

Trombembolismul venos recidivat – un studiu prospectiv

Ionuț Munteanu¹,
Ioana Munteanu²

1. Spitalul Clinic Sanador;
2. Institutul de Pneumologie
„Marius Nasta” București

Contact:
dr. Ionuț Munteanu, Spitalul
Clinic Sanador București,
ionutbogdan@yahoo.com

Abstract

Recurrent venous thromboembolic events – a prospective study

The recurrence rate after venous thromboembolism (VTE) is high and risk factors for recurrent thromboembolic events were investigated only on a small scale. **Objectives:** estimating the cumulative incidence of recurrent venous thromboembolism after a first episode of venous thromboembolism, identification of risk factors for recurrent venous thromboembolism, of the optimal methods of diagnosis and establish a proper treatment protocol. **Method:** we conducted a prospective study for 2 years on 401 patients with objectively verified symptomatic VTE. Medical records were reviewed for all patients during follow-up and episodes of recurrent thromboembolism were recorded. **Results:** the incidence of recurrent venous thromboembolic events at 2 years was 16.54% after a first episode of VTE. The incidence of fatal pulmonary embolism after 2 years was 4.54%. Proximal deep venous thrombosis (DVT), malignancy and history of venous thromboembolism predict an increased risk of recurrent events. Postoperative DVT and long-term oral anticoagulant treatment involve a lower risk of recurrent events. Sex, age, initial antithrombotic therapy or immobilization did not affect the risk of a recurrent event. Correctly managed anticoagulant therapy decreases the recurrence rate. **Conclusions:** The recurrence rate after a symptomatic DVT is high. Patients with proximal DVT, diagnosed cancer, short-term oral anticoagulant treatment or a history of thromboembolic events had a higher risk of recurrent events, while patients with postoperative DVT, but without neoplasia had a lower recurrence rate. **Keywords:** recurrent venous thromboembolism, risk factors, prevention, correct therapy

Rezumat

Rata de recidivă după trombembolismul venos (TEV) este mare și factorii de risc pentru evenimentele tromboembolice recurente au fost investigați numai pe o scară mică. **Obiective:** estimarea incidenței cumulate a evenimentelor tromboembolice venoase recurente după un prim episod de trombembolism venos, identificarea factorilor de risc pentru trombembolism venos recurent, a metodelor optime de diagnostic și stabilirea unui protocol terapeutic corespunzător. **Metodă:** am realizat un studiu prospectiv timp de 2 ani, pe 401 pacienți, cu TEV simptomatic obiectiv verificat. Dosarele medicale au fost revizuite pentru toți pacienții în timpul urmăririi și au fost înregistrate episoadele de recurență tromboembolică. **Rezultate:** incidența evenimentelor tromboembolice venoase recurente la 2 ani a fost de 16,54% după un prim episod de TEV. Incidența embolismului pulmonar fatal la 2 ani de a fost de 4,54%. Tromboza venoasă profundă (TVP) proximală, neoplaziile și istoricul de trombembolism venos anticipează un risc crescut de evenimente recurente. TVP postoperatorie și o durată lungă a tratamentului anticoagulant oral au implicat un risc mai mic de evenimente recurente. Sexul, vârsta, terapia inițială antitrombotică sau imobilizarea nu au afectat riscul de un eveniment recurent. Tratamentul anticoagulant condus corect scade rata de recidivă. **Concluzii:** rata de recurență după o TVP simptomatică este mare. Pacienții cu TVP proximală, cancer diagnosticat, durată scurtă a tratamentului anticoagulant oral sau un istoric de evenimente tromboembolice au avut un risc mai mare de evenimente recurente, în timp ce pacienții cu TVP postoperator, dar fără patologie neoplazică au avut o rată de recurență mai mică. **Cuvinte-cheie:** tromboembolism venos recidivat, factori de risc, profilaxie, terapie adecvată

Trombembolismul pulmonar reprezintă a treia entitate patologică cardiovasculară ca frecvență după episoadele ischemice coronariene acute și accidentele vasculare cerebrale și, totodată, cauza principală de deces la pacienții peste 65 ani spitalizați și la gravide¹.

