

¿Qué le depara al paciente tras el diagnóstico de trombosis venosa profunda? Estudio de factores pronósticos de la mortalidad, síndrome postrombótico y calidad de vida

S. Bellmunt-Montoya, E. González-Cañas, T. Solanich-Valldaura,
J. Hospedales-Salomó, M.D. Lloret-Cano, J. Vallespín-Aguado, A. Giménez-Gaibar

¿QUÉ LE DEPARA AL PACIENTE TRAS EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA? ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LA MORTALIDAD, SÍNDROME POSTROMBÓTICO Y CALIDAD DE VIDA

Resumen. Introducción. El pronóstico de una trombosis venosa profunda (TVP) implica considerar complicaciones como el síndrome postrombótico (SPT), la afectación de calidad de vida (CV) y muerte. Objetivos. Describir la historia natural del paciente tras una TVP, y detectar factores pronósticos de muerte, SPT y CV, además del valor pronóstico del dímero D en el diagnóstico de TVP. Pacientes y métodos. Cohorte histórica (n = 118) de pacientes con TVP; período: 1/1/2001-1/12/2002. Control a 3 años. Valoración con escalas visuales, CEAP, eco-Doppler (ED); CV mediante SF-36 y CIVIQ; dímero D mediante ELISA. Resultados. 118 pacientes (55,1% varones; 59,8 años de media). Fallecidos 31,4%, perdidos 16,1%, casos excluidos 5% y válidos para control clínico 49,2%. Riesgo de muerte: 31,4% (IC 95% = 23,2-40,5); el cáncer fue factor pronóstico de muerte, con RR = 2,9 (IC 95% = 1,7-4,8) y supervivencia media 22 meses menor. A los 3 años (n = 58): 29% clínica positiva y 30% CEAP > 2; 49% presentaron SPT (por clínica o CEAP positivo); 74% ED positivo. Acudir a Urgencias con clínica < 9 días ha sido pronóstico para desarrollo de SPT (RR = 2,7; p = 0,045). La CV ha sido significativamente peor en el grupo con SPT en los dos cuestionarios utilizados. Un dímero D ≥ 3,870 µg/L presenta un valor pronóstico positivo del 94%. Conclusiones. Uno de cada tres pacientes con TVP morirá a los tres años. De los supervivientes, uno de cada dos tendrá un SPT, y mermará su CV. Acudir a Urgencias en < 9 días puede ser un indicador indirecto de gravedad clínica. Un dímero D ≥ 3,870 µg/L en el diagnóstico de TVP predice un SPT en un 94% de los casos. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 39-49]

Palabras clave. Calidad de vida. Dímero D. Eco-Doppler. Pronóstico. Síndrome postrombótico. Trombosis venosa profunda.

Introducción

El síndrome postrombótico (SPT) forma parte de la historia natural de la enfermedad tromboembólica y se puede manifestar desde los primeros momentos del curso evolutivo. La incidencia del SPT varía según las series consultadas y puede llegar a ser de

hasta el 80% de los pacientes [1], porcentaje que depende esencialmente de las características de los pacientes seleccionados, del tiempo transcurrido desde la trombosis venosa profunda (TVP) y de los criterios diagnósticos utilizados. Los criterios diagnósticos de SPT varían mucho en la bibliografía e incluso no constan en la mayoría de las publicaciones, y muchos textos se limitan a describir signos, síntomas y exploraciones complementarias de una forma independiente y con metodología muy diversa. Se han propuesto diversos sistemas de clasificación que, a nuestro entender, tienen importantes limitaciones: mientras que la escala CEAP [2], una de las utilizadas, no

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Sergi Bellmunt Montoya. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Corporació Sanitària Parc Taulí. Parc Taulí s/n. E-08208 Sabadell (Barcelona). E-mail: sbellmunt@cspt.es

© 2006, ANGIOLOGÍA

evalúa la sintomatología del paciente, la escala propuesta por Villalta et al [3], que publican un trabajo de validación, se ve influida en exceso por la subjetividad del explorador y no usa los criterios CEAP para evaluar la sintomatología del paciente. El hecho de que esta escala no emplee los criterios CEAP, los más extendidos en la bibliografía sobre los signos de insuficiencia venosa crónica, hace que limite su estandarización y comparación respecto a otras series.

Aunque la enfermedad tromboembólica es una patología con escasa morbilidad inmediata, tiene implicaciones importantes a medio y largo plazo en términos de calidad de vida (CV) del paciente, de posibles complicaciones clínicas e incluso de mortalidad. El SPT no es la causa directa de la muerte de los pacientes, pero sí pueden serlo los factores que han provocado la TVP como, por ejemplo, el cáncer [4].

Tan importante como la incidencia del SPT son los múltiples factores pronósticos discutidos: nivel de la TVP [5], trombofilias [6], grado de oclusión [7], índice de masa corporal [8], etc. Uno de los factores pronósticos de SPT que parece tener más importancia es la retrombosis [7]. Como factor de riesgo para la retrombosis se ha descrito la elevación de los niveles de Dímero-D tras finalizar la anticoagulación [9].

Con este trabajo se pretende describir de una forma exhaustiva la historia natural de estos pacientes en términos de mortalidad, signos, síntomas, afectación hemodinámica y de la CV, así como plantear unos criterios diagnósticos válidos de SPT. Además, teniendo en cuenta el papel del dímero D como factor pronóstico de retrombosis, hemos planteado como hipótesis adicional la posibilidad que el dímero D en el momento del diagnóstico de TVP pueda ser pronóstico de desarrollar un SPT.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio de cohortes históricas tipo 'tabla de vida', es decir, con un único punto de corte

en el control clínico. Se decide realizar este diseño al disponer de los datos necesarios en la historia clínica de los pacientes, ya que en nuestro centro todos los casos de TVP ingresan un mínimo de 24 horas.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de TVP en nuestro centro según el protocolo asistencial habitual: valoración clínica mediante anamnesis y exploración física, dímero D –mediante técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)–, y se consideró positivo cuando $\geq 500 \mu\text{g/dL}$, y eco-Doppler (ED) venoso; ante dudas diagnósticas, se repitió el ED venoso o incluso se realizó flebografía.

