

Ictus, embolia sistémica y sangrado mayor en pacientes con tromboembolismo venoso durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Resultados del estudio EVENTHO

Stroke, systemic embolism, and major bleeding in patients with venous thromboembolism during vitamin K antagonist treatment. Results from the EVENTHO study

Olga Gavín-Sebastián^{1*}, Vanessa Roldán², Pilar Llamas-Sillero³, Amparo Santamaría⁴, Daniel Arumí⁵ y Susana Fernández-de-Cabo⁵

Servicio de Hematología, ¹Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ²Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁴Hospitales Universitarios Vinalopó y Torrevieja, Alicante; ⁵Departamento Médico, Pfizer España, Madrid. España

Resumen

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) causa una alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento anticoagulante a largo plazo se requiere para prevenir el TEV recurrente. **Objetivo:** Describir el tratamiento clínico de pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) que padecen TEV, evolución de ictus/embolia sistémica (ES) y de sangrados mayores, y las acciones que se toman después. **Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en España en pacientes adultos con TEV en tratamiento con AVK durante 2016. **Resultados:** De 59 pacientes, 21 sufrieron ictus/ES y 38 sangrado mayor. El RTA medio fue 89,1 y 58,7, y la media del último INR fue 2,2 y 2,4 (ictus/ES vs sangrado mayor); 28,6% y 29,0% de los pacientes tenían INR en RTA al ingreso. Hubo un control adecuado del RTA (89,5% vs 41,7%). La interrupción de AVK fue mayor en sangrado mayor y la terapia puente con heparina y el cambio de tratamiento en ictus/ES. Situación más frecuente tras alta hospitalaria: secuelas neurológicas. **Conclusiones:** Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con TEV que sufrieron ictus/ES o sangrado mayor tenían INR en RTA al ingreso; la mayoría requirieron hospitalización. Los pacientes con sangrado mayor tuvieron peor control del RTA y fueron más propensos a interrumpir el tratamiento anticoagulante.

Palabras clave: Tromboembolismo venoso. Antagonista de la vitamina K. Anticoagulación oral.

Abstract

Background: Venous thromboembolism (VTE) causes a high morbidity and mortality. The long-term anticoagulant therapy is required for preventing recurrent VTE. **Objective:** The objective of the study was to describe the clinical management of Vitamin K antagonist (VKA)-treated patients suffering from VTE, stroke/systemic embolism (SE) and major bleeding evolution, and the actions taken after them. **Methods:** This was an observational, retrospective study in Spain in adult VTE patients receiving VKA treatment during 2016. **Results:** Of 59 patients, 21 suffered a stroke/SE and 38 a major bleeding. Mean RTA was 89.1 and 58.7 and mean last international normalized ratio (INR) was 2.2 and 2.4 (stroke/SE vs. major bleeding); 28.6%

Correspondencia:

*Olga Gavín Sebastián
E-mail: ogavin@hotmail.es

Fecha de recepción: 05-11-2021

Fecha de aceptación: 09-02-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000001

Disponible en internet: 16-06-2022

Sangre. 2022;41(1):11-18

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and 29.0% of patients had INR at admission in RTA. Adequate RTA control was reported (89.5% vs. 41.7%). VKA discontinuation was higher in major bleeding and bridging therapy with heparin and treatment change was higher in stroke/SE. Most common situation after hospital discharge: neurological sequelae. **Conclusions:** Approximately 1 in 3 VTE patients suffering a stroke/SE or major bleeding had INR in RTA at admission; most patients required hospitalization. Patients with major bleeding had worst RTA control and were most likely to discontinue anticoagulant treatment.

Keywords: Venous thromboembolism. Vitamin K antagonist. Oral anticoagulation.