Tromboza venoasă profundă constituie o complicație majoră la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale în sfera abdominală sau ortopedică, în patologia oncologică sau în alte boli cronice. Tratată necorespunzător, tromboza venoasă profundă se poate complica cu trombembolism pulmonar. Din această cauză, cele două entități patologice se pot grupa, putând fi considerate părți ale aceluiași proces: **trombembolismul venos**.

Această recunoaște cauze genetice și dobândite, dintre care primele sunt legate de stază sau hipercoagulabilitate și cele din urmă se referă aproape invariabil la hipercoagulabilitate (tabelul I). Mai multe cauze de tromboză venoasă au fost recunoscute cu mult timp în urmă, cum ar fi: imobilizarea,

chirurgia, traumatismele, mulajele de ghips, sarcina, perioada postpartum, anticoagulatele lupice, cancerul și hormonii feminini^{2, 3, 8-10}.

Pe de altă parte, este important să se realizeze că diagnosticul este frecvent omis în practica clinică, după cum a arătat incidența ridicată de trombembolism venos în studiile de autopsie⁴. Acest lucru ar putea fi explicat parțial prin natura trombembolismului venos asimptomatic. Astfel, diagnosticul trombembolismului venos devine o provocare dificilă^{11,12}. Mai multe studii au demonstrat că 50-80% din pacienții diagnosticați cu embolie pulmonară au tromboză venoasă profundă confirmată prin teste obiective, deși acești pacienți nu prezintă nici o simptomatologie a membrului inferior^{5,13-15}. De asemenea, la cel puțin jumătate dintre pacienții cu tromboză venoasă profundă confirmată, embolia pulmonară asimptomatică este prezentă⁶. Astfel, spectrul clinic de trombembolism venos variază de la cazuri asimptomatice la colaps circulator sau, respectiv, *flegmatia coerulea dolens*, adică prezentările

Tabelul I Factorii de risc pentru tromboză venoasă

Dobândit	Congenital	Mixt / Idiopatic
Imobilizare	Deficit de antitrombină	Niveluri ridicate de factor VIII
Aparat gipsat	Deficit de proteina C	Niveluri ridicate de factor IX
Traumatisme	Deficit de proteina S	Niveluri ridicate de factor XI
Chirurgie majoră	Factor V Leiden	Niveluri ridicate de fibrinogen
Chirurgie ortopedică	Protrombina 20210 A	Niveluri ridicate de TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)
Contraceptive orale	Disfibrinogenemia	Nivelurile scăzute de TFPI (tissue factor pathway inhibitor)
Terapie hormonală		Hiperhomocisteinemia
Tulburări mieloproliferative		
Sindrom antifosfolipidic		
Policitemia vera		
Cateter venos central		
Vârsta		
Obezitatea		

Tabelul II Trombembolismul venos – problemă serioasă ce poate fi și trebuie evitată

Reprezintă o problemă serioasă de sănătate publică	80% din cazurile de trombembolism pulmonar apar insidios 2/3 din decese apar în primele 30 minute
Reprezintă o cauză comună de deces	1% din pacienții spitalizați decedază cu trombembolism pulmonar
Boala poate fi prevenită	se estimează că 50% din cazurile de trombembolism pulmonar și 66% din cazurile cu tromboză venoasă profundă pot fi prevenite
Boala trebuie prevenită	utilizarea adecvată a profilaxiei

clinice extreme de embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă. Prin urmare, strategiile obiective de diagnosticare sunt obligatorii, pentru a confirma sau exclude boala în condiții de siguranță.

Rata crescută a episoadelor trombotice venoase post-chirurgicale ridică semne de întrebare relativ la corecta profilaxie pre- și postoperatorie. De asemenea, numeroasele complicații care apar la pacienții cu tromboză venoasă profundă în antecedente denotă tratamentul inadecvat al acestei boli¹⁶⁻¹⁹. După cum am precizat, tromboza venoasă profundă poate fi evitată, iar dacă a apărut, tratată corect

