



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Historia natural de la enfermedad tromboembólica venosa en el área mediterránea. Una revisión sistemática



J.F. Sánchez Muñoz-Torrero^{a,*}, A. Lorenzo-Hernández^b, J. Trujillo-Santos^c,
C. Fernández-Capitán^b, J. Zamorano^d y M. Monreal^e

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^d Unidad Investigación, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 30 de septiembre de 2013; aceptado el 20 de enero de 2014

Disponible en Internet el 22 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Tromboembolismo
venoso;
Anticoagulantes;
Pronóstico;
Región mediterránea

Resumen

Antecedentes: El pronóstico de las enfermedades cardiovasculares es mejor en los países mediterráneos que en otras partes del mundo. Se desconoce si estas diferencias también acontecen en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

Métodos: En las bases de datos Medline y EMBASE se revisaron los ensayos clínicos y estudios de cohortes de pacientes con ETV que habían recibido tratamiento anticoagulante durante 3 meses. Dos revisores extrajeron independientemente los datos de forma reglada. Se seleccionaron 24 estudios con un total de 7.225 pacientes incluidos (2.414 del área mediterránea y 4.811 de otras regiones).

Resultados: Entre los pacientes del área mediterránea predominaban las mujeres, tenían mayor edad, y la ETV idiopática fue menos frecuente que en otras regiones del mundo. Comparados con otros países, los pacientes del área mediterránea presentaron más recidivas de trombosis venosa profunda (4,35% frente a 2,68%; *odds ratio* [OR]: 1,65; intervalo de confianza al 95% [IC_{95%}]: 1,27-2,15), recidivas mortales de ETV (0,75% frente a 0,35%; OR: 2,11; IC_{95%}: 1,09-4,12) y sangrado mortal (0,25% frente a 0,06%; OR: 3,99; IC_{95%}: 1-16). En el área mediterránea el porcentaje de recidivas de ETV mortal fue del 12,8%, IC_{95%}: 7,99-19,1 frente al 8,41%, IC_{95%}: 5,15-12,9 en otras zonas del mundo. El porcentaje de hemorragias mortales fue del 11,3%, IC_{95%}: 4,72-22,1 frente al 3,22%, IC_{95%}: 0,83-8,53 en otras zonas geográficas.

Conclusiones: Los pacientes con ETV del área mediterránea tienen una mayor mortalidad durante los 3 primeros meses de tratamiento imputable a una mayor incidencia de ETV recidivante y de hemorragias graves.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanf.sanchezm@gmail.com (J.F. Sánchez Muñoz-Torrero).

KEYWORDS

Venous
thromboembolism;
Anticoagulants;
Prognosis;
Mediterranean region

Natural history of venous thromboembolism in patients from the Mediterranean region. A systematic review**Abstract**

Background: Patients with cardiovascular diseases living in the Mediterranean area have a better outcome than those in other parts of the world, but it is not known whether these differences also occur with venous thromboembolism (VTE).

Methods: We searched the Medline and EMBASE databases to identify clinical trials and cohort studies of patients with VTE who had been treated with anticoagulant therapy for 3 months. Two reviewers independently extracted the data in a standardized manner. A total of 24 studies that included 7,225 patients (2,414 from the Mediterranean region and 4,811 from other regions) were analyzed.

Results: The patients from the Mediterranean area were predominately women and older, and the idiopathic VTE was less frequent than in other regions. Compared with patients from other regions, patients from the Mediterranean region had an increased rate of recurrent deep vein thrombosis (4.35% vs. 2.68%; odds ratio [OR], 1.65; 95% confidence interval [95% CI] 1.27-2.15), fatal recurrent VTE (0.75% vs. 0.35%; OR, 2.11; 95% CI 1.09-4.12) and fatal bleeding (0.25% vs. 0.06%; odds ratio: 3.99; 95% CI 1.00-16.0). The case-fatality rate (CFR) for recurrent VTE was 12.8% (95% CI 7.99-19.1) in the Mediterranean region and 8.41% (5.15-12.9) in other areas. The CFR for major bleeding was 11.3% (95% CI 4.72-22.1) and 3.22% (95% CI 0.83-8.53), respectively.