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). El TEV es una entidad clínica frecuente, con una incidencia anual en la población general de 1/1000 habitantes.¹⁻³ El trombo venoso se forma principalmente a nivel de las válvulas venosas, donde la sangre tiende a estancarse. La TVP se produce cuando se forma un coágulo de sangre en una vena profunda. Estos coágulos suelen formarse en el tercio inferior de las piernas, en los muslos o en la pelvis. Sin embargo, algunos o todos los trombos pueden llegar a desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, causando embolias pulmonares. Aproximadamente el 50-60% de las TVP desarrollan una EP (sintomática y asintomática). Además, la incidencia del TEV aumenta con la edad, incrementándose hasta 5/1000 habitantes en la población mayor de 70 años.⁴

El TEV es un problema sanitario que causa una elevada morbilidad, mortalidad y un considerable consumo de recursos económicos.⁵ Los pacientes con TEV requieren un tratamiento anticoagulante a largo plazo para la prevención de TEV recurrentes y del síndrome posttrombótico (SPT), que puede provocar importantes edemas en las piernas y úlceras de difícil tratamiento, que suelen ser incapacitantes.⁶

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina y el acenocumarol sigue siendo el principal tratamiento médico del TEV. Aunque el tratamiento convencional con AVK es eficaz y barato tiene muchas desventajas como un estrecho rango terapéutico (cociente internacional normalizado [INR] entre 2 y 3), una frecuente monitorización de laboratorio y los subsiguientes ajustes de dosis y las interacciones con la vitamina K de la dieta y numerosos fármacos.⁷ Además, se ha comprobado que los fármacos AVK están relacionados con múltiples ingresos hospitalarios debidos a eventos hemorrágicos.⁸ De hecho, un INR inferior o superior a los niveles

terapéuticos recomendados se asocia a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.⁹

El beneficio de los AVK a la hora de minimizar el riesgo de ictus/embolismos sistémicos (ES) y de mortalidad depende del tiempo que el paciente permanezca en el rango terapéutico adecuado (RTA). Varios estudios han confirmado la relación que existe entre un RTA más bajo (<65%) y un aumento de las hemorragias vasculares y graves en pacientes tratados con AVK.^{10,11} También se ha demostrado que un control subóptimo de la anticoagulación con AVK puede estar asociado a un mayor riesgo de SPT en pacientes con TEV.¹² Recientemente, varios estudios publicados en España han abordado el uso de AVK para el manejo de la anticoagulación.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, en España, todavía no hay evidencias sobre las características y el tratamiento de los pacientes tratados con AVK que han sufrido un ictus/ES o una hemorragia mayor y que son tratados en unidades de anticoagulación, a pesar de la importancia de este tema en sus inicios y en el seguimiento de la anticoagulación oral.

Por ello, el objetivo del presente estudio fue describir el tratamiento clínico de pacientes con TEV que sufrieron un ictus/ES y una hemorragia mayor en las unidades de anticoagulación españolas a pesar de recibir tratamiento con VKA.

Métodos

Diseño del estudio

EVENTHO fue un estudio post-autorización, observacional y multicéntrico realizado en 22 unidades de anticoagulación españolas. El estudio incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años) que habían sufrido un ictus/ES o una hemorragia mayor durante 2016 mientras estaban siendo tratados con AVK (acenocumarol o warfarina) y con un estado de coagulación (INR) entre 2 y 3. Entre marzo de 2018 y enero de 2019, se inscribieron en el estudio pacientes que habían sufrido un ictus/ES o una hemorragia mayor en 2016.

Los datos sociodemográficos, los relacionados con los TEV, los AVK y el control de la anticoagulación

antes de la hemorragia mayor y el ictus/ES, así como todos aquellos datos relacionados con los eventos fueron recogidos retrospectivamente a partir de las historias clínicas, puesto que todos los datos recogidos fueron anteriores al episodio (ictus/ES o hemorragia mayor) que dio lugar al estudio y, por lo tanto, previos a la inclusión de los pacientes en el estudio. Para evaluar el control del INR de los pacientes, se calculó el RTA en los 6 meses anteriores mediante el método descrito por Rosendaal et al.¹⁶

El estudio fue revisado y aprobado por el comité ético del Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid, España). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inscripción.