Se excluyeron aquellos pacientes que ya habían presentado una TVP previa en la pierna afecta (casos prevalentes).

Los parámetros evaluados, tanto en el momento del diagnóstico de la TVP como en la visita de control clínico, se describen en la tabla I. Los signos clínicos se determinaron mediante la clasificación CEAP, con la utilización de la clasificación clínica, y se etiquetaron a los pacientes desde C0 a C6. Los síntomas se evaluaron mediante escalas analogicovisuales cuantificados en una escala entre 0 y 100 (Fig. 1) cada uno de ellos. Se consideró 'claudicación venosa' el dolor gemelar a la deambulación que dificultaba la marcha del paciente. La puntuación sintomatológica total de cada paciente varía entre 0 y 600, con la utilización para este estudio del porcentaje de la puntuación total. El tromboembolismo pulmonar (TEP) sólo se estudió, en aquellos pacientes con clínica compatible, mediante una tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal. La medición de los diámetros de la circunferencia de pantorrilla y maléolo se realizó mediante cinta métrica justo sobre el maléolo y en la zona de máximo diámetro de la zona gemelar, manteniendo la cinta totalmente paralela al suelo.

Por consenso del equipo investigador, se consideró que un paciente padecía un SPT cuando presentaba un C > 2 (en la escala CEAP) o una puntuación clínica mayor o igual de 180 sobre 600 ($\geq 30\%$ sobre el total). Los pacientes con CEAP = 2 se evaluaron

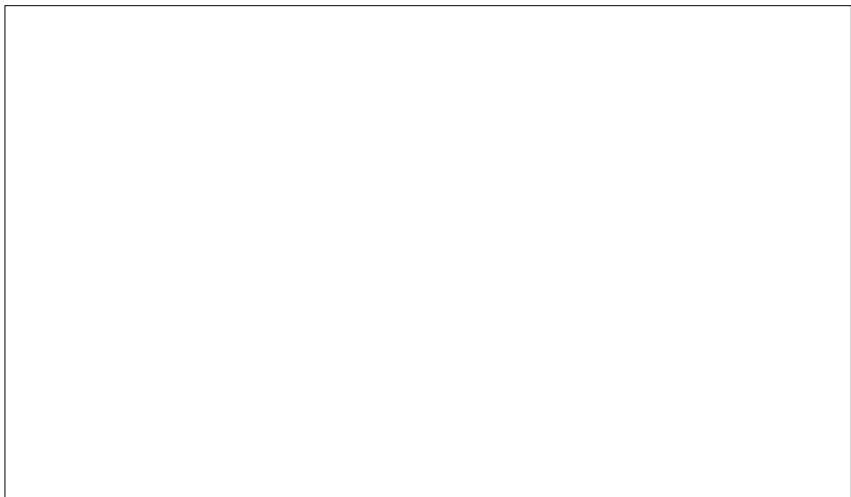


Figura 1. Escalas analogicovisuales de evaluación de la sintomatología. Cada línea de puntuación en el formato original mide 10 cm. Cada síntoma se cuantificó entre 0 y 100 puntos. La puntuación máxima global fue de 600 puntos (6 síntomas x 100 puntos por síntoma). La puntuación global de síntomas de cada paciente fue la suma de la puntuación en cada síntoma, y se manejó este valor en forma de porcentaje (puntuación global x 100/600).

Tabla I. Parámetros evaluados de cada paciente al diagnosticarse la TVP y en la visita de control clínico.

Al diagnóstico de TVP	En la visita de control clínico
Sexo	Mortalidad
Edad	Edad
Antecedentes patológicos	Antecedentes patológicos
Factores de riesgo de trombosis	Factores de riesgo de trombosis
Utilización de compresión elástica	Utilización de compresión elástica
Tratamiento realizado	Tratamiento realizado (heparina de poco peso/acenocumarol)
Lateralidad y nivel de la TVP	Tiempo de duración del tratamiento
Datos analíticos básicos	TEP durante el control clínico
TEP al ingreso	Índice de masa corporal
Niveles de dímero D (ELISA)	Diámetro de pantorrilla y maleolar
Tiempo de evolución clínica	Retrombosis homo o contralateral
TVP antigua homo o contralateral	Signos y síntomas de insuficiencia venosa
Días de ingreso	Afectación de la calidad de vida

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*.

de forma personalizada ante la posibilidad que tuvieran varices ya antes de la TVP, y éstas no fueran secundarias al proceso trombótico.

Se realizó una evaluación hemodinámica del sistema venoso profundo y superficial mediante ED venoso, según los criterios del consenso del Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo (CDVNI) de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. Se registró la presencia de insuficiencia, trombosis (total o parcial) y flujo compensador.

La CV general se cuantificó mediante el cuestionario SF-36 y la CV específica para insuficiencia venosa crónica se evaluó mediante el cuestionario CIVIQ-2, el único validado en nuestro país. La mortalidad se investigó a través de la historia clínica de los pacientes que no acudieron a la visita o, incluso, a través de consulta telefónica con su familia para determinar fecha y causa de muerte.