Conclusions: Compared to other regions, patients with VTE from the Mediterranean region have greater mortality during the first 3 months of treatment due to a greater incidence of recurrent VTE and severe hemorrhaging.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las guías de tratamiento antitrombótico recomiendan tratar inicialmente a los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux, y continuar a largo plazo con antagonistas de la vitamina K (AVK)^{1,2}. La necesidad de tratamiento a largo plazo y la del grado de anticoagulación con los AVK se ha establecido en función de los resultados de distintos ensayos clínicos³⁻⁵. El pronóstico de los pacientes con ETV podría depender de factores raciales, ambientales o genéticos⁶ y diferir entre distintas áreas geográficas.

La mortalidad cardiovascular de los pacientes del área mediterránea es menor que en otras regiones del mundo; la dieta mediterránea ha sido propuesta como uno de los factores responsables⁷⁻⁹. Por otra parte, parece existir una relación entre enfermedad arterial y venosa. Los pacientes con ETV tienen una mayor prevalencia de aterosclerosis¹⁰⁻¹² y la incidencia de infarto de miocardio e ictus isquémico parece ser más elevada en pacientes con ETV idiopática. Nuestra hipótesis es que tal y como ocurre en la patología arterial, el pronóstico de la ETV en el área mediterránea también podría ser distinto. Un pronóstico diferente entre distintas regiones del mundo podría tener implicaciones en la prevención primaria o secundaria de la ETV.

Con el objetivo de comparar el pronóstico de la ETV en el área mediterránea con otros países, realizamos una revisión sistemática de la literatura médica sobre los artículos referentes al tratamiento anticoagulante de la ETV.

Métodos**Pacientes, fuentes de datos y gestión de búsqueda**

Se llevó a cabo una búsqueda sistematizada de todos los estudios que evaluaran el tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV. Realizamos una investigación en Medline (diciembre de 1966 a diciembre de 2011) y en EMBASE (enero de 1980 a diciembre de 2011). En la investigación inicial empleamos como «términos de búsqueda»: *venous thromboembolism, deep vein thrombosis y pulmonary embolism*, excluyendo *infant, newborn y fetus*. Los resultados obtenidos en esta búsqueda se combinaron con: *therapeutics, treatment, drug therapies, anticoagulant, heparin, low-molecular-weight heparin, pentasaccharide, fondaparinux, ximelagatran, direct thrombin inhibitor, rivaroxaban, dabigatran y apixaban*. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, sin restricciones en cuanto a idioma, año o tipo de publicación. La lista de artículos se revisó de manera independiente por 2 investigadores. En el caso de encontrar múltiples publicaciones de un único estudio, se consideró el último artículo, complementándola con datos de las publicaciones anteriores si se estimaba necesario. Además, para identificar cualquier publicación relevante, realizamos una revisión manual de las referencias aportadas en los artículos incluidos en el análisis, así como de las revisiones publicadas durante este periodo.

Todos los estudios seleccionados deberían haber incluido a pacientes con ETV confirmada con métodos objetivos, venografía, ecografía o tomografía computarizada, en el caso de trombosis venosa profunda (TVP) y tomografía

¿Qué sabemos?

La mortalidad cardiovascular de los pacientes del área mediterránea es menor que en otras regiones del mundo; la dieta mediterránea ha sido propuesta como uno de los factores responsables. El pronóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) también podría ser distinto. Un pronóstico diferente entre distintas regiones del mundo podría tener implicaciones en la prevención primaria o secundaria de la ETV.

¿Qué aporta este estudio?

Durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante, los pacientes con ETV provenientes de países mediterráneos tienen una mortalidad imputable a las recidivas de ETV y a hemorragias graves superior a la de otras regiones del mundo.

Los Editores

computarizada, resonancia magnética o gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión en el del tromboembolismo pulmonar (TEP). Para facilitar la búsqueda bibliográfica se realizó una revisión con preguntas estructuradas de todos los resúmenes. Se analizó el país o países de elección de pacientes en cada trabajo. Si el país o todos los países procedían del área mediterránea, el estudio se clasificó en el grupo «mediterráneo». El resto de los estudios se consideró como de «otras áreas». Si en un estudio participaban países del área mediterránea y de otras regiones, o viceversa, el trabajo se excluyó del análisis. Se consideraron países del área mediterránea los 21 que tienen costa en el mar Mediterráneo: España, Francia, Mónaco, Italia, Malta, Eslovenia, Croacia, Bosnia Herzegovina, Montenegro, Albania, Grecia, Turquía, Chipre, Siria, Líbano, Israel, Egipto, Libia, Túnez, Argel y Marruecos.