Tamaño de la muestra

Debido al diseño descriptivo del estudio, no fue necesario calcular formalmente el tamaño de la muestra. Inicialmente se estimó un tamaño de la muestra de 2.948 pacientes, pero finalmente, debido a las dificultades para completar el reclutamiento e incluir a los pacientes en el estudio, el reclutamiento hubo de ser interrumpido cuando ya se habían incluido en el estudio 659 pacientes. Un total de 655 de los 659 pacientes eran evaluables, entre ellos 585 pacientes con FA¹⁷ y 59 con TEV (muestra del estudio aquí descrita).

Análisis estadístico

El análisis completo incluyó a todos los pacientes inscritos de quienes se tenía información completa a partir de sus cuestionarios. En el estudio se incluyó un análisis descriptivo de las variables. Se describieron las distribuciones de las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar [DE], mediana, mínimo y máximo) de las variables cuantitativas con DE.

Se compararon las características clínicas entre los pacientes con ictus/ES y con hemorragia mayor. En muestras independientes, las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de χ^2 , la prueba exacta de Fisher o la prueba de razón de verosimilitud, según el caso. Para estudiar la asociación de datos emparejados, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas, se realizó la prueba de

Mc-Nemar o la prueba de los signos. Todos los análisis se realizaron con SAS Enterprise Guide versión 7.1.

Resultados

Características demográficas y clínicas de los pacientes con TEV

Entre marzo de 2018 y enero de 2019 se inscribieron un total de 70 pacientes con TEV tratados con AVK, de los cuales 11 pacientes sufrían tanto fibrilación auricular como TEV y 59 solo TEV. De estos 59 pacientes con TEV sin tenían fibrilación auricular, 21 pacientes informaron de un ictus/ES y 38 pacientes de hemorragias mayores. Durante estos eventos, la mayoría de los pacientes fueron tratados con acenocumarol (97,7%) y ninguno de ellos dijo haber sufrido más de un ictus/ES o más de una hemorragia mayor. De los pacientes que declararon un ictus/ES, el 52,4% de estos se debieron a ictus isquémicos. En el caso de los pacientes que refirieron hemorragias mayores, el 44,7% fue de presentación digestiva (datos no mostrados).

Como se muestra en la **Tabla 1**, la mediana (T1, T3) de edad de la población del estudio al inicio del mismo era de 77,4 años (66,8 - 85,7). Más de la mitad de la población eran hombres (54,2%), y el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de TEV era de 2,9 años (0,7 - 5,8). La mayoría de los pacientes informaron de un tromboembolismo pulmonar (45,8%) como el tipo más común de TEV, y la mayoría de los pacientes informaron de un TEV no provocado (40,0%). La interrupción temporal del tratamiento (mediana de 9,5 días [2,0 - 38,5]) durante los últimos 6 meses antes de la hemorragia mayor o el ictus/ES se notificó en 5 (8,5%) pacientes, debido a una intervención quirúrgica en 1 de ellos (20%). Los datos detallados de cada subpoblación (ictus/ES y hemorragia mayor) se muestran en la **Tabla 1**.

Control de la anticoagulación

La media (IC95%) del último INR en la población total (n = 59) fue de 2,3 (2,1 - 2,6). La mitad de los pacientes (50,9%) estaba en rango terapéutico con una media de INR de 3,7 (2,6 - 4,0), y ligeramente superior en los pacientes que sufrieron hemorragias mayores (3,5 [2,7 - 4,4]). Un total de 28,8% de la población estudiada se encontraba dentro del rango de INR 2 - 3. Según el algoritmo de Rosendaal et al, el número de pacientes dentro del rango terapéutico, así como con RTA controlado (RTA > 65%), era significativamente mayor en