Cálculo del tamaño de la muestra y estadística

Para evaluar el valor pronóstico del dímero D se realizó un cálculo del número de pacientes necesarios, manejando los datos de un estudio preliminar con los 20 primeros pacientes

del estudio, diagnosticados dos años atrás de TVP en nuestro centro. Para poder incluir a todos los pacientes consecutivos y obtener dos grupos de igual tamaño (relación 1:1), se categorizó el dímero D a partir de la mediana obtenida en el estudio piloto (4,920 µg/L). Para un riesgo α del 5%, un riesgo β del 20% (potencia del 80%), un riesgo en no expuestos (dímero D \leq 4,920 µg/L) del 60% y un riesgo relativo (RR) a detectar de 1,5, se calculó que eran necesarios dos grupos de 32 pacientes, 64 en total, según su valor de dímero D [10]. Se estimaron, según el estudio piloto, unas pérdidas del 40% (30% por mortalidad y 10% habituales en estudios de control clínico), por lo que se determinó que se necesitaban incluir en el estudio 110 pacientes (dos grupos de 55 pacientes).

Para obtener el número de pacientes necesarios se asumió que se reclutarían casos en diferentes momentos evolutivos y decidimos que serían pacientes con dos años o más de evolución tras la TVP. Se decidió este límite, ya que se ha descrito que los SPT se evidencian antes de los dos años tras la TVP.

Se describen los datos mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión mediante intervalos de confianza del 95%, comparación de variables mediante t de Student, chi al cuadrado y r de Pearson. Se utilizan las medidas de riesgo propias de los estudios de cohortes (riesgos acumulados y RR). Se utilizan modelos de regresión con fines explicativos para controlar factores de confusión –no se evalúan modificadores del efecto debido al tamaño de la muestra–. Curvas ROC (*receiver operating characteristics*), sensibilidad, especificidad, y valores pronósticos de los valores del dímero D. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para describir la mortalidad. Se acepta un riesgo α del 5%.

Pacientes incluidos

Se incluyeron en el estudio los 118 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa de miembros inferiores que, entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2002 (24 meses), se atendieron en nuestro cen-

tro. Se incluyeron 65 (55%) hombres, de una edad media de 60 años (IC 95% = 54,5-65,1%), en 49 (41,5%) extremidades derechas y 42 (36%) casos tuvieron afectación proximal (iliofemoral). El dímero D en el momento del diagnóstico tuvo un valor medio de 6,438 (IC 95% = 4,326-8,550) y mediana de 3,870.

Al atenderse en Urgencias, los pacientes presentaban una evolución previa de 12,2 días (IC 95% = 2,1-23,2), con mediana de tres días. Cuatro pacientes se diagnosticaron de TEP al ingreso y seis (5,1%) se excluyeron del control clínico por tener antecedentes de una trombosis venosa homolateral previa.

Los factores desencadenantes de trombosis venosa se desconocían en un 52% (IC 95% = 42,3-61), postinmovilización en un 14% (IC 95% = 8-21), trombofilia en un 6% (IC 95% = 2,4-11,8) y por neoplasia ya diagnosticada en el 20% de los pacientes (IC 95% = 12,8-27,8). En seis casos (8%; IC 95% = 2,2-12,7) se diagnosticó una neoplasia durante el ingreso y en cinco casos más (10,6%; IC 95% = 3,5-23,1) a lo largo del control clínico. En total, se diagnosticaron 11 casos nuevos de neoplasia a partir del diagnóstico de TVP, lo que representa un riesgo del 15% (IC 95% = 7,7-25,3). La localización de las neoplasias fue: del tracto digestivo en 11 casos, seis genitourinarias, cinco cerebrales, cuatro pulmonares, cuatro ginecológicas, dos laringeas y dos hematológicas.

Resultados

El tiempo entre el diagnóstico de TVP y la visita de control fue de 3,1 años de media (IC 95% = 2,8-3,3). En el momento de reclutar los pacientes para esta visita de control clínico se determinó un 31,4% ($n = 37$) de mortalidad acumulada, se excluyó un 5,1% ($n = 6$) de los pacientes por ser casos prevalentes (con TVP previa homolateral) y quedaron aptos para control 58 pacientes, un 49,2% del total. Hubo un 14,4% ($n = 17$) de pacientes perdidos. Se comparó el grupo de pacientes perdidos para control clínico y

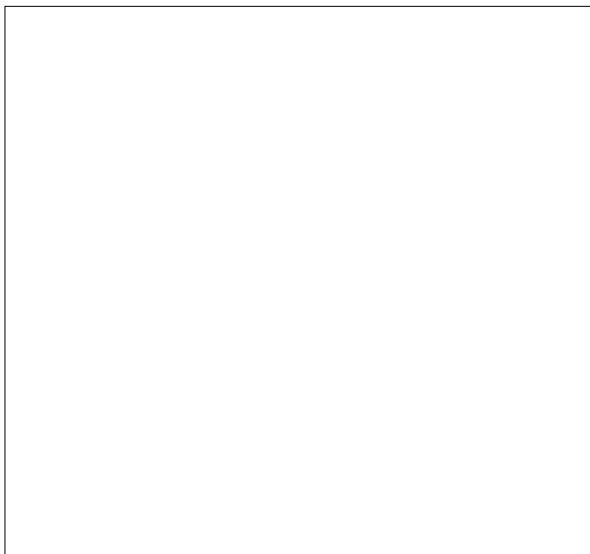


Figura 2. Frecuencia de presentación (en porcentaje) de cada uno de los grados 'C' de la clasificación CEAP. C0: asintomático; C1: teleangiectasias; C2: varices; C3: edema; C4: dermatitis; C5: úlcera curada.

los pacientes controlados a los tres años, y no se hallaron diferencias en los parámetros evaluados al ingreso. También se evaluaron los parámetros de los pacientes rechazados por TVP previa, y no se hallaron diferencias, valor que no es significativo al disponer de pocos casos para el cálculo.