Todos los artículos candidatos potencialmente se revisaron cuidadosamente para garantizar que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) Ensayos clínicos o estudios de cohorte de pacientes con ETV sintomática; 2) Las recidivas de ETV deberían estar confirmadas objetivamente, con los criterios mencionados previamente; 3) Durante al menos los 5 primeros días deberían haber realizado tratamiento con HNF, HBPM, fondaparinux, idraparinux, ximelagatran, dabigatran, rivaroxaban o apixaban; 4) En los 3 meses siguientes deberían haber realizado alguno de los siguientes tratamientos anticoagulantes: AVK, HNF, HBPM, idraparinux, ximelagatran, dabigatran, rivaroxaban o apixaban; y 5) Se deberían describir con claridad uno o más de los siguientes resultados: recidivas de ETV o sangrado mayor, y si este fue mortal o no (se describe con detalle en la sección de medidas de resultados). Se excluyeron los trabajos donde la ETV no motivaba ningún síntoma, así como aquellos en los que no se describía claramente el tratamiento anticoagulante seguido en el momento del acontecimiento.

Valoración de la probabilidad de enfermedad tromboembólica venosa y sangrado mortal

Analizamos las variables disponibles que pudieran influir en los resultados de recidivas de ETV o sangrado mayor: edad, sexo, cáncer, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estimamos la gravedad de la ETV utilizando el índice PESI¹³ y otras herramientas predictoras¹⁴. El riesgo de sangrado se valoró usando el índice HEMORR2HAGES¹⁵ y la puntuación para riesgo de sangrado del RIETE¹⁶.

Mediciones

Las mediciones principales del estudio fueron la mortalidad por recidivas de ETV y las hemorragias mortales incidentes durante los 3 primeros meses de tratamiento. Como mediciones secundarias se consideraron las recidivas de ETV y las restantes hemorragias mayores.

Extracción de datos

La extracción de los datos se realizó de manera independiente por 2 de los investigadores (AL y JFS). Los resultados concordantes fueron seleccionados y los desacuerdos entre ambos investigadores se resolvieron por consenso con la opinión de un tercer investigador (JT-S). Las variables «resultado» fueron valoradas empleando el formato de extracción de datos estandarizado y la calidad de la metodología de los estudios se evaluó con el *Risk of Bias Assessment Tool from the Cochrane Handbook*¹⁷ para ensayos clínicos, y la escala de *Newcastle-Ottawa Quality Assessment*¹⁸ si se trataba de estudios observacionales.

Análisis estadístico

Se calculó la incidencia de recidivas de ETV, sangrado mayor y la tasa de mortalidad. La comparación entre grupos se realizó con la prueba del *Chi* cuadrado. Se calcularon las *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}). Se aceptó como significativa cualquier diferencia que se acompañase de un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 15.0 para Windows. SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE. UU.

Resultados

En la búsqueda bibliográfica inicial encontramos 1.263 estudios posibles. Tras analizar el título y resumen se excluyeron 1.119 artículos; finalmente el número de publicaciones evaluadas fue 144. La concordancia interobservador en la selección de los estudios fue buena ($\kappa = 0,98$). Tras una meticulosa revisión, se excluyeron 120 de los 144 trabajos seleccionados. Los motivos de exclusión fueron: 94 por la participación de pacientes tanto del área mediterránea como de otras zonas, 11 porque el seguimiento se realizó a los 6 meses, 4 por no precisar si los eventos ocurrieron a los 3 o 6 meses del seguimiento, 4 por incluir pacientes con ETV asintomática y 7 en los que no se especificó

Tabla 1 Características de los estudios analizados según área geográfica de procedencia

