

ARTICOLE DE SINTEZĂ

CZU: 616.14-005.6/.7-036.22

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.12>**TROMBOEMBOLISMUL VENOS: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE,
MEDICO-SOCIALE ȘI ECONOMICE**

GROSU Aurel, doctor habilitat în medicină, profesor universitar
IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul urgențe cardiace
e-mail: grosuaa@gmail.com

Rezumat

Tromboembolismul venos (TEV) include tromboza venelor profunde a membrelor inferioare sau pelvisului și complicația acesteia embolismul pulmonar (EP). TEV este frecvent întâlnit în practica clinică, în special la vârstnici și se asociază cu o supraviețuire redusă, costuri substanțiale pentru îngrijiri, o rată ridicată de recurență. Boală este multifactorială și implică interacțiuni între predispozițiile dobândite sau moștenite pentru tromboză. Factorii de risc majori ai trombozei venoase includ spitalizarea pentru intervenții chirurgicale sau boli acute, cancerul activ, boală neurologică cu deficiențe neurologice, traume sau fracturi, tromboză venoasă superficială și specific pentru femei - sarcină și puerperiu, contracepție orală și terapia hormonală. Deși actualmente sunt identificați factori de risc independenți pentru tromboza venoasă, predictorii ai recurențelor, sunt disponibile remedii eficiente pentru profilaxia primară și secundară, incidența TEV rămâne constantă, sau chiar este în creștere. Prezentul referat reflectă informații actuale privitor la epidemiologia tromboembolismului venos și factorilor de risc, tendințele incidenței și recurenței, supraviețuirea, costurile asistenței medicale. Acest articol face parte din revista literaturii din cadrul proiectului de stat cu cifrul 20.80009.8007.28.

Cuvinte cheie: tromboză venoasă, embolie pulmonară, factori de risc tromboză.

Summary. Venous thromboembolism: epidemiological, medico-social and economic aspects.

Venous thromboembolism (VTE) includes thrombosis of the deep veins of the lower limbs or pelvis and its complication of pulmonary embolism (PE). VTE is common in clinical practice, especially in the elderly and is associated with low survival, substantial costs for care, a high recurrence rate. The disease is complex (multifactorial), which involves interactions between acquired or inherited predispositions for thrombosis. Major risk factors for venous thrombosis include hospitalization for surgery or acute illness, active cancer, neurological disease with neurological deficiencies, trauma or fractures, superficial and specific venous thrombosis for women - pregnancy and puerperium, oral contraception and hormone therapy. Although independent risk factors for venous thrombosis are currently identified, predictors of recurrence, effective remedies are available for primary and secondary prophylaxis, the incidence of VTE remains constant, or even increasing. This paper reflects current information on the epidemiology of venous thromboembolism and risk factors, incidence and recurrence trends, survival, healthcare costs.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary embolism, thrombosis risk factors.

Резюме. Венозная тромбоземболия: эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) включает тромбоз глубоких вен нижних конечностей или таза и его осложнение в виде тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭ широко распространена в клинической практике, особенно у пожилых людей, и связана с низкой выживаемостью, существенными затратами на лечение и высокой частотой рецидивов. Заболевание является комплексным (многофакторным), которое включает взаимодействие между приобретенными или наследственными предрасположенностями к тромбозам. Основные факторы риска венозного тромбоза включают госпитализацию по поводу хирургического вмешательства или острого заболевания, активный рак, неврологическое заболевание с неврологическими нарушениями, травмы или переломы, поверхностный и специфический венозный тромбоз у женщин - беременность и послеродовой период, оральные контрацептивы и гормональная терапия. Хотя в настоящее время определены независимые факторы риска венозного тромбоза, предикторы рецидива, доступны эффективные средства для первичной и вторичной профилактики, частота ВТЭ остается постоянной или даже увеличивается. В этом обзоре отражена текущая информация об эпидемиологии венозной тромбоземболии и факторах риска, тенденциях заболеваемости и рецидивов, выживаемости, затратах при лечении.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоземболия легочной артерии, факторы риска тромбоза.