Mortalidad

Como hemos comentado, 37 pacientes fallecieron durante el tiempo de control clínico. El riesgo (o incidencia acumulada) de morir tras haber sufrido una TVP, en un control clínico máximo de 48 meses, es del 31,4% (IC 95% = 23,1-40,5). Se comparó el grupo de pacientes fallecidos y el de pacientes aptos para el control clínico, y no se hallaron diferencias en los parámetros evaluados en el momento del ingreso, excepto en la presencia de neoplasia como factor de riesgo de muerte. Las causas de muerte fueron: cardiovascular en nueve casos, neurológica en dos casos –esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y estado epiléptico–, dos por complicaciones hepáticas, un paciente con sida, 19 neoplasias y en cuatro casos no se pudo averiguar la causa. El riesgo de fallecer en

los pacientes neoplásicos ha sido del 59% (IC 95% = 40,7-73,4), mientras que el riesgo de morir en los pacientes sin neoplasia es del 20% (IC 95% = 12,3-30,4). El RR de morir en los pacientes neoplásicos es de 2,9 (IC 95% = 1,7-4,8), es decir, el paciente neoplásico tiene casi tres veces más de posibilidades de fallecer que el no neoplásico. La curva de Kaplan-Meier muestra una supervivencia media de 31,2 meses (IC 95% = 25,5-37) en la totalidad de los pacientes. Esta supervivencia es de 39,5 meses (IC 95% = 33-45,9) en los pacientes sin neoplasia y cae a 17 meses (IC 95% = 8,4-25,6) en los pacientes con cáncer ($p < 0,0002$). Todos estos valores han de considerar que el control clínico máximo es de 48 meses.

Signos, síntomas, calidad de vida y evaluación hemodinámica

El 30,9% de los pacientes presentaba signos de SPT ($C > 2$) y el 29,1% de los pacientes mostraban clínica compatible (puntuación media de síntomas $\geq 30\%$), lo que representa una incidencia acumulada de SPT del 48,3% (IC 95% = 35,0-61,8). La distribución de los signos según la clasificación CEAP se expone en la figura 2. La intensidad de cada uno de los síntomas para el total del grupo y las diferencias entre los pacientes con y sin SPT aparecen en la tabla II. Las puntuaciones de las diferentes dimensiones del SF-36 y la puntuación del cuestionario CIVIQ para cada uno de los grupos se pueden consultar en la tabla III.

Si comparamos los pacientes con y sin SPT, los síntomas en los primeros tienen valores significativamente mayores, con la excepción de la escala del 'picor' ($p = 0,358$) e 'hinchazón' ($p = 0,059$).

El paciente con 'claudicación venosa' (puntuación en esta escala $\geq 30\%$) multiplica por 1,6 la probabilidad de presentar SPT en comparación con los no claudicantes (RR = 1,6; IC 95% = 1,1-2,4). El resto de síntomas no presentan un RR significativo.

La CV mediante el cuestionario SF-36 evidenció una afectación del 'dolor corporal' ($p = 0,013$), el 'papel social' ($p = 0,011$) y la 'salud mental' ($p = 0,008$)

Tabla II. Puntuación media, porcentaje e intervalo de confianza del 95% de los síntomas del total de los pacientes evaluados, y desglose de estas puntuaciones en el grupo con síndrome post-trombótico (SPT +) y sin (SPT -).

Síntoma	% (IC 95%)	SPT +	SPT -	<i>p</i>
Dolor	20,8 (8,5-33,0)	5,71	27,5	0,025
Hinchazón	22,1 (12,7-32,2)	11,3	27,4	0,059 ^a
Pesadez	26,5 (13,7-39,3)	7,7	31,7	0,022
Calambres	23,9 (11-36,9)	11,0	31,3	0,037
Claudicación	28,4 (16-40,9)	4,0	37,9	0,001
Picor	8,1 (4,7-23,2)	8,1	7,7	0,358 ^a

^a No significativas. SPT: síndrome posttrombótico.

en los pacientes con SPT. El cuestionario CIVIQ también mostró diferencias significativas entre ambos grupos (*p* = 0,012): la media de puntuación de los pacientes con SPT fue de 65,1 (IC 95% = 59,3-77,3), mientras que en los pacientes sin SPT fue de 86,7 (IC 95% = 73,9-99,4).

La evaluación hemodinámica, con ED, mostró que únicamente 11 (18%) pacientes presentaban una exploración absolutamente normal, cinco (8,2%) mostraban insuficiencia venosa superficial, 26 (42,6%) tenían insuficiencia venosa profunda, tres (4,9%) trombo residual parcialmente oclusivo, ocho (13,1%) oclusión total del vaso afecto y un paciente (1,6%) presentaba flujo vicariante compensador con un desarrollo de circulación colateral suprapúbica. En resumen, el 62,3% de los pacientes con algún hallazgo presentaba algún tipo de insuficiencia (profunda o superficial) y el 29,5% restante mostraba trombo residual.

Se investigó la correlación entre los diferentes parámetros clínicos investigados, mediante el cálculo de la *r* de Pearson (Tabla IV), y se destaca que la clasificación CEAP, de signos clínicos, no correlaciona linealmente ni con los síntomas, ni con la CV, ni con la exploración ecográfica. La clínica tampoco corre-

Tabla III. Puntuación media, porcentaje e intervalo de confianza del 95% de cada una de las dimensiones del test SF-36 y puntuación global del test CIVIQ.