Autor (referencia)	Tipo de estudio	Pacientes, número	Países	Tratamiento inicial	Tratamiento a largo plazo
<i>Área mediterránea</i>					
Prandoni et al. ¹⁹	ECC	170	Italia	HNF vs. HBPM	ACR
Pini et al. ²⁰	ECC	187	Italia	HNF vs. HBPM	HBPM vs. WFR
Meyer et al. ²¹	ECC	60	Francia	HNF vs. HBPM	ACR
Leroyer et al. ²²	ECC	223	Francia	HBPM	Fluindiona
Gonzalez-Fajardo et al. ²³	ECC	185	España	HNF vs. HBPM	ACR
Findick et al. ²⁴	ECC	59	Turquía	HNF vs. HBPM	AVK (NE)
Prandoni et al. ²⁵	ECC	720	Italia	HNF vs. HBPM	WFR
Bellosta et al. ²⁶	ECC	91	Italia	HNF vs. HBPM	HBPM
Siragusa et al. ²⁷	ECC	180	Italia	HBPM	AVK (ACR o WFR)
Leizorovicz et al. ²⁸	ECC	539	Francia	HNF vs. HBPM	WFR
<i>Otras áreas</i>					
Lopaciuk et al. ²⁹	ECC	146	Polonia	HNF vs. HBPM	Cumarínicos
Hull et al. ³⁰	ECC	432	EE. UU., Canadá	HNF vs. HBPM	WFR
Brandjes et al. ³¹	ECC	120	Holanda	HNF vs. cumarínicos	Cumarínicos
Levine et al. ³²	ECC	500	Canadá	HNF vs. HBPM	WFR
Das et al. ³³	ECC	105	Reino Unido	HNF vs. HBPM	HBPM vs. WFR
O'Shaughnessy et al. ³⁴	Cohorte	159	Reino Unido	HBPM	WFR
Lopaciuk et al. ³⁵	ECC	202	Polonia	HBPM	HBPM vs. cumarínicos
Breddin et al. ³⁶	ECC	763	Varios ^a	HNF vs. HBPM	AVK (NE)
Beckman et al. ³⁷	ECC	60	EE. UU.	HNF vs. HBPM	HBPM vs. WFR
Wells et al. ³⁸	ECC	505	Canadá	HNF vs. HBPM	WFR
Zidane et al. ³⁹	Cohorte	294	Holanda	HBPM	WFR
Kearon et al. ⁴⁰	ECC	708	Canadá, Nueva Zelanda	HNF vs. HBPM	WFR
Hull et al. ⁴¹	ECC	737	EE. UU., Canadá	HNF vs. HBPM	WFR
Nakamura et al. ⁴²	ECC	80	Japón	Fondaparinux vs. HBPM	WFR

ACR: acenocumarol; AVK: antagonistas de vitamina K; ECC: ensayo clínico controlado; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; NE: no especificado; WFR: warfarina.

^a Alemania, Reino Unido, República Checa, Polonia, EE. UU. y Argentina.

si los acontecimientos aparecieron durante o tras finalizar el tratamiento anticoagulante. Finalmente se incluyeron 24 publicaciones, 10 con pacientes del área mediterránea y 14 con pacientes de otras áreas (tabla 1)¹⁹⁻⁴². En los 10 estudios del área mediterránea se publicaron datos de recidivas de TEP, sangrado mayor y muerte, pero solamente en 8 se comunicaron datos referentes a recidivas de TVP. En los trabajos del resto de países, en 14 se mostraban datos de recidivas de TEP, sangrado mayor y muerte y en 13 se describían datos de recidivas de TVP. La revisión de todos los estudios incluyó datos de un total de 7.225 pacientes; 2.414 provenían del área mediterránea y 4.811 de otras áreas. De los 2.230 pacientes del área mediterránea que recibieron tratamiento con fármacos AVK, 415 (17%) fueron tratados con acenocumarol o fluindiona, 1.353 (56%) con warfarina y en 646 (27%) no se proporcionaba información suficiente. De los 4.620 pacientes del resto de las áreas que recibieron tratamiento con AVK, 367 (7,9%) fueron tratados con acenocumarol, 3.490 (75%) con warfarina y en 763 (16%) no se podía precisar.