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Total de pacientes con TEV (n = 59)	Ictus/ES (n = 21)	Hemorragias mayores (n = 38)
Edad (años), media (T1, T3)	77,4 (66,8-85,7)	77,1 (66,6-84,4)	77,6 (69,2-85,7)
Sexo, Masculino	32 (54,2%)	11 (52,4%)	21 (55,3%)
Tiempo desde del diagnóstico (años), mediana (T1, T3)	2,9 (0,7-7,4)	2,4 (0,5-5,8)	3,1 (0,8-7,6)
		p = 0,4713	
Tipo de TEV			
TVP	19 (32,2%)	6 (28,6%)	13 (34,2%)
TEP	27 (45,8%)	9 (42,9%)	18 (47,4%)
TVP*TEP	13 (20,3%)	6 (28,6%)	7 (18,4%)
Etiología del TEV			
Provocado	12 (20,3%)	7 (33,3%)	5 (13,2%)
No provocado	23 (40,0%)	6 (28,6%)	17 (44,8%)
Desconocida	8 (38,1%)	8 (38,1%)	16 (42,1%)
Interrupción temporal* (Sí)	5 (8,5%)	2 (9,5%)	3 (7,9%)
		p = 1,000	
Motivo de la interrupción temporal (intervención quirúrgica)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
		p = 1,000	
Duración de la interrupción del tratamiento (días), mediana (T1, T3)	9,5 (2,0-38,5)	61,0 (61,0-61,0)	3,0 (1,0-16,0)
		ND	

*Modificación del tratamiento durante los últimos 6 meses antes del episodio hemorrágico o trombótico. IC: intervalo de confianza; TVP: tromboembolia venosa profunda; ND: no disponible.

pacientes con un episodio de ictus/ES que en pacientes con una hemorragia mayor ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Manejo clínico tras el episodio

Tras el episodio, 20 (95,2%) de los 21 pacientes con ictus/ES y 35 (92,1%) de los 38 pacientes con hemorragias mayores fueron hospitalizados, con un tiempo medio (IC95%) de hospitalización de 16,9 (6,2 - 27,6) y 8,7 (86,1 - 11,2) días, respectivamente. Entre las medidas adoptadas, la interrupción de los AVK fue significativamente mayor en pacientes con TEV con hemorragias mayores que en pacientes con ictus/ES (76,3% frente al 47,6%) ($P < 0,05$). Una mayor proporción de pacientes con ictus/ES requirió también un tratamiento puente con heparina que de pacientes con hemorragias mayores (61,9% frente al 36,8%), aunque sin significación estadística. Se requirieron medidas no farmacológicas en pacientes con hemorragias mayores (13,2%), no así entre pacientes con ictus/ES. Se confirmó mantenimiento con AVK en, aproximadamente, el 60,0% de los pacientes con TEV con ictus/ES o hemorragias mayores. Por último, sólo el 16,7% de los pacientes con

hemorragias mayores optaron por cambiar de tratamiento frente al 31,6% de los pacientes con ictus/ES (Tabla 3).

Patologías clínicas tras el alta hospitalaria

Entre los resultados más comunes tras el alta hospitalaria, las secuelas neurológicas fueron significativamente mayores en pacientes con ictus/ES (29%) que en aquellos con hemorragias mayores (8%) ($p = 0,05$). Aunque las diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico, la independencia funcional y la muerte fueron mayores en aquellos pacientes con hemorragias mayores que en pacientes con ictus/ES. Ninguno de los pacientes con hemorragias mayores presentó hipertensión pulmonar ni síndrome post-trombótico comparado con los pacientes con ictus/ES (Figura 1).