	Puntuación media (%)	IC 95%
Dimensiones SF-36		
Función física	56,1	41,2-71,0
Papel físico	63,9	44,7-83,1
Dolor corporal	67,2	51,7-82,8
Salud general	57,5	43,9-71,1
Vitalidad	55,0	40,2-69,9
Función social	80,6	66,4-94,7
Papel emocional	50,0	26,4-73,6
Salud mental	60,7	49,2-72,1
Test CIVIQ	75,1	65,6-84,6

laciona de forma lineal con la exploración ecográfica, así como tampoco correlacionan CV y ecografía. En cambio, se apreció una asociación lineal muy significativa entre la puntuación clínica y la escala de vida específica CIVIQ (Fig. 3). Si se analizan los datos mediante una regresión lineal, obtenemos una recta capaz de predecir la CV a partir de la clínica observada, que explica hasta un 73% de su variabilidad ($R^2 = 0,73$) ajustando un modelo de regresión lineal:

$$CV = 91 - (0,9 \times \text{sintomatología}).$$

Los pacientes sin síntomas (sintomatología = 0) tienen una CV predicha en la escala CIVIQ de 91 puntos. Cada 10 puntos porcentuales que aumente la escala de síntomas, la CV disminuirá nueve puntos. Si el paciente presenta una escala de síntomas de 30, valor aceptado como corte para etiquetar a un paciente de SPT, se obtiene una CV predicha de 64. Este valor es interesante ya que, si se consulta el

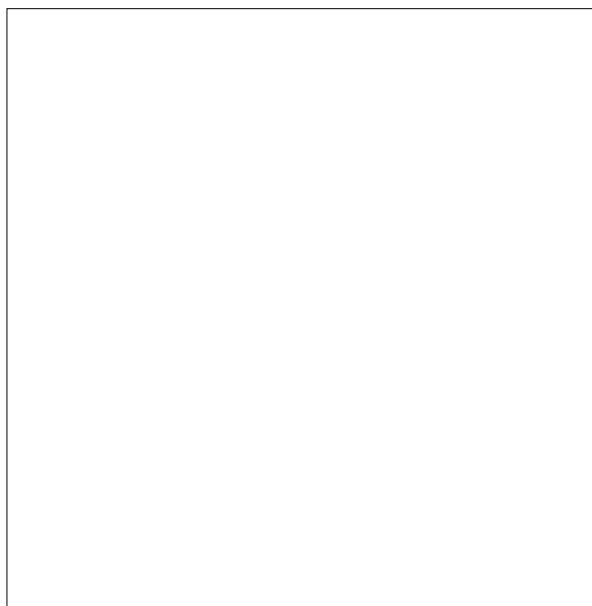


Figura 3. Diagrama de dispersión que relaciona la puntuación de la intensidad de los síntomas con la puntuación en el test de calidad de vida (CV) CIVIQ. Se ha añadido la recta ajustada, significativa, que muestra de forma gráfica que a mayor intensidad de la sintomatología, peor CV. Se ha añadido una recta que parte del eje Y en el valor 66, punto que muestra la CV del grupo de pacientes con insuficiencia venosa en el estudio RELIEF. Esta recta cruza en la recta estimada con la puntuación clínica del 28%, valor escogido como límite para considerar la clínica como positiva.

estudio RELIEF [11], que valida el CIVIQ en España, la CV de los pacientes con insuficiencia venosa crónica tiene una puntuación media de 66,8. Por ello, hemos considerado que el punto de corte de 30 en la puntuación clínica es adecuado.

Para detectar posibles factores pronósticos entre los parámetros estudiados se utilizaron modelos de regresión logística binaria. De ellos, se evidenció que los pacientes que habían acudido a Urgencias con menos de nueve días de evolución del cuadro de TVP tenía más riesgo de padecer SPT a los tres años (*Chi Test Mantel-Haenszel, p = 0,045*). Ningún otro factor estudiado tuvo significación estadística, si bien en el caso de la trombofilia o retrombosis, *a priori* candidatos a ser significativos, el escaso número de casos hace imposible la validez de los cálculos.

Respecto al valor pronóstico de SPT del dímero D, en la figura 4 se muestran los valores presentados en

los pacientes con y sin SPT. Se observa que categorizando la variable dímero D respecto al valor 3,870 µg/L, determinado por curva ROC, se obtiene una sensibilidad del 63% (IC 95% = 42,4-80,6), especificidad del 85,7% (IC 95% = 42,1-99,6), un valor pronóstico negativo del 62,5% (IC 95% = 35,4-84,8) y un valor pronóstico positivo (VPP) del 94,4% (IC 95% = 72,7-99,9). Este último valor (VPP) nos permite decir que el 94,4% de los pacientes que presentan un dímero D \geq 3,870 µg/L en el momento del diagnóstico de TVP presentarán un SPT a los tres años.

Discusión

La incidencia del SPT se ve influida por los pacientes incluidos, el tiempo de evolución estudiado y por los criterios diagnósticos empleados. Es por ello que las diferentes series consultadas presentan valores aparentemente tan dispares. Claro ejemplo es la mortalidad de los pacientes a lo largo del control clínico: mientras que en nuestra serie se ha evidenciado una mortalidad del 31,4%, series como la de Prandoni et al [12] detectan un 4% debido a que excluyeron del control clínico a los pacientes con escasa expectativa de vida. Por el contrario, en nuestro estudio se han seleccionado a todos los pacientes diagnosticados durante el período de reclutamiento, con lo que, además de presentar datos completos y reales de la cohorte estudiada, creemos que aumenta la validez interna y externa del estudio. Si continuamos hablando de la mortalidad, existen series publicadas con cifras de mortalidad incluso mayores, como la de Beyth, con un 39% a los cinco años de control clínico, sobre todo de causa neoplásica y cardiovascular [13]. A pesar de estas cifras de mortalidad, en nuestra serie hemos observado una proporción de cáncer del 20%, menor que otros trabajos, como el de Meissner et al [14], con una proporción del 30-35%, y el cáncer es el único factor pronóstico de muerte detectado. A lo largo del control clínico hemos diagnosticado nue-

Tabla IV. Correlación de Pearson entre los diferentes parámetros clínicos investigados. Se observa que únicamente existe correlación lineal entre puntuación clínica (síntomas) y calidad de vida. El resto de valores no presenta correlación lineal.