Las principales características de los pacientes incluidos en el análisis se muestran en la tabla 2. Comparado con otras zonas del mundo, en el área mediterránea predominaban las mujeres (54% frente a 50%, $p < 0,05$), tenían mayor

edad (edad media de 63 frente a 61 años, $p < 0,001$) y presentaban circunstancias predisponentes de ETV con mayor frecuencia (77% frente a 63%, $p < 0,001$). La gravedad del TEP estimada en función de las puntuaciones de las escalas PESI¹³ y RIETE¹⁴ y la probabilidad de sangrado, según las escalas HEMORR2HAGES¹⁵ y RIETE¹⁶, eran similares. Durante los primeros 3 meses de tratamiento anticoagulante los pacientes del área mediterránea presentaron un porcentaje mayor de recidivas de TVP (4,35% frente a 2,68%; OR: 1,65; IC_{95%}: 1,27-2,15), recidivas mortales de ETV (0,75% frente a 0,35%; OR: 2,11; IC_{95%}: 1,09-4,12) y hemorragias mortales (0,25% frente a 0,06%; OR: 3,99; IC_{95%}: 1-16) que los pacientes de otras regiones del mundo (tabla 3). Sin embargo, no se apreciaron diferencias en el porcentaje de recidivas de TEP (1,49% frente a 1,52%), sangrado mayor (2,20% frente a 1,97%) o mortalidad global (4,47% frente a 4,70%).

Los pacientes del área mediterránea con recidiva de ETV tuvieron una mayor mortalidad (12,8%; IC_{95%}: 7,99-19,1) y una incidencia de hemorragias graves más elevada (11,3%, IC_{95%}: 4,72-22,1 frente al 3,16%; IC_{95%}: 0,91-8,35), aunque sin llegar a alcanzar significación estadística (tabla 4). No hubo diferencias en la mortalidad derivada de las recidivas de ETV o sangrado mayor en función del tratamiento a largo plazo con warfarina o acenocumarol (tabla 4).

Tabla 2 Características basales de los pacientes según los países de origen

	Área mediterránea n = 2.414		Otras áreas n = 4.811	
	N		N	
<i>Características clínicas</i>				
Edad (media años ± DE)	2.414	63 ± 13	4.811	61 ± 14***
Sexo-varón	2.414	46%	4.811	50%*
<i>Factores de riesgo</i>				
ETV previa	1.958	20%	4.447	16%***
Cirugía reciente o trauma	2.234	19%	4.173	23%**
Cáncer conocido	2.234	18%	4.018	17%
Inmovilización transitoria	1.597	22%	3.768	14%***
Tratamiento hormonal o embarazo	1.537	2,7%	1.919	4,8%***
Trombofilia conocida	1.259	4,5%	1.805	8,3%***
Idiopática	2.598	23%	2.364	37%***
<i>Pronóstico-gravedad TEP</i>				
PESI ¹³ -score	74 (grupo 2)		71,5 (grupo 2)	
RIETE ¹⁴ (%) ^a	0,87		0,94	
<i>Predicción sangrado con ACO</i>				
HEMORR2HAGES ¹⁵ -(%) 1.000 pacientes-año	2,1		2,3	
RIETE-(%) ¹⁶ 1.000 pacientes-año	2,6		2,4	

ACO: anticoagulantes orales; DE: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; n: número; PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index* (grupo de riesgo); RIETE: Índice de gravedad simplificado según; TEP: tromboembolismo pulmonar.

^a % riesgo de embolia mortal en 3 meses.

* p < 0,05.

** p < 0,01.

*** p < 0,001.

Discusión

Durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante, los pacientes con ETV provenientes de países mediterráneos tienen una mortalidad secundaria a recidiva de ETV o hemorragias claramente superior a la de otras regiones del mundo. La mortalidad por ETV fue 2 veces mayor que en otras regiones (0,75% frente a 0,35%), posiblemente en relación con la mayor tasa de recidivas de ETV observada en los países mediterráneos (5,84% frente a 4,20%). Sin embargo, la mayor mortalidad por sangrado (0,25% frente a 0,06%) no parece imputable a una mayor incidencia de hemorragias, sino a la mayor gravedad de las mismas. Seis de los 53 pacientes del área mediterránea que presentaron hemorragia grave fallecieron (11,3%; IC_{95%}: 4,72-22,1), mientras que en otras regiones del mundo tan solo lo hicieron 3 de los 95 pacientes que tuvieron episodios de sangrado mayor (3,16%; IC_{95%}: 0,81-8,35).