Discusión

Poco se sabe de aquellos pacientes con TEV que sufrieron un ictus/ES o una hemorragia mayor y fueron

Tabla 2. Grado de control de la anticoagulación tras eventos ictus/ES o hemorragias mayores

Total de pacientes con TEV (n = 59)	Ictus/ES (n = 21)	Hemorragias mayores (n = 38)
Último valor INR, media (IC95%) 2,3 (2,1-2,6)	2,2 (1,8-2,5)	2,4 (2,1-2,7)
	p = 0,5467	
INR en rango terapéutico (Sí) 28 (50,9%)	11 (57,9%)	17 (47,2%)
	p = 0,4515	
INR, media (IC95%) 3,7 (2,6-4,0)	2,9 (1,6-4,1)	3,5 (2,7-4,4)
	p = 0,0933	
INR en el momento del ingreso dentro del rango terapéutico (Sí) 17 (28,8%)	6 (28,6%)	11 (29,0%)
	p = 0,9756	
RTA calculado Rosendaal, media (IC95%) 69,2 (60,6-77,8)	89,1 (77,4-100,8)	58,7 (48,3-69,0)
	p = 0,0004	
Control del RTA (RTA > 65%) (Sí) 32 (58,2%)		
	p = 0,0006	
Duración prevista de la anticoagulación oral		
3 meses	1 (5,6%)	0 (0,0%)
6 meses	0 (0,0%)	1 (2,9%)
> 6 meses	2 (11,1%)	2 (5,9%)
Otra	0 (0,0%)	4 (11,8%)
Indefinida	15 (83,3%)	27 (79,4%)
	p = 0,2721	

IC: intervalo de confianza; INR: coeficiente internacional normalizado; RTA: tiempo en rango terapéutico; TEV: tromboembolismo venoso.

Tabla 3. Manejo del paciente y medidas tomadas tras los eventos de ictus/ES o hemorragias mayores

	Ictus/ES (n = 21)	Hemorragia mayor (n = 38)	Valor p
Manejo del paciente			
Hospitalización (Sí)	20 (95,2%)	35 (92,1%)	1,0000
Período de hospitalización (días), media (IC95%)	16,9 (6,2-27,6)	8,7 (6,1-11,2)	0,5051
Medidas tomadas tras el evento (Sí)			
Interrupción del VKA	10 (47,6%)	29 (76,3%)	0,0258
Terapia puente con heparina	13 (61,9%)	14 (36,8%)	0,0643
Medidas no farmacológicas	0 (0,0%)	5 (13,2%)	0,1498
Mantenimiento del AVK	13 (65,0%)	23 (62,2%)	0,9428
Cambio de tratamiento	6 (31,6%)	6 (16,7%)	0,3035

AVK: antagonista de la vitamina K; IC: intervalo de confianza; RTA: tiempo en rango terapéutico; TEV: tromboembolismo venoso.

tratados con AVK en unidades de anticoagulación españolas. Hasta donde sabemos, este es el primer intento por describir el manejo clínico de pacientes con TEV que sufren un ictus/ES o una hemorragia mayor mientras reciben tratamiento con AVK. Además, para los clínicos, el tratamiento de los pacientes con TEV en la práctica diaria conlleva muchos retos tales como

el riesgo de hemorragia, los pocos fármacos financiados con fondos públicos y las puntuaciones de riesgo sensibles no validadas.^{11,18-20} En España, el acenocumarol (Sintrom®) es el AVK oral más utilizado. Sin embargo, la mayor parte de los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los AVK se basan en la warfarina. En resumen, en nuestro estudio observamos