		Clínica	CEAP	Eco-Doppler +	CIVIQ
Clínica	Correlación de Pearson	1	0,195	-0,290	-0,855 ^a
	Significativa (bilateral)		0,303	0,114	0,000
CEAP	Correlación de Pearson	0,195	1	0,005	-0,275
	Significativa (bilateral)	0,303		0,975	0,156
Eco-Doppler +	Correlación de Pearson	-0,290	0,005	1	0,356
	Significativa (bilateral)	-0,114	0,975		0,063
CIVIQ	Correlación de Pearson	-0,855 ^a	-0,275	0,356	1
	Significativa (bilateral)	0,000	0,156	0,063	

^a Correlación significativa al 0,01 (bilateral).

vos cánceres en el 15% los pacientes, ligeramente superior a trabajos recientes de búsqueda intensiva de cáncer oculto, como el de Piccioli et al, en la que se detecta hasta un 13% de nuevos cánceres [4].

En cuanto al tiempo de control clínico, si bien algunos trabajos concluyen que el SPT se hace ya evidente antes de los dos años de evolución [12], otros afirman que la incidencia aumenta con el tiempo. Creemos que un control clínico de tres años es tiempo adecuado para evaluar la presencia de SPT y bastante similar a la mayoría de publicaciones que se han realizado con controles clínicos entre dos y ocho años [12-16].

El diagnóstico de SPT no es homogéneo en los diversos estudios, al no existir un consenso establecido. La mayoría de las series estudian los signos y los síntomas de forma independiente, con metodología dispar.

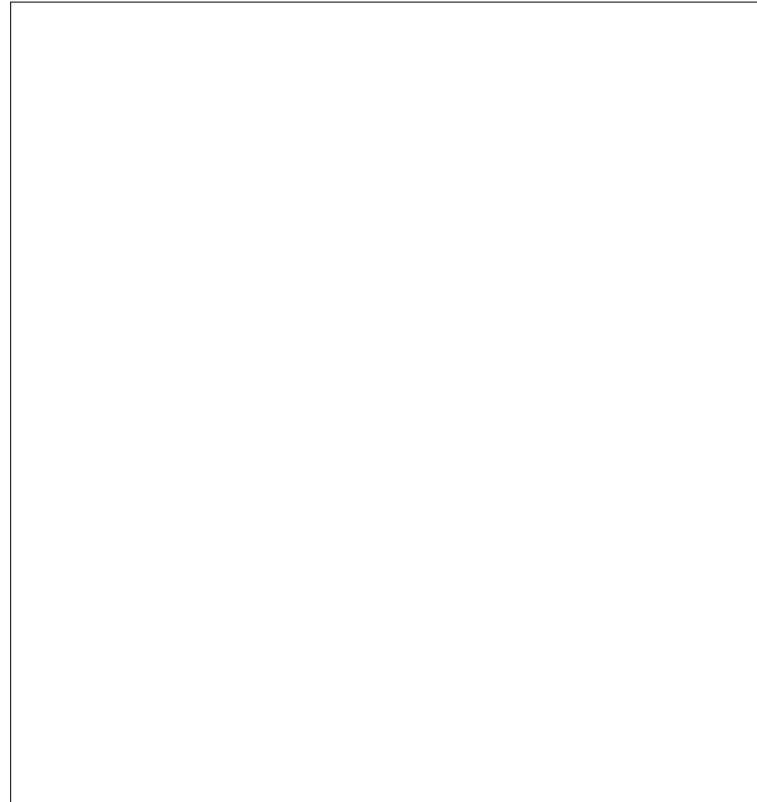


Figura 4. Distribución de los valores de dímero D en los grupos sin y con síndrome post-trombótico. Se ha destacado una línea en el eje Y que muestra el valor 3,870 µg/L, escogido para categorizar esta variable. Se observa, de una manera gráfica, la escasa sensibilidad y valor pronóstico negativo, pero las elevadas especificidad y valor pronóstico positivo.

La presencia de signos de insuficiencia venosa crónica se evalúa con la escala CEAP en la mayoría de los trabajos escritos tras el año 1996, cuando se publicó esta escala, como en el artículo de O'Shaughnessy y Fitzgerald [17] o el Edinburgh Vein Study, de Bradbury et al [18], aunque otros estudios, básicamente estadounidenses y previos al CEAP, emplean otras escalas [14,19].

En nuestra serie se observó que un 31% de los pacientes presentaba un valor C, de la clasificación CEAP, mayor de 2. Haenen et al [15] mostraban un 53% y en el estudio DETECT-IVC [20], realizado en nuestro país sobre la población atendida en Atención Primaria, el 21% de los hombres presentaba un $C > 2$, y se elevaba esta proporción hasta el 40% en las mujeres. Es evidente que no se trata de poblaciones similares, pero puede dar una idea de que la distribución de los valores CEAP en nuestro grupo es similar a la de la población en general y no existen diferencias.