Las diferencias observadas en la mortalidad podrían reflejar la heterogeneidad existente entre las poblaciones de los distintos países. La población de países mediterráneos fue de mayor edad, con mayor proporción de mujeres y menor frecuencia de ETV idiopática. La pequeña diferencia de edad y sexo entre los grupos no debiera haber tenido implicaciones clínicas. Sin embargo, los pacientes con ETV idiopática parecen tener un menor número de TEP y hemorragia mortal comparados con aquellos con ETV secundaria⁴³; dado que en los países mediterráneos se incluyeron mayor número de ETV secundarias, deberían haber

tenido un mejor pronóstico de la ETV contrariamente a lo observado. A pesar de las diferencias evidenciadas, la mortalidad global fue similar, por lo que es necesario buscar otras explicaciones alternativas.

Las diferencias pronósticas entre regiones solo se observaron entre los pacientes que recibieron tratamiento a largo plazo con AVK y no en los tratados con HBPM. La warfarina y el acenocumarol son los fármacos AVK más utilizados en el mundo, y aunque derivan de la misma sustancia y tienen estructura química similar, presentan diferencias. Comparado con warfarina, el acenocumarol tienen una vida media menor (5-9 frente a 36-48 h), la duración de acción es más corta (2-3 frente a 2-5 días)⁴⁴ y el control del INR es más inestable^{45,46}. El mayor uso de acenocumarol en los países mediterráneos respecto a warfarina podría explicar nuestros resultados.

Otras posibles justificaciones podrían relacionarse con un metabolismo diferente de los dicumarínicos derivado de los polimorfismos del citocromo p450⁴⁷. En este sentido, se han descrito diferencias en la incidencia de polimorfismos en el área mediterránea en comparación con otros países⁴⁸⁻⁵⁰, observándose un mayor riesgo de hemorragias mortales en pacientes con variantes del genotipo CYP2C9, tanto durante el inicio como en el mantenimiento del tratamiento con AVK^{51,52}. Alternativamente, otros motivos no relacionados con el tratamiento anticoagulante, tales como la distinta disponibilidad de recursos sanitarios, factores ambientales, culturales o sociales, podrían justificar, al menos en parte, nuestros hallazgos. Finalmente, también podríamos

Tabla 3 Pronóstico durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante en pacientes de países mediterráneos vs. otras regiones, según tratamiento anticoagulante a largo plazo

	Mediterráneo	Otras áreas	OR (IC _{95%})	Valor de p
<i>Todos los pacientes</i>	2.414	4.811		
Recidiva de TVP	105 (4,35%)	129 (2,68%)	1,65 (1,27-2,15)	< 0,0001
Recidiva de TEP	36 (1,49%)	73 (1,52%)	0,98 (0,66-1,47)	0,93
Sangrado mayor	53 (2,20%)	95 (1,97%)	1,11 (0,79-1,57)	0,53
Recidiva ETV mortal	18 (0,75%)	17 (0,35%)	2,11 (1,09-4,12)	0,024
Sangrado mortal	6 (0,25%)	3 (0,06%)	3,99 (1,00-16,0)	0,034
Mortalidad global	108 (4,47%)	226 (4,70%)	0,95 (0,75-1,20)	0,67
<i>Tratamiento AVK</i>	2.230	4.620		
Recidiva de TVP	96 (4,30%)	122 (2,64%)	1,66 (1,26-2,18)	< 0,001
Recidiva de TEP	34 (1,52%)	72 (1,56%)	0,98 (0,65-1,48)	0,92
Sangrado mayor	49 (2,20%)	93 (2,01%)	1,09 (0,77-1,55)	0,62
Recidiva ETV mortal	17 (0,76%)	17 (0,37%)	2,08 (1,06-4,08)	0,03
Sangrado mortal	6 (0,27%)	3 (0,06%)	4,15 (1,04-16,6)	0,03
Mortalidad global	104 (4,66%)	223 (4,83%)	0,96 (0,76-1,22)	0,77
<i>Tratamiento HBPM</i>	184	191		
Recidiva de TVP	9 (4,89%)	7 (3,66%)	1,35 (0,49-3,71)	0,56
Recidiva de TEP	2 (1,09%)	1 (0,52%)	2,09 (0,19-23,2)	0,54
Sangrado mayor	4 (2,17%)	2 (1,05%)	2,10 (0,38-11,6)	0,38
Recidiva ETV mortal	1 (0,54%)	0	-	0,31
Sangrado mortal	0	0	-	-
Mortalidad global	4 (2,17%)	3 (1,57%)	1,39 (0,31-6,31)	0,67