Incidența tromboembolismului venos estimată anual în populația de origine europeană variază între 104-183 la 100.000 de persoane/anual (1-3). Aceste date sunt similare cu rata incidenței accidentului vascular cerebral (4). Ratele sunt puțin mai mari la bărbați decât la femei. Aproximativ două treimi din episoadele de TEV se manifestă prin TVP, iar o treime prin EP cu sau fără TVP. Consecințele majore ale trombozei venoase sunt decesul, recurența, sindromul post-trombotic și sângerările majore datorate anticoagularii. Tromboza venoasă influențează și calitatea vieții, în special atunci când se dezvoltă sindromul post-trombotic (5). Decesul survine în decurs de o lună de la dezvoltarea incidentului la aproximativ 6% dintre cei cu TVP și 10% dintre cei cu EP (6). Rata mortalității cauzată de EP a fost estimată la circa 30%, în studiile care au confirmat diagnosticul de EP la autopsie (7), subliniind faptul că multe EP nu sunt recunoscute clinic până la deces. Ratele mortalității sunt mai scăzute printre pacienții cu tromboză venoasă idiopatică și mai înalte printre subiecții cu tromboză asociată cancerului. Tromboza venoasă este o boală a vârstnicului. Morbiditatea crește progresiv după vârsta de 45 de ani, apropiindu-se de 5-6 la 1000 persoane anual la vârsta de 80 de ani. Incidența la subiecții sub 40 de ani este de aproximativ 1 la 10.000 anual. Într-un studiu a fost stabilit că rata evenimentelor printre indivizii cu vârsta de peste 85 de ani, pe parcursul a 8 ani, a fost de 13 ori mai mare decât la cei cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani, cu o rată absolută de 7 la 1000 persoane anual (8). Impactul TEV asupra persoanelor în vârstă pare a fi mai sever, observându-se o creștere semnificativă a incidenței EP în raport cu TVP. Respectiv și mortalitatea cauzată de tromboza venoasă la persoanele în vârstă este mai înaltă. Tromboza venoasă ar putea fi mai prost diagnosticată la anumite categorii de pacienți vârstnici debilitați, de aceea și morbiditatea în această populație pare a fi subestimată. Cauzele riscului crescute de tromboză în raport cu avansarea în vârstă nu sunt complet înțelese, dar pot fi legate de prezența crescută a altor boli predispozante la tromboză, de creșterea coagulabilității sau de combinația acestora.

Există, de asemenea, diferențe în incidența trombozei venoase diagnosticate în rândul grupurilor etnice cu rate mai reduse în Statele Unite la asiatici, insularii Pacificului și hispanici decât la caucazieni, iar unele studii au raportat o rată TEV de circa 25% mai mare printre afro-americieni (9). Se pare că indivizii de rasă negroidă au un risc crescut pentru TEV secundar și nu idiopatic, sugerând posibile diferențe în utilizarea sau eficacitatea tromboprofilaxiei (8). Există puține informații despre epidemiologia trombozei în populația țărilor africane. Diferențele etnice

observate în incidența trombozei venoase ar putea fi legate de o prevalență mai scăzută a condițiilor genetice, cum ar fi factorul V Leiden sau mutația protrombinei 20210A la non-caucazieni (10). Recent s-a demonstrat că negrozii au niveluri mai ridicate a multor markeri hemostatici cu risc de tromboză, inclusiv factorul VIII, factorul von Willebrand și D-dimerii, în comparație cu caucazienii (11). În acest studiu, participanții chinezi au avut un nivel mai scăzut al acestor factori. Motivele acestor diferențe etnice rămân până când neclare.

Date referitoare la tendințele incidenței TEV sunt limitate. Ratele de incidență pentru TEV, TVP și EP fie au rămas constante, fie au crescut între 1981 și 2000, cu o creștere substanțială a incidenței TEV înregistrată între 2001 și 2009, în special datorită unei rate crescute a EP (12). Morbiditatea TEV asociată cancerului, TEV secundar neasociat cancerului și TEV idiopatic au fost destul de constante din 1999 până în 2009. Creșterea ratelor de TEV și EP ar putea fi, cel puțin parțial, explicate prin utilizarea mai frecventă a metodelor imagistice cu rezoluție îmbunătățită, în special angiografia pulmonară prin tomografie computerizată și rezonanță magnetică (12).

Factorii de risc pentru tromboza venoasă convențional pot fi împărțiți în modificabili, tranzitorii și nemodificabili (Tabelul 1)

Tabelul 1

Factori de risc pentru tromboza venoasă

Vârsta	Imobilizare (afierea la pat, neurologic, gipsat)
Obezitate / supraponderalitate	Varice
Istoric de tromboze anterioare	Sarcina / Puerperium
Rude de primă linie cu tromboză venoasă	Terapia hormonală postmenopauză
Intervenție chirurgicală	Medicamente care modulează selectiv receptorii estrogen
Spitalizare	Contraceptive orale
Cancer	Călătorie lungă
Boala mieloproliferativă	Factori genetici care afectează echilibrul coagulării
Traumatisme/leziuni, în special la nivelul picioarelor/coloanei vertebrale	Sindromul antifosfolipidic
Infecția virală SARS-CoV-2	