En los trabajos consultados la sintomatología se estudia con diferentes escalas que presentan un denominador común: se basan en la subjetividad del explorador y el paciente. Es cierto que, por definición, el síntoma es subjetivo, pero existen métodos válidos y reproducibles como las escalas analogicovisuales empleadas en nuestro trabajo, que pueden limitar esta subjetividad en la recogida de los datos. Creemos que los criterios diagnósticos de SPT que hemos planteado recogen los parámetros adecuados y con las escalas más válidas y reproducibles de que disponemos.

La exploración ecográfica muestra que, tras el control clínico, el 62% de los pacientes presentaba insuficiencia profunda o superficial y el 30% muestra trombo residual. Creemos que el ED no ha de formar parte de los criterios diagnósticos, por diversas razones: escasa correlación con signos y síntomas y alto porcentaje de pacientes afectados, por lo que añadir su evaluación a los criterios diagnósticos ya empleados implicaría una incidencia de SPT del 100%. Respecto a la correlación con la clínica, algunos artículos, como el Edinburgh Vein Study [18], correlacio-

nan la clínica con la presencia de reflujo combinado superficial y profundo respecto a cada uno de ellos de forma aislada. En nuestra cohorte existen pocos casos de insuficiencia superficial, tanto aislada como combinada, por lo que no hemos podido realizar un estudio estadístico válido. Otras series, como la de Raju et al [21], informan de normalidad sólo en el 7% de los casos, y detectan reflujo en el 62% de los pacientes. Respecto a la presencia del trombo, Prandoni et al [22] informan de una recanalización total del trombo a los nueve meses, a diferencia de nuestra serie, donde detectamos un 30% de pacientes con trombo residual a los tres años.

La incidencia de SPT considerada (48%) se sitúa dentro del intervalo de los estudios consultados, y siempre se tendrán que considerar los valores diagnósticos que se han utilizado para comparar los datos con otras series.

En cuanto a los factores pronósticos de SPT, la demora al acudir a Urgencias ha sido protector para SPT, lo que contrasta con los resultados del trabajo de Cogo et al [23], que concluyen que los resultados en las secuelas de las TVP proximales han mejorado debido a la actual celeridad en el diagnóstico, situación más coherente que la que hemos objetivado. Una posible explicación de este hecho es que la significación estadística es escasa y se basa en un parámetro que presenta una importante asimetría a la derecha en su distribución, por lo que puede provocar resultados sesgados. La significación estadística podría deberse al error α : al trabajar con probabilidades de 0,05, cada 20 parámetros utilizados, puede que uno de ellos, por pura ley de probabilidades y azar, pudiera ser significativo. En todo caso, creemos que este parámetro podría ser un factor intermedio del verdadero pronóstico: la gravedad clínica en el momento del diagnóstico, que provocaría que los pacientes que tienen una clínica más leve tarden más en acudir a Urgencias o diagnosticarse y los que tienen una clínica muy grave y que posiblemente desarrollarán un SPT con más probabilidad, acuden antes a visitarse.

La afectación de la CV en la escala CIVIQ ha sido significativa y no hemos hallado otros estudios que hayan empleado este cuestionario para evaluar este tipo de pacientes que, si bien es cierto que tienen una distribución de las categorías CEAP similar a los que encontramos en la población –estudio DETECT-IVC [20]–, tienen unas características etiológicas y hemodinámicas bien diferentes. En nuestro estudio se ven afectadas en el SF-36, de forma significativa, las dimensiones del ‘dolor corporal’, el ‘papel social’ y la ‘salud mental’. Ello contrasta con trabajos como el de Beyth et al [13], en el que se detecta una afectación de la ‘percepción de la salud general’ y la ‘función física’, y coincide en la afectación del ‘papel social’. Estas diferencias pueden deberse a las diferentes características de las poblaciones hispana y anglosajona que, aunque el cuestionario está validado en ambas poblaciones, éstas pueden percibir su CV de forma bien distinta.

Finalmente, el valor del dímero D en el momento del diagnóstico de TVP ha presentado un VPP excelente, aunque con un IC bastante amplio. Otros estudios han relacionado el dímero D con la posibilidad de retrombosis. En nuestro estudio no se ha incluido el estudio de esta variable por dos razones:

– Si bien tenemos muy bien documentados los casos de TVP en el momento del diagnóstico, el hecho de haber planteado el trabajo como un único punto de corte en el tiempo (‘tabla de vida’), hizo que no estudiáramos a los pacientes en ese período. Las posibles retrombosis no se diagnos-

ticaron de manera uniforme, ni todas en nuestro centro.

– Los posibles casos de retrombosis fueron seis en total, número totalmente insuficiente para obtener algún tipo de conclusión válida.

Si bien es cierto que estos datos no nos harán variar la actitud en el tratamiento inmediato, sí puede hacer que varíemos tanto el tratamiento y/o la secuencia de los controles. Quizá posibilite ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes que, *a priori*, tendrán un alto riesgo de SPT. Esta conclusión precisa de un trabajo prospectivo que confirme los datos y obvie las limitaciones de un diseño histórico. Faltará ver su utilidad real en el tratamiento del paciente.

En conclusión, tras un control clínico de tres años, los pacientes que se han diagnosticado de una TVP presentan una mortalidad del 31%. El cáncer ha sido el único factor de riesgo de muerte. De los supervivientes a los tres años, un 30% presentan un C > 2 (escala CEAP) y una puntuación de los síntomas elevada en un 30%, que representa una incidencia de SPT del 48% según los criterios comentados. El 74% de los pacientes presentan algún tipo de afectación ecográfica. El paciente con SPT ve alterada su CV, tanto la general como la relacionada con su insuficiencia venosa crónica. Los pacientes con un dímero D > 3,870 µg/L en el momento del diagnóstico de TVP desarrollarán un SPT a los tres años en un 94% de los casos.