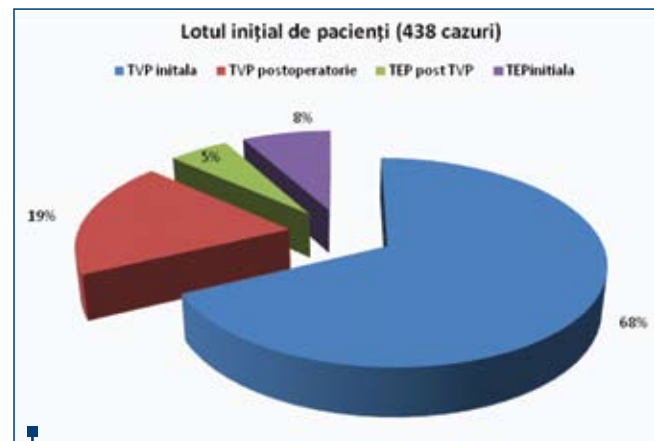


Figura 1. Repartiția cazurilor în lotul inițial de pacienți

nu se soldează cu sechele, complicații și recidive. Tratamentul corect al trombembolismului venos, vizând ameliorarea simptomatologiei, evitarea extinderii procesului trombotic, prevenirea complicațiilor și a recidivelor, include tratamentul anticoagulant, contenția elastică, tratamentul endovascular și tratamentul chirurgical²⁰⁻²².

O sinteză a celor prezentate se regăsește în tabelul II.

Metodă

Am realizat un *studiu prospectiv*, includerea cazurilor începând la 1 ianuarie 2008, pe o perioadă de 24 de luni. Lotul de studiu a cuprins inițial 438 de persoane, cu următoarele caracteristici:

- pacienți cu vârsta peste 18 ani;
- prezenți ambulator sau internați în Spitalul Clinic de Urgență Floreasca;
- prezentând trombembolism venos.

Am împărțit lotul de pacienți în următoarele subcategorii (figura 1):

I. Pacienți care s-au prezentat ambulator și au fost diagnosticați cu tromboză venoasă profundă – 314 cazuri.

II. Pacienți care au suferit intervenții chirurgicale în Spitalul Floreasca, urmărind frecvența apariției trombozei venoase profunde, corelată cu tratamentul profilactic aplicat – 87 de cazuri.

Acest grup va fi împărțit în două loturi:

- a. pacienți adresați chirurgiei generale – 31 de cazuri
- b. pacienți adresați ortopediei – 56 de cazuri.

III. Pacienți din primele două categorii care au declanșat tromboembolism pulmonar – 25 de cazuri.

IV. Pacienți prezenți cu tromboembolism pulmonar, fără o cauză declanșatoare evidentă – 37 de cazuri.

Includerea pacienților din studiu a avut la bază următoarele metode de diagnostic:

- examenul clinic al membrelor inferioare;
- electrocardiograma;
- radiografia toracică;
- ultrasonografia Doppler a venelor membrelor inferioare;
- examenul CT toracic cu substanță de contrast;
- autopsia.

Eficiența tratamentului curativ a fost evaluată prin aceleași metode, la intervale de timp prestabilite, în fapt la 1½, 3, 6, 12 și 24 luni. Fiecare pacient a beneficiat de minimum trei

Recidive la 6 luni (266 cazuri)