Factori de risc modificabili

Obezitatea este un factor important de risc modificabil pentru tromboză, fiind definită printr-un indice de masă corporală (IMC) peste 30 kg/m². Obezitatea crește riscul de tromboză venoasă de 2 până la 3 ori la bărbați și femei (13). Riscul asociat cu obezitatea

severă (IMC peste 40 kg/m²) este și mai mare. Într-un studiu, s-a demonstrat că relația obezității cu riscul de tromboză nu a fost mediată de diferențe între nivelurile de fibrinogen, factor VIII, factor IX și D-dimeri (13). Mecanismele prin care obezitatea crește riscul trombozei nu sunt complet clare. Este posibil ca și aspectele fizice ale masei corporale crescute să fie importante, prejudiciind reînțoarcerea venoasă, dar și unele modificări ale parametrilor biochimici asociați obezității, precum hipercoagularea și inflamația ar putea fi implicate. Obezii au un risc de TEV majorat atunci când sunt expuși și altor factori de risc pentru tromboză, cum ar fi contraceptivele exogene sau hormonii postmenopauză (14). S-a demonstrat că riscul absolut de tromboză pe parcursul a cinci ani de administrare a estrogenului plus progestina la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani cu obezitate a fost de 1,5%, versus 0,5% la femeile cu greutate normală (15). Acest exemplu scoate în evidență importanța aprecierii riscurilor absolute asociate cu factorii de risc și combinațiile acestora; riscul relativ al fiecărui factor (vârstă, hormonii și obezitatea) este crescut aproximativ 2 ori, dar într-un context clinic, este necesară o evaluare a riscului absolut.

Asocierea obezității cu tromboza este deosebit de importantă, deoarece obezitatea crește dramatic la nivel mondial. Între aa.1991 și 2004 obezitatea s-a dublat în Statele Unite, cu o prevalență estimată până la 30% în unele zone geografice. Ratele obezității abdominale sunt și mai mari. Pentru a ilustra impactul acestei epidemii asupra incidenței așteptate de tromboză, M.Cushman și coaut 2007, au evaluat numărul cazurilor de tromboză, care ar putea fi atribuite obezității în perioada aa. 1990-2000 în SUA. Astfel, autorii au arătat că în 1990, au existat 18.500 de cazuri de tromboembolism venos la persoanele obeze cu vârsta cuprinsă între 45 și 64 de ani (pe baza numărului de persoane din intervalul de vârstă respectiv, prevalenței obezității de 10% în acel moment și ratei așteptate a trombozei la obezi comparativ cu normoponderali). Totodată, în a.2000 la o prevalență a obezității de 25%, s-au înregistrat 62.000 de cazuri de tromboză printre persoanele obeze cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani. Dacă prevalența obezității ar fi rămas de 10% și în 2000, s-ar fi așteptat doar 24.000 de cazuri de tromboză la persoanele obeze din această grupă de vârstă în anul respectiv. Astfel, în 2000, au existat 38.000 de cazuri de tromboză în exces printre persoanele cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani atribuite creșterii obezității (10).

Homocisteina. Numeroasele studii au arătat că hiperhomocisteinemia se asociază cu un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare inclusiv prin tromboze venoase. Creșterea homocisteinei a fost raportată în

mod constant ca un factor de risc pentru tromboza venoasă, iar nivelurile acesteia pot fi reduse prin suplimentarea cu vitamina grupei B6, B12. Legătura causală a acestei asocieri nu este cert dovedită. Singurul studiu finalizat la pacienții cu tromboză venoasă nu a arătat niciun beneficiu în prevenirea evenimentelor recurente utilizând 5 mg acid folic, 50 mg piridoxină și 0,4 mg cianocobalamină, comparativ cu placebo, administrat zilnic la 701 pacienți cu tromboză venoasă idiopatică anterioară (16). Aproximativ jumătate din participanții la acest studiu au avut hiperhomocisteinemie, astfel încât rezultatele pot fi considerate destul de concludente în respingerea ipotezei homocisteinei. Prin urmare, rolul testării homocisteinei pare a fi limitat.

Factori de risc tranzitorii

Aceste condiții cresc riscul de tromboză, de obicei timp de câteva săptămâni după expunere. După cum sa descris mai sus, atunci când sunt prezente mai multe condiții de declanșare sau factori de risc, riscul absolut este de obicei mai mare. De exemplu, dacă un pacient ar fi internat în spital pentru pneumonie și ar avea, de asemenea, traume recente la nivelul piciorului, riscul de tromboză ar fi mai mare în general decât la un pacient fără traume recente.