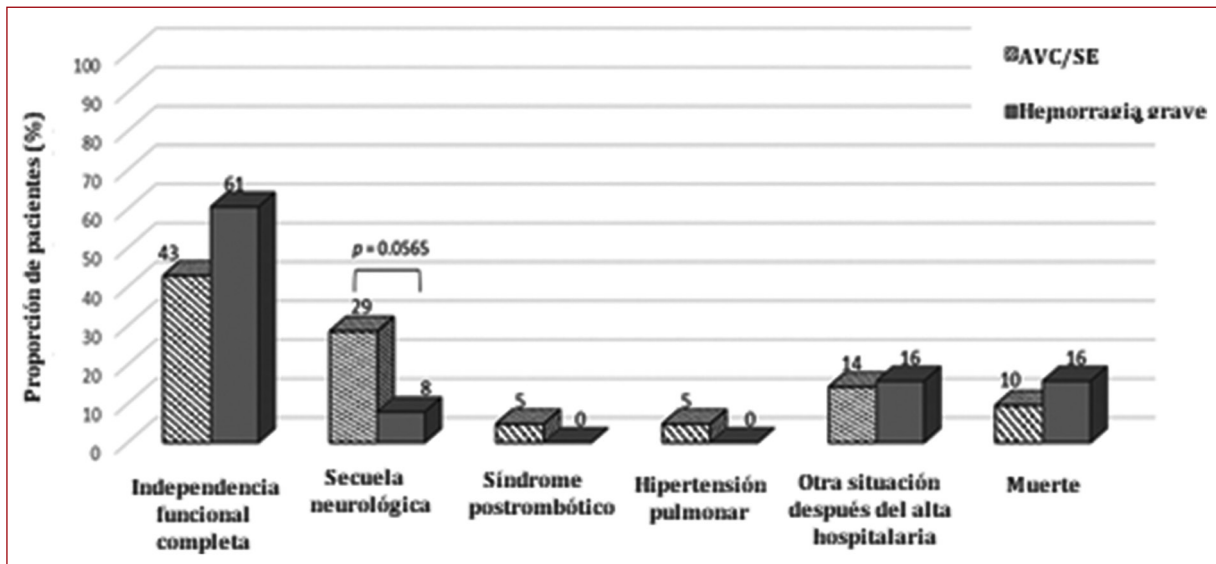


Figura 1. Situaciones más comunes tras el alta hospitalaria.

que los pacientes con TEV tenían más probabilidades de sufrir una hemorragia mayor que un ictus/ES. No obstante, encontramos que la media de edad de ambas subpoblaciones fue 77 años y que los varones eran el sexo más predominante. Estos datos coinciden con los de estudios anteriores,^{15,21} sin embargo, en nuestro estudio, la media de edad fue ligeramente superior, ya que se exigió que los pacientes tuvieran un ictus/ES y una hemorragia mayor previos como criterio de inclusión.

En particular, una gran proporción de pacientes con ictus/ES tuvo un ictus isquémico (52%) durante el tratamiento con AVK. Este resultado se puede explicar por el alto porcentaje de pacientes idiopáticos (de etiología desconocida) o con TEV no provocada (no se encontró ningún factor de riesgo que favoreciera la ocurrencia de ictus/ES) en nuestra cohorte con un alto riesgo de sufrir un ictus/ES y, en consecuencia, desarrollar un ictus isquémico. Además, tanto en el TEV como en el ictus isquémico, se sabe que 60% de las causas genéticas son compartidas, razón por la cual se debe considerar la posibilidad de ictus en pacientes con TEV.²² De ahí la importancia del tratamiento anticoagulante (por ejemplo, anticoagulantes orales de acción directa [AOAD]) y de un seguimiento más riguroso para prevenir este tipo de eventos en pacientes con TEV, ya que supone una grave limitación funcional. Además, como indican los estudios realizados en pacientes anticoagulados por TEV, el ictus isquémico predispone a la ocurrencia de TEV.^{23,24} No obstante, no hay evidencia de

que el tratamiento con AVK se asocie al ictus isquémico en estos pacientes. Lejos de establecer comparaciones entre diferentes tratamientos anticoagulantes, nuestros resultados son llamativos por sí mismos, dada la mala salud de estos pacientes.