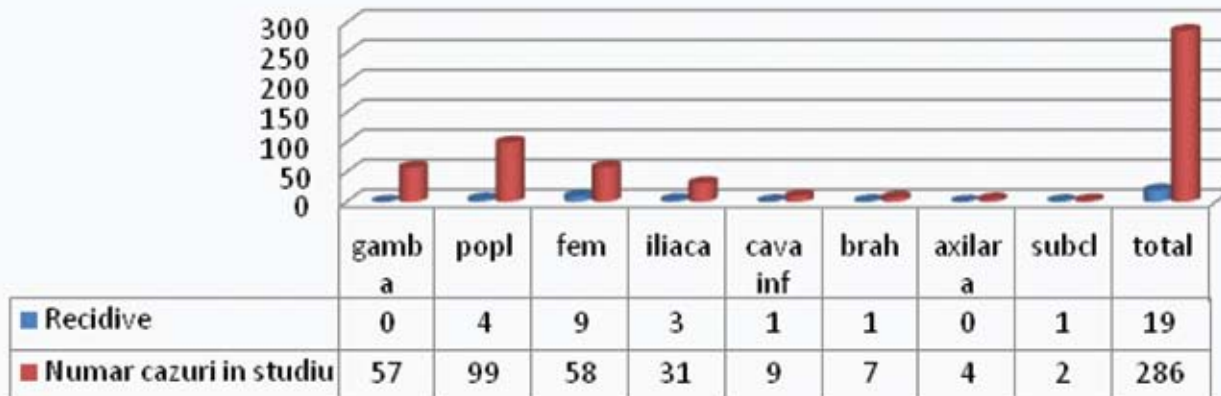


Figura 2. Recidive la 6 luni de la debutul terapiei

examinări ecografice Doppler, fiind automat excluși din studiu pacienții care nu s-au mai prezentat la reevaluări – 64 de cazuri de tromboză venoasă profundă. De asemenea, am exclus pacienții care nu au urmat riguros tratamentul prescris, întrerupând tratamentul anticoagulant mai mult de 7 zile – 71 de cazuri de tromboză venoasă profundă. În final au rămas în studiu 266 de pacienți cu tromboză venoasă profundă și 62 de pacienți cu tromboembolism pulmonar, urmăriți de-a lungul întregii perioade.

Rezultate

Recidivele TEV înregistrate la cei 266 de pacienți rămași în studiu au fost în număr de 44, la sfârșitul celor doi ani de urmărire, reprezentând 16,54% din totalul cazurilor păstrate. Procentul poate părea mare, mai ales în contextul terapiei atent monitorizate. Un studiu realizat de Per-Olof Hansson et al.²³ arată că incidența la 5 ani a evenimentelor tromboembolice venoase recurente a fost de 21,5%, după o TVP primară și de 27,9% după un al doilea episod de TVP. Incidența la 5 ani a tromboembolismului pulmonar fatal a fost de 2,6% după o TVP primară. Rezultatele se suprapun practic pe cele prezentate de noi și vom găsi explicații ale acestui procent ridicat, ce țin mai ales de patologia asociată a acestor pacienți și mai puțin, de exemplu, de latența instalării terapiei. Recidivele au apărut după primele 6 luni de tratament anticoagulant oral corect, la pacienți monitorizați în toată această perioadă.

La momentul diagnosticului, pacienții incluși în studiu au primit terapie cu heparină nefracționată sau heparină cu masă moleculară mică, pentru o perioadă medie de 6 zile, urmată de tratament anticoagulant oral, monitorizat prin testul INR, pe o perioadă de 6 luni. Adjuvant, în această perioadă s-au utilizat antiagregante și venotonice.

Controlul efectuat la 6 luni a adus cu sine și primele recidive. Este vorba de 16 cazuri cu tromboză venoasă profundă și 3 cazuri care au prezentat tromboembolism pulmonar. Din aceste 3 cazuri de tromboembolism pulmonar, două mai avuseseră un episod de tromboembolism pulmonar dezvoltat la prima internare, iar al treilea era la primul episod de embolie pulmonară. Toți acești pacienți au urmat tratament anticoagulant oral, cu monitorizare corectă a INR, dar cu oscilații mari ale

valorilor testului de coagulare, între limitele sub-terapeutice și cele periculoase și cu risc hemoragic mare (figura 2).

Tabelul III

Localizarea inițială a procesului trombotic recidivat

Regiune	Nr. cazuri la 2 ani	Recidive la 6 luni	Recidive la 2 ani	Total recidive
Gambă	57			
Poplitee	99	4 -TVP	5 - TVP	9 - TVP
Femurală	58	9 -TVP	12- TVP; 1- TEP	21- TVP; 1-TEP
Iliacă	31	1-TVP; 2-TEP	1-TVP; 2-TEP	2-TVP; 4-TEP
Cavă inf.	9	1-TEP	1 - TEP	2-TEP
Brahială	7	1-TVP	1 -TVP	2-TVP
Axilară	4		1- TVP	1-TVP
Subclavie	2	1-TVP	1 -TVP	2-TVP
Total	243 (266)	19	25	44 - 16,54 %