Spitalizarea. Majoritatea pacienților internați au factori de risc pentru tromboza venoasă, cum ar fi imobilizarea, cancerul, infecția și intervenția chirurgicală. Până la 20% dintre pacienții admiși în serviciile cu profil medical vor avea tromboză și până la 40% dintre cei admiși la un serviciu chirurgical. Multe dintre aceste evenimente nu sunt evidente din punct de vedere clinic, dar totuși ar putea duce la probleme ulterioare, cum ar fi embolia pulmonară. Aproximativ 10% din toate decesele din spital sunt legate de embolie pulmonară, care adeseori nu a fost suspectată până la deces. Din acest motiv, este important ca majoritatea pacienților internați să fie supuși profilaxiei împotriva tromboembolismului venos (17).

Intervenții chirurgicale/traume. Riscul de tromboză legat de intervenția chirurgicală variază în funcție de tipul de intervenție chirurgicală și de caracteristicile pacientului. Prezintă interes rezultatele unui studiu care au arătat că pacienții vârstnici nu au avut un risc mai mare de tromboză venoasă postoperatorie decât pacienții mai tineri pentru anumite tipuri de intervenții chirurgicale (18). Sunt recomandate terapii preventive împotriva trombozei, cu intensitatea intervenției în funcție de gradul de risc a pacientului. Metoda sau mijloacele actuale de tromboprofilaxie depind de nivelul de risc stabilit pentru pacientul spitalizat și se bazează pe cercetări și evidențe din studii clinice randomizate sau metaanalize, dar o parte exprimă opiniile experților implicați în elaborarea

ghidurilor (vezi Protocolul Clinic Național „Tromboembolismul pulmonar” 2020).

Imobilizarea crește riscul de tromboză, probabil din cauza încetării fluxului sanguin în sistemul venos. Situațiile relevante de imobilitate includ repausul îndelungat la pat, piese de ipsos pe picioare și pareza membrelor inferioare din cauza unor afecțiuni neurologice. Concluziile bazate pe cercetări ale imobilizării datorate repausului îndelungat la pat diferă, deși o durată de peste 4 zile pare a fi vulnerabilă. Alte variante de imobilizare, de exemplu după intervenții chirurgicale sau leziuni minore ar putea, de asemenea fi legate cu riscul de tromboză (10).

Cancerul. Pacienții cu cancer prezintă un risc crescut de tromboză datorită unei combinații de factori. Celulele tumorale activează coagularea, tumorile pot comprima venele care provoacă stază, în plus pacienții cu cancer sunt expuși spitalizării, intervențiilor chirurgicale și chimioterapiei, toate cresc riscul de tromboză. Într-un studiu de cohortă care a inclus 66 329 de pacienți cu cancer, incidența trombozei venoase în primele 6 luni după diagnosticarea cancerului a fost de 12,4 la 1000 (19). Aceste date ar echivala cu o rată anuală de 24,6 la 1000, semnificativ mai mare decât riscul mediu în populație. Utilizarea chimioterapiei în bolile metastatice au majorat și mai mult riscul. Terapiile hormonale au crescut riscul cu 50% la pacienții cu cancer de sân, dar nu și la pacienții cu cancer de prostată. Cancerul care implică osul, ovarele, creierul, pancreasul dar și limfoamele s-au asociat cu cea mai mare incidență a trombozei în decurs de 6 luni de la diagnosticarea procesului tumoral: 37,2, 32,6, 32,1, 22,7 și respectiv 20,0 la 1000 pacienți. Incluzând toată perioada de la diagnosticare, cancerul de os, ovare, uter, limfomul Hodgkin, sân și creier au avut cea mai mare incidență: 56,6, 45,0, 38,4, 36,0, 35,1, 32,1 la 1000 de pacienți, respectiv. Cancerul ovarelor, pancreasului, plămânului, stomacului și tumorile maligne hematologice au avut o incidență ridicată a tromboembolismului venos în anul anterior diagnosticării cancerului, subliniind rolul posibil al cancerului ocult în provocarea trombozei sau o frecvență comună a factorilor de risc pentru ambele boli (19). Datele disponibile sugerează că pacienții cu cancer purtători ai factorului V Leiden sau protrombina 20210A prezintă un risc mai mare de tromboză legată de cancer decât cei fără aceste tulburări (10). Rata înaltă