Bibliografía

1. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, Taylor LM Jr, Porter JM. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1986; 4: 436-42.
2. Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, Eklof B, Ericsson I, Goldman MP, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the coger limb. *Int Angiol* 1996; 14: 197-200.
3. Villalta S, Bogatella P, Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the pos-thrombotic syndrome [abstract]. *Haemostasis* 1994; 24 (Suppl 1): 158.
4. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al, SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-9.
5. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, Taylor LM Jr, Porter

- JM. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1986; 4: 436-42.
6. Khan SR, Solymoss S, Lampert DL, Abenham L. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: post-phlebitic syndrome and quality of life. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 425-9.
7. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
8. Biguzzi E, Mozzi E, Alatri A, Taioli E, Moia M, Mannucci PM. The post-thrombotic syndrome in young women: retrospective evaluation of prognostic factors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 575-7.
9. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
10. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. *Estudios de cohortes*. Barcelona: Signo; 2005.
11. Lozano F, Jiménez-Cossío JA, Ulloa J, grupo RELIEF. La insuficiencia venosa crónica en España. Estudio epidemiológico RELIEF. *Angiología* 2001; 53: 5-16.
12. Prandoni P, Villalta S, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Girolami A. Symptomatic deep-vein thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Hematologica* 1995; 80 (Suppl 2): 42-8.
13. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1031-7.
14. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness DE Jr. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1995; 22: 558-67.
15. Haenen JH, Wollersheim H, Janssen MCH, Van't Hof MA, Steijlen PM, Van Langen H, et al. Evolution of deep venous thrombosis: a 2-year follow-up using duplex ultrasound scan and strain gauge plethysmography. *J Vasc Surg* 2001; 4: 649-55.
16. McLafferty RB, Moneta GL, Passman MA, Brant BM, Taylor LM, Porter JM. Late clinical and hemodynamic sequelae of isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1998; 27: 50-7.
17. O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. Underlying factors influencing the development of the post-thrombotic limb. *J Vasc Surg* 2001; 34: 247-53.
18. Bradbury AB, Evans CJ, Allan P, Lee AJ, Ruckley CV, Fowkes FGR. The relationship between lower limb symptoms and superficial and deep venous reflux on duplex ultrasonography: the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg* 2000; 32: 921-31.
19. Labropoulos N, Leon M, Nicolaides AN, Sowade O, Volteas N, Ortega F, et al. Venous reflux in patients with previous deep venous thrombosis: correlation with ulceration and other symptoms. *J Vasc Surg* 1994; 20: 20-6.
20. Gesto-Castromil R, grupo DETECT-IVC, García JJ. Encuesta epidemiológica realizada en España sobre la prevalencia asistencial de la insuficiencia venosa crónica en Atención Primaria. Estudio DETECT-IVC. *Angiología* 2001; 53: 249-60.
21. Raju S, Fredericks RK. Late hemodynamic sequelae of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1986; 4: 73-9.
22. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88 (Part I): 1730-5.
23. Cogo A, Prandoni P, Villalta S, Polistena P, Bernardi E, Simioni P, et al. Changing features of proximal vein thrombosis over time. *Angiology* 1994; 45: 377-82.

WHAT AWAITS THE PATIENT FOLLOWING A DIAGNOSIS OF DEEP VEIN THROMBOSIS? A STUDY OF THE FACTORS PREDICTING MORTALITY, POST-THROMBOTIC SYNDROME AND QUALITY OF LIFE

Summary. Introduction. To determine the prognosis of deep vein thrombosis (DVT), complications such as postthrombotic syndrome (PTS), impact on the quality of life (QL) and death must be taken into account. Aims. To describe the natural history of patients following TVP and to detect factors that predict death, PTS and QL, in addition to evaluating the prognostic value of the D-dimer test in diagnosing DVT. Patients and methods. Historical cohort (n = 118) of patients with DVT; period: 1/1/2001-1/12/2002. A clinical control was conducted at 3 years. Assessment with visual scales, CEAP, Doppler ultrasound (DU); QL was evaluated with SF-36 and CIVIQ, and D-dimer by ELISA. Results. 118 patients (55.1% males; mean age 59.8 years). Deaths 31.4%, losses 16.1%, excluded cases 5% and number of valid subjects for clinical control 49.2%. Risk of death: 31.4% (CI 95% = 23.2-40.5); cancer was a factor predictive of death, with RR = 2.9 (CI 95% = 1.7-4.8) and mean survival was 22 months less. At 3 years (n = 58): 29% positive clinical features and 30% CEAP > 2; 49% had PTS (from clinical symptoms or positive CEAP); 74% were DU positive. Going to the Emergency Department with clinical symptoms < 9 days is predictive of the development of PTS (RR = 2.7; p = 0.045). The QL was found to be significantly poorer in the PTS group in both the surveys that were used. A D-dimer test $\geq 3.870 \mu\text{g/L}$ offered a positive prognostic value of 94%. Conclusions. One out of every three patients with DVT will die within three years. Of the survivors, one out of every two will have PTS, which will deteriorate his or her QL. Going to the Emergency Department in < 9 days can be an indirect indicator of the severity of the condition. D-dimer $\geq 3.870 \mu\text{g/L}$ in the diagnosis of DVT is predictive of PTS in 94% of cases. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 39-49]

Key words. Deep venous thrombosis. Dimer D. Doppler ultrasound. Postthrombotic syndrome. Prognosis. Quality of life.