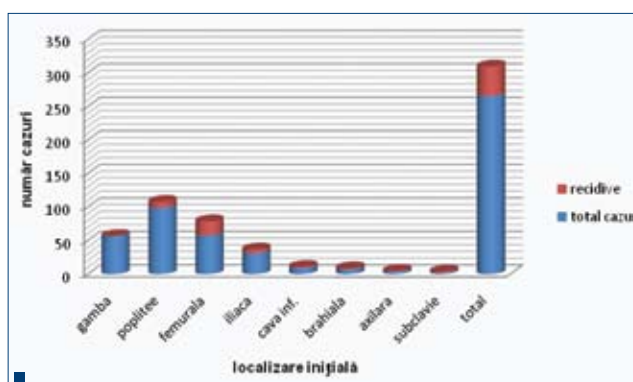


Figura 3. Numărul de recidive în funcție de localizarea procesului trombotic

Tabelul III și figura 3 prezintă localizarea inițială a procesului trombotic în cazul recidivelor, remarcând absența acestora, pe lotul studiat în cazul localizării la venele gambei.

Tabelul IV Localizarea recidivei diferită de cea inițială a procesului trombotic recidivat

Localizare inițială	Localizare recidivă
vena poplitee	6 cazuri de tromboză venoasă profundă gambieră
	Un caz de tromboză venoasă profundă femurală
vena femurală	4 cazuri de tromboză venoasă profundă gambieră
	3 cazuri de tromboză venoasă profundă poplitee
	Un caz de tromboză venoasă profundă brahială
vena iliacă	2 cazuri de tromboză venoasă profundă poplitee
vena axilară	Un caz de tromboză venoasă profundă brahială
vena subclavie	Un caz de tromboză venoasă profundă brahială

Tabelul V Valoarea medie a INR și doza medie de acenocumarol

	Valoarea medie INR	Doza medie zilnică acenocumarol	Număr mediu probe recoltate
Rezoluție completă	1,74	3,1 mg(1-4mg)	1/21 zile
Rezoluție incompletă	1,55	3,4 mg(2-9mg)	1/8 zile
Recidivă în primele 6 luni	1,62	2,9 mg (1-6mg)	1/18 zile

De asemenea, remarcăm procentul mare de recidive în cazul trombozei inițiale a venei femurale și a localizării la membrele inferioare, precum și riscul mare de recidivă pulmonară în caz de tromboză venoasă ilio-cavă.

Tipul de recidivă a fost în 37 de cazuri tot tromboză venoasă profundă, cu aceeași/cu altă localizare și în 7 cazuri recidivele au fost sub formă de trombembolie pulmonară. Cazurile de recidivă trombembolică pulmonară au prezentat de asemenea și o localizare de tromboză venoasă profundă concomitentă.

În 25 de cazuri, localizarea recidivei procesului trombotic a coincis cu localizarea inițială, apărând la pacienți care prezentau la controalele efectuate anterior rezoluție incompletă a trombusului. Vorbim în acest caz de recidivă la pacienți care prezentau rest trombotic pe peretele venos, sub 40% din lumen la controalele efectuate, iar la recidivă prezentau obstrucția completă a lumenului venos.

Localizarea recidivelor a fost diferită de localizarea inițială în 19 cazuri, acest proces survenind la pacienți care au prezentat inițial rezoluția completă a imaginii ecografice. Am întâlnit următoarele cazuri de localizări noi (tabelul IV).

Valoarea INR pe perioada terapiei anticoagulante inițiale la pacienții cu recidive TEV a înregistrat oscilații semnificative. Astfel, pe perioada rezoluției complete valoarea INR la pacienții care au înregistrat recidive în timpul primelor 6 luni s-a situat în intervalul 1,3-4,2, cu o valoare medie de 1,62, doza de acenocumarol fiind de 2,9 mg, iar probele fiind recoltate la 18 zile (tabelul V).

Tabelul VI Localizarea recidivelor

Tromboză venoasă profundă <i>per primam</i>	213	17 – 7,98%
Tromboză venoasă profundă postoperatorie	53	27 – 50,94%