AVK: antagonistas de vitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 4 Proporción de muerte por caso para recidiva de ETV y sangrado mayor

	Recurrencia ETV	Sangrado mayor
<i>Todos los pacientes</i>	10,2 (7,32-13,7)	6,08 (3,01-10,9)
Mediterráneo	12,8 (7,99-19,1)	11,3 (4,72-22,1)
Otras regiones	8,41 (5,15-12,9)	3,16 (0,81-8,35)
<i>Tratamiento largo plazo: AVK</i>	10,5 (7,50-14,2)	6,34 (3,13-11,3)
Mediterráneo	13,1 (8,07-19,7)	12,3 (5,11-23,7)
Otras regiones	8,76 (5,36-13,4)	3,22 (0,83-8,53)
<i>Tratamiento largo plazo: acenocumarol</i>	12,1 (5,43-22,4)	7,14 (0,36-30,5)
<i>Tratamiento largo plazo: warfarina</i>	12,3 (8,15-17,6)	5,31 (2,18-10,7)
<i>Tratamiento largo plazo: HBPM</i>	5,26 (0,26-23,3)	-
Mediterráneo	9,10 (0,45-37,3)	-
Otras regiones	-	-

AVK: antagonistas de vitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular. Resultados en porcentaje e intervalo de confianza al 95%.

especular con que el consumo irregular de alimentos ricos en vitamina K, vegetales y frutas, alimentos característicos de la dieta mediterránea, podría contrarrestar temporalmente el efecto de los fármacos AVK y favorecer las recurrencias trombóticas.

No hemos podido incluir trabajos que estudiaran los nuevos anticoagulantes orales ya que los que los evalúan incluyeron simultáneamente pacientes de los 2 grupos de países. Por lo tanto, desconocemos si las diferencias pronósticas observadas en nuestro estudio son extrapolables a los pacientes tratados con estos nuevos fármacos.

Nuestro trabajo tiene las limitaciones propias de los estudios de revisión de la literatura. Además, el número de pacientes definitivamente incluidos en el análisis no resultó muy numeroso debido a una selección restrictiva de estudios, que condicionó la exclusión de los que reclutaron simultáneamente pacientes de países mediterráneos y de otras regiones. Por otra parte, la información proporcionada en las publicaciones referente a la intensidad de la anticoagulación o los recursos sanitarios disponibles en las diferentes áreas fue insuficiente. Otra posible fuente de error se deriva de la heterogeneidad de los grupos de

comparación en cuanto a sus características basales y los tratamientos anticoagulantes utilizados. Sin embargo, las variables «resultado» que marcaron el objetivo final, gravedad de la ETV y el riesgo de hemorragia, resultaron bastante equivalentes entre los grupos. Finalmente, las conclusiones del presente trabajo podrían haberse magnificado debido al elevado número de recidivas de ETV observado en nuestra revisión, comparado con lo descrito en otras publicaciones (5,05% frente a 1,6 a 2,7%)⁵³⁻⁵⁵.

