrollo futuro para evaluar el riesgo de recurrencia.

Limitaciones del Estudio

- Tamaño muestral. Hemos incluido en nuestro estudio 51 pacientes, de los cuales sólo 5 presentaron recurrencia trombótica y no ha sido posible obtener resultados concluyentes.
- Sesgo de buena práctica clínica: En los pacientes con anticoagulación suspendida en los cuales se observa una elevación de los marcadores de hipercoagulabilidad o aparición de factores de riesgo de trombosis en las sucesivas visitas en consultas externas de hematología se restaura el tratamiento anticoagulante.
- El tratamiento anticoagulante es individualizado, la duración del tratamiento se establece en función del riesgo trombótico y/o hemorrágico y en práctica clínica su duración está muy condicionada por la persistencia de factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12:464-74.
2. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019; 4:163-73.
3. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12:464-74.
4. De Winter MA, Büller HR, Carrier M, Cohen AT, Hansen JB, Kaasjager KAH et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. *European Heart Journal.* 2023;44(14):1231-44.

5. Jorge-Sandoval B, Matías-Florenzano V. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015; 26:338–43.
6. Rodak FB, Fritsma GA, Keohane EM. *Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas*. México: Editorial Médica Panamericana; 2014. p.774-8.
7. Gabriel-Botella F, Peñarroja-Otero C, Martínez-Bodí R, Labiós-Gómez M. Las trombosis venosas profundas distales de los miembros inferiores: un problema controvertido. *Angiología*. 2016;68(3):235-41.
8. Trujillo-Santos AJ. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. *Revista Clínica Española*. 2020;220:57-68.
9. Palareti G. Recurrent venous thromboembolism: what is the risk and how to prevent it. *Scientifica (Cairo)*. 2012:391734.
10. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012 Jun;10(6):1019-25.
11. Kyrle PA, Eischer L, Šinkovec H, Gressenberger P, Gary T, Brodmann M, et al. The Vienna Prediction Model for identifying patients at low risk of recurrent venous thromboembolism: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2024;45(1):45-53.
12. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21; 377: 1177-87.
13. Lip GYH, Hull RD, García DA. Selecting adult patients with lower extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism for indefinite anticoagulation. In: UpToDate, Shefner JM (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

14. Iding AFJ, Pallares-Robles A, Ten-Cate V, Ten-Cate H, Wild PS, Ten-Cate AJ. Exploring phenotypes of deep vein thrombosis in relation to clinical outcomes beyond recurrence. *J Thromb Haemost.* 2023 May; 21:1238-47.
15. Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. *J Cardiol.* 2022; 79:79-89.
16. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4:4693-738.
17. Tripodi A. Thrombin generation: a global coagulation procedure to investigate hypo- and hyper-coagulability. *Haematol.* 2020;105(9):2196-9.



ANEXO 1: Abreviaturas empleadas según el orden de aparición en el trabajo

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
TVP	Trombosis venosa profunda
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVPP	Trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores
TVPD	Trombosis venosa profunda distal de miembros inferiores
SPT	Síndrome postrombótico
TAFI	Inhibidor de la Fibrinólisis Activado por Trombina
<i>ETP</i>	Potencial endógeno de trombina
INH TM	Resistencia a la trombomodulina
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
TVS	Trombosis venosa superficial