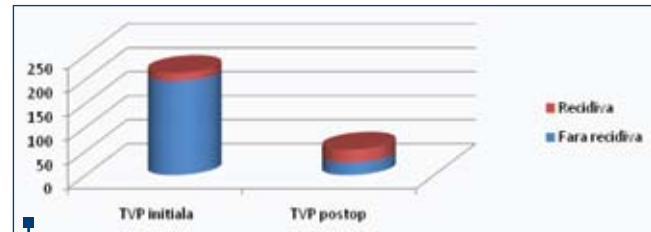


Figura 4. Recidivele în funcție de localizarea inițială

Tabelul VII Patologia asociată recidivelor

Tip patologie asociată	Număr cazuri
Formațiuni tumorale cu localizare variată	21
Trombofilie - deficit de proteină S	10
Insuficiență renală cronică	8
Obezitate	11
Cardiopatie coronariană	9
Sindrom antifosfolipidic	3
Hipertensiune arterială esențială	17
Ateromatoză sistemică	11
Intervenție chirurgicală ortopedică (din care protezare șold)	6 (1)

În ceea ce privește recidivele apărute după oprirea tratamentului anticoagulant, analizând valorile INR ale celor 25 de pacienți în timpul terapiei inițiale, observăm numeroase valori suboptimale, valoarea medie fiind de 1,49. Acest lucru, coroborat cu valoarea ridicată a dozei medii zilnice de acenocumarol, 3,5 mg, conduce la ideea unei interrelații între statusul procoagulant și tendința de recidivă a TEV, impunând reorientarea terapiei anticoagulante la acest grup de pacienți. Prezentăm spre exemplificare cazul unui pacient de 31 de ani, la care doza medie zilnică de acenocumarol a fost de 6 mg, valoarea medie a INR a fost de 1,68, cu o valoare maximă de 2,02. Pacientul a prezentat o tromboză venoasă profundă femurală, la care în decursul celor 2 ani s-a obținut inițial rezoluție incompletă, ulterior la un an recidivă femurală, cu minimă atenuare la 2 ani. Acest caz a suferit la naștere denuclare chirurgicală a crosii venei safene interne drepte.

Un aspect important al recidivelor se referă la lotul inițial de pacienți din care provin. Avem 17 recidive înregistrate la pacienți din lotul cu tromboză venoasă profundă *per primam* și 27 recidive la pacienți cu tromboză venoasă profundă postoperatorie (tabelul VI și figura 4).

Patologia asociată a pacienților cu recidive este reprezentată de neoplazii și tulburări de coagulare. Practic, cele 27 de

Tabelul VIII Evoluția recidivelor la 3 luni de la depistarea lor

Localizare recidivă	Nr. TVP	Nr. TEP	Control la 3 luni	Rezoluție completă	Rezoluție incompletă	Decese
Gambă	10		7	6	1	
Poplitee	7		5	4	1	
Femurală	14	1	15	12	3	
Iliacă	0	4	4	3		1-TEP
Cavă inf.	0	2	2	1		1-TEP
Brahială	5		5	5		
Axilară	0					
Subclavie	1		1	1		
Total	37	7	39	32	5	2

recidive din grupul cu tromboză venoasă profundă apărută postoperator prezentau ca patologie asociată 21 de neoplazii operate și 6 intervenții ortopedice, la ele asociindu-se diverse alte patologii (tabelul VII).

Pacienții din grupul cu tromboză venoasă profundă per primam, prezentând inițial rezoluție completă și fără recidive în primele 6 luni de terapie, au fost trimiși la 2 luni după oprirea terapiei anticoagulante în clinici de hematologie. S-au efectuat diverse teste, evidențiind tulburări de coagulare și s-a recomandat tratament anticoagulant, fără ca acesta să fie urmat de pacienții implicați. Aceste investigații hematologice au fost efectuate la toți pacienții din grupa de vârstă până la 40 de ani. Din cele 97 de cazuri intrate inițial în studiu cu tromboză venoasă profundă la această categorie de vârstă, au rămas la final doar 42, înregistrând astfel la persoanele foarte tinere abandonuri ale terapiei sau neprezentări la control. Acești 42 de pacienți au înregistrat rezoluții complete în 34 de cazuri, care au fost îndrumate către clinicile de hematologie, decelând anomalii de coagulare menționate și primind tratament anticoagulant oral pe termen indefinit. Tocmai din aceste cazuri s-au selectat cele 17 recidive de tromboză venoasă profundă, reprezentând un procent foarte mare, de 40,47%, și evidențiind a doua grupă-țintă privind riscul de recidivă și necesitatea tratamentului anticoagulant pe termen indefinit.