Actualmente resulta difícil tener un buen control de la coagulación en pacientes con TEV que reciben tratamiento con VKA lo cual podría deberse a que hay factores que afectan profundamente al RTA y que aún no están definidos. No obstante, y de acuerdo con las autoridades sanitarias españolas y las guías clínicas del NICE (2015), definimos una alta calidad de anticoagulación como un RTA $\geq 65\%$, de acuerdo con el método de Rosendaal et al.¹⁶ A partir de los datos presentados en este artículo, confirmamos que, en líneas generales, los pacientes con TEV no alcanzan este objetivo (58%). Como era de esperar, este porcentaje fue significativamente peor en los pacientes que sufrieron una hemorragia mayor que en los que sufrieron un ictus/ES, a pesar del pequeño tamaño de la muestra de la cohorte. Nuestros hallazgos coinciden con otras publicaciones relativas a este efecto secundario derivado del tratamiento con AVK.^{10,25}

En líneas generales, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de buscar mejores y más seguras alternativas terapéuticas en pacientes con TEV con un RTA bajo en lugar de reiniciar el tratamiento con AVK. Entre las alternativas terapéuticas se encuentra el uso de AOAD en la práctica clínica como se ha demostrado en el manejo de la fibrilación

auricular, si bien la limitación actual continúa estando en las restricciones a su prescripción financiadas en España. De hecho, España es el único país de Europa donde, a pesar de la evidencia clínica disponible,^{19,26-29} la financiación de los AOAD para el manejo de los TEV no está aprobada en el Sistema Nacional de Salud.³⁰

En consecuencia, el uso de estos fármacos para el tratamiento de los TEV es menor y la estrategia más seguida sigue siendo la terapia puente con heparinas y el mantenimiento con AVK, como se muestra en nuestro estudio, con más del 60% de los pacientes siguiendo estos enfoques.

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos anticoagulantes, por su naturaleza, son la principal causa de hemorragia, riesgo que aumenta con la transición de la atención hospitalaria a la ambulatoria. Además, cuanto menor sea el porcentaje del RTA, mayor será el riesgo de eventos adversos. Muchos pacientes hospitalizados con TEV a tratamiento con AVK siguen teniendo un alto riesgo de complicaciones tras el alta hospitalaria, ya que con frecuencia requieren monitorización del efecto de la anticoagulación hasta que tanto la dosis como el INR se estabilizan.³¹ En nuestro estudio, demostramos que aquellos pacientes con TEV que sufrieron un ictus/ES fueron más propensos a desarrollar, sobre todo, secuelas neurológicas tras el alta hospitalaria que aquellos pacientes que sufrieron hemorragias mayores. No obstante, la independencia funcional completa y la muerte se registraron en una gran proporción de pacientes con TEV, especialmente en los pacientes con hemorragias mayores (no se observaron diferencias estadísticas entre las dos subpoblaciones). Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de controlar el seguimiento de la anticoagulación durante las transiciones asistenciales por los peligros que puede entrañar el tratamiento con AVK.

Este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. Dichas limitaciones se basan en el tamaño relativamente pequeño de la muestra, que no permite realizar estimaciones, y en su diseño observacional y retrospectivo, en el que no hay una aleatorización previa de la muestra, lo que hace que un grupo tenga más pacientes que el otro. Además, los resultados obtenidos podrían asociarse a factores desconocidos o no observados que hubiesen quedado fuera del análisis. No obstante, este estudio puede considerarse representativo de la población con TEV del mundo real.

Conclusiones

En resumen, este estudio describe, por primera vez, el tratamiento clínico en pacientes con TEV con ictus/ES y hemorragias mayores a tratamiento con AVK de todas las regiones españolas y aporta una importante evidencia de la mala calidad anticoagulante a la que se enfrentan estos pacientes en los ingresos hospitalarios y que es responsable de estos eventos. Nuestro estudio pone, también, de manifiesto que hay margen de mejora en el seguimiento de la anticoagulación en pacientes con TEV en las unidades de anticoagulación.