En conclusión, el pronóstico de la ETV parece diferir entre los países del área mediterránea y otras regiones del mundo. La mortalidad imputable a las recidivas de ETV y a sangrados mayores es superior en el área mediterránea durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante. Estos hallazgos deberían considerarse en el diseño de futuros estudios clínicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e419S-94S.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
- Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD002001.
- De Jong PG, Coppens M, Middeldorp S. Duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Balancing benefits and harms on the long term. *Br J Haematol*. 2012;158:433-41.
- Pengo V. Management of oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:781-6.
- Leizorovicz A. Epidemiology of postoperative venous thromboembolism in Asian patients: Results of the SMART venography study. *Haematologica*. 2007;92:1194-200.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96.
- Lorgerila M, Salena P, Paillarda F, Laporte F, Boucher F, Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: Two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res*. 2002;54:503-15.
- Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism. A meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
- Prandoni P, Bilora F, Marchiori E, Bernardi E, Petrobello F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;348:1735-41.
- Van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, Reich LM, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1891-6.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Thomas E, Auble TE, Perrier A, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041-6.
- Laporte S, Mismetti P, Décosus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-9.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26-31.
- Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:22-31.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm 2009 [consultado 19 Ene 2014]; Disponible en: http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm
- Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, et al. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339:441-5.
- Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994;72:191-7.
- Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet Juvin K, Charbonnier B, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: An open randomized pilot study. *Thromb Haemost*. 1995;74:1432-5.
- Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Cheze-Le Rest C, Nonent M, et al. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomized clinical trial: The ANTENOX Study Group. *Haemostasis*. 1998;28:70-7.
- Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long term treatment of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1999;30:283-92.
- Findik S, Erkan ML, Selçuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration*. 2002;69:440-4.
- Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1077-83.
- Bellosta R, Ferrari P, Luzzani L, Carugati C, Cossu L, Talarico M, et al. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: Randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology*. 2007;58:316-22.

27. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 2008;112:511-5.
28. Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: The Innohep® in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res*. 2011;128:27-34.
29. Lopaciuk S, Meisner AJ, Filipecki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielski L, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: A polish multicenter trial. *Thromb Haemost*. 1992;68:14-8.
30. Hull RD, Raskov GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott G, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326:975-82.
31. Brandjes D, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Hagt H. Acenocumarol and heparin compared with acenocumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1485-9.
32. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74:606-11.
33. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg*. 1996;20:521-6.
34. O'Saughnessy DF, Tovey C, Millar ALC, O'Neill V, Rana PS, Akbar S, et al. Outpatient management of deep vein thrombosis. *J Accid Emerg Med*. 1998;15:292-3.
35. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielabiek M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;81:26-31.
36. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344:626-31.
37. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2003;89:953-8.
38. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2005;165:733-8.
39. Zidane M, van Hulsteijn LH, Brenninkmeijer BJ, Huisman MV. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: A prospective study in daily practice. *Haematologica*. 2006;91:1052-8.
40. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al., Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006;296:935-42.
41. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al., LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med*. 2007;120:72-82.
42. Nakamura M, Okano Y, Minamiguchi H, Munemasa M, Sonoda M, Yamada N, et al. Multidetector-row computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients. *Circ J*. 2011;75:1424-32.
43. Nauffal D, Ballester M, Lopez Reyes R, Jiménez D, Otero R, Quintavalla R, et al. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1752-60.
44. Verstraete M, Verhaeghe K, Peerlinck K, Boogaerts MA. Haematological disorders. En: Speight TM, Holford MHG, editors. *Averery's Drug Treatment*. 4.^a ed. New Zealand: 1997.p.1113-1163.
45. Romero R, Vargas VA, Letelier A. Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria. *Rev Chil Cardiol*. 2009;28:375-9.
46. Undas A, Cieśla M, Żolciński M, Tracz W. Switching from acenocumarol to warfarin in patients with unstable anticoagulation and its effect on anticoagulation control. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119:360-5.
47. Wu AH. Drug metabolizing enzyme activities versus genetic variances for drug of clinical pharmacogenomic relevance. *Clin Proteomics*. 2011;8:12.
48. Esmerian MO, Mitri Z, Habbal MZ, Geryess E, Zaatari G, Alam S, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin and acenocumarol in a sample of Lebanese people. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1418-28.
49. Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, Romano S, Federici G, Novelli G. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians. *Pharmacogenomics*. 2007;8:1545-50.
50. Borobia AM, Lubomirov R, Ramirez E, Lorenzo A, Campos A, Muñoz-Romo R, et al. An acenocumarol-dosing algorithm using clinical and pharmacogenetic data in Spanish patients with thromboembolic disease. *Plos One*. 2012;7:e41360.
51. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690-8.
52. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999;353:717-9.
53. Büller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskov GE, Cassiopea Investigators. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: A randomized, double blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:123-9.
54. Büller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1094-104.
55. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.