Toți pacienții diagnosticați cu tromboembolism venos recidivat au fost internați în spital. S-au efectuat la internare ECG, radiografie cord-pulmon, ecografie Doppler venos și examen CT toraco-abdominal. Nu s-au decelat elemente de recidivă tumorală la pacienții cu neoplazii operate sau tumori nou depistate.

Dacă la internare pacienții urmau tratament anticoagulant oral, s-a controlat valoarea INR. Aceasta a fost situată în intervalul 1,1- 2,4, cu o valoare medie de 1,32, la o doză medie de 3,2 mg acenocumarol. Tratamentul anticoagulant oral a fost stopat și a fost instituit tratament cu heparină i.v., pentru un APTT peste 60 secunde, care a fost menținut minimum 6 zile. S-a adăugat terapie antiagregantă și de scădere a vâscozității sanguine, drenaj postural și terapie compresivă.

Spre deosebire de primul episod trombotic, la externare am indicat încă 5 zile de tratament anticoagulant injectabil, constând în heparine cu masa moleculară mică. În același

timp s-a reintrodus terapia anticoagulantă orală, pacienții fiind chemați la 5 zile pentru efectuarea INR. Dacă INR a fost suboptimal, a fost suplimentată terapia cu heparine cu masa moleculară mică, până la atingerea valorii de 2,5. INR a fost monitorizat la acești pacienți săptămânal, în primele două luni de tratament, valoarea medie obținută în acest interval fiind aproximativ 1,8, cea mai ridicată în studiul de față, în condițiile unei doze medii relativ mari, de 3,3 mg de acenocumarol pe zi.

La 39 din acești pacienți am efectuat controlul de 3 luni în intervalul de 2 ani care a urmat studiului nostru, adică între 2010 și 2011. La acest control s-au prezentat, de-a lungul celor doi ani de includere în studiu, absolut toți pacienții cu recidive. Menționăm, de asemenea, că toți acești pacienți cu recidive au urmat corect tratamentul anticoagulant oral, atât în decursul terapiei episodului inițial, cât și după apariția recidivelor. Rezultatele controlului la 3 luni le-am grupat în tabelul VIII.

Cele două decese prezentate în tabelul VIII s-au produs prin tromboembolism pulmonar masiv, la pacienți ortopedici, cu proteză de șold sau genunchi, cu tromboză iliacă sau cavă inițial, cu rezoluție incompletă la 6 luni și recidivate ca tromboembolism pulmonar în condițiile unui tratament anticoagulant condus corect, dar ineficient. Precizez că acești doi pacienți aveau o limitare severă a mișcărilor și că decesul s-a produs în primele 72 de ore de la internare.

Vom face o scurtă expunere a cazurilor cu neoplazii la care s-a decelat tromboză venoasă profundă sau tromboembolism pulmonar postoperator sau la care tromboembolismul venos a fost prima manifestare a unei neoplazii.

Dacă în lotul inițial, important pentru estimarea patologiei asociate și includerea în grupele de risc, între cei 401 pacienți cu tromboză venoasă profundă am decelat 195 de neoplazii cu diverse localizări, în lotul final de 266 pacienți cu tromboză venoasă profundă numărul de tumori asociate era de 103, adică 38,72%, procent semnificativ (tabelul VIII). Dintre aceștia, la 26 tromboza venoasă profundă fusese prima manifestare a bolii neoplazice, iar la 77 tromboza venoasă profundă a apărut postoperator. Se remarcă procentul semnificativ (aproape 50%) de tumori retroperitoneale, multe dintre ele (21 de cazuri) realizând invazia venelor iliace sau a venei cave.

Tabelul IX

Localizarea neoplaziilor la pacienții cu tromboză venoasă profundă

Localizare neoplazică	Nr. cazuri
Tumori ovariene	12
Tumori uterine	6
Tumori retroperitoneale	48
Tumori colonice	23
Tumori pulmonare	4
Tumori hepatice	3
Tumori pancreatice	7
Total	103

Tabelul X

Localizarea tumorilor la TVP postoperatorie

Localizare tumorală	Nr. cazuri
Tumori ovariene	9
Tumori uterine	4
Tumori colonice	11
Tumori hepatice	2
Total	26 (din 103 cazuri)

Tabelul XI

Evoluția trombozelor la pacienții cu neoplazie

Număr de cazuri	Rezoluții complete	Rezoluții incomplete	Recidive în primii 2 ani	Decese
103	67	18	29	18 (din totalul de 25)

Localizarea celor 26 de tumori, decelate după investigații făcute la pacienți cu tromboză venoasă profundă inițială, este reprezentată în tabelul IX.