Agradecimientos

La redacción de este manuscrito contó con el apoyo de Lisa Cadavez y Anaïs Estrada-Gelonch de TFS HealthScience. Los autores también desean mostrar su agradecimiento a los siguientes co-investigadores del estudio EVENTHO: Reyes Aguinaco Culebras, Enrique Arrontes Caballero, Gonzalo Artaza Miñano, Carolina Bombín, Rosa José Manuel Calvo Villas, Campos Álvarez, Desirée Campoy, Ángela Cortés Vidal, Raquel Garrido Ruiz, José Ramón González Porras, Raúl Lafuente Maqueda, Pascual Marco Vera, Karen Marín, Edelmira Martí Saez, M^a del Mar Nieto Hernández, María Paloma Ojea de Castro, Pavel Olivera Sumire, Ángel Pereda Vicandi y José Antonio Rodríguez García.

Financiación

Este estudio está financiado por Pfizer, así como por una subvención de Pfizer/Bristol-Myers-Squibb Alliance.

Conflicto de intereses

Las autoras Olga Gavín, Vanessa Roldán, Pilar Llamas-Sillero y Amparo Santamaría no tienen ningún conflicto de intereses. Daniel Arumí y Susana Fernández de Cabo son empleados de Pfizer.

Responsabilidades éticas

Protección de personas animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustan a las normas del comité ético de investigación clínica correspondiente y a las del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

- Martínez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014;112:255-63.
- Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2017;23:S376-82.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14-8.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res.* 2014;134:931-8.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010;38:S495-501.
- Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016:413-8.
- Cherubini A, Carrieri B, Marinelli P. Advantages and disadvantages of direct oral anticoagulants in older patients. *Geriatr Care.* 2018;4:7227.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007;167:1414-9.
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:187-205.
- del-Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Fidalgo Á, Sampériz Á, Muñoz-Torrero JF, et al. Evaluation of the SAMe-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2020;194:178-82.
- Rivera-Caravaca JM, Viedma-Viedma I, Roldán V. Factors affecting the quality of anticoagulation with vitamin K antagonists in venous thromboembolism patients. *Biol Res Nurs.* 2017;19:198-205.
- Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2039-44.
- Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñoz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation With Vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38:357-64.
- Sánchez MA, Martínez VB, Fillat AC. Quality of Vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761-8.
- Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolin A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: the EDITH study. *J Comp Eff Res.* 2018;7:319-30.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
- Gavín O, Roldán V, Llamas-Sillero P, Santamaría A, Arumí D, de Cabo SF. Characteristics and management of patients with stroke and major hemorrhagic episodes with atrial fibrillation under Vitamin K antagonist therapy. EVENTHO study. *Med Clin (Barc).* 2022 Feb 1:S0025-7753(21)00734-X.
- Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J.* 2015;45:201-10.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
- Serhal M, Barnes GD. Venous thromboembolism: a clinician update. *Vasc Med.* 2019;24:122-31.
- Fernández MJ, Reglero CM, Rodríguez JA, Piñero AC, Sixto LB, Peiró AM, et al. First three months of anticoagulation for venous thromboembolism in non-cancer patients: LMWH VS. VKAs. Findings from the RIETE registry. *Thromb Update.* 2020;1:100010.
- Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1452-9.
- Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an evidence-based guideline: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society. *Neurocrit Care.* 2016;24:47-60.
- Bajenaru O, Antochi F, Balasa R, Buraga I, Patrichi S, Simu M, et al. Assessment of venous thromboembolism prophylaxis in neurological patients with restricted mobility-VTE-NEURO Study. *Maedica (Bucur).* 2014;9:6-14.
- Erkens P, ten Cate H, Büller H, Prins M. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e42269.
- Sprynger M. Hokusai-VTE: edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Rev Med Liege.* 2013;68:548-51.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
- The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
- Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the working group on cardiovascular thrombosis of the Spanish society of cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:749-57.
- Michota F. Transitions of care in anticoagulated patients. *J Multidiscip Healthc.* 2013;6:215-28.