S-a intervenit chirurgical în 21 de cazuri, practicându-se intervenții cu viză de radicalitate sau paleative. Pentru intervenția chirurgicală a fost oprită terapia anticoagulantă orală cu 48 de ore preoperator, fiind înlocuită cu heparină i.v., care la rândul ei a fost oprită cu 8 ore înainte de intervenție.

La 24 de ore postoperator s-a reluat terapia anticoagulantă cu heparină sau heparine cu masa moleculară mică, care a fost menținută până cu 3 zile înainte de externare, când s-a suprapus terapia anticoagulantă orală. Însușind perioadele pre- și postoperatorie, durata tratamentului anticoagulant la acești pacienți a fost tot de 6 luni.

Evoluția acestor pacienți a fost grevată de patologia neoplazică asociată. Din acest motiv, am înregistrat un procent mai mare de rezoluții incomplete, recidive și decese în acest subgrup de pacienți, sumarizat în tabelul XI.

Numărul mare de cazuri recidivate sau cu rezoluție incompletă se datorează și tratamentului asociat, de tip citostatic, administrat acestor pacienți, având efecte procoagulante certe. Valoarea medie a INR la acești pacienți a fost de 1,49, dozele medii de acenocumarol zilnice fiind de 3,8 mg.

Concluzii

Rata de recidivă după un prim episod de tromboembolism simptomatic este mare.

Pacienții cu TVP proximală, neoplazie diagnosticată, durată scurtă a tratamentului anticoagulant oral sau cu un istoric de evenimente tromboembolice au avut un risc mai mare de evenimente recurente.

Pacienții cu TVP postoperator, în afara unei patologii neoplazice, au avut o rată de recurență mai mică.

Valoarea INR pe perioada terapiei anticoagulante inițiale la pacienții cu recidive TEV înregistrează oscilații semnificative. Creșterea dozei de acenocumarol, în scopul obținerii unui INR terapeutic (2,5), poate avea ca rezultat o scădere a ratei de recurență a TEV.

Diagnosticarea unei recidive TEV impune internarea pacientului și reorientarea tratamentului anticoagulant – trecerea pe tratament cu heparine pentru o perioadă de minimum 6 zile.

Instalarea unei recidive de tromboembolism venos sau absența unei rezoluții complete la 6 luni de terapie corect efectuată impune tratamentul anticoagulant pe termen indefinit. Cu toate acestea, alegerea opțiunii de terapie pe termen indefinit trebuie atent judecată și adaptată fiecărui caz în parte.

Cunoașterea aprofundată a factorilor de risc ai fiecărui pacient ar putea ajuta la identificarea pacienților care să beneficieze de tratament profilactic prelungit în situații de risc diferite. ■

Bibliografie

- van Beek EJR, Buller HR, Oudkerk M, Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism © 2009 John Wiley & Sons, Ltd. 5-7.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997; 34:171-187.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ, III. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1245-8.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108:978-81.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
- Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. *Chest* 1989; 95:498-502.
- Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 342:1953-8.
- Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164:92-6.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349(7):631-39.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348(15):1425-34.
- Koopman MM, Buller HR, ten Cate JW. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Haematologica* 1995; 25:49-57.
- Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88:1730-5.

13. Aguilar C, Del Villar V. Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2007; 82:41-4.
14. Nijkeuter M, van Kwakkel EH, Sohne M, et al. Clinically suspected acute recurrent pulmonary embolism: a diagnostic challenge. *Thromb Haemost* 2007; 97(6):944-8.
15. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164(5):558-563.
16. Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118(2):143-153.
17. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2):146-153.
18. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 55:850-5.
19. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160:769-74.
20. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135:386-91.
21. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-8.
22. Prandoni P, Lensing A, Prins M, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137:955-60.
23. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis Incidence and Risk Factors. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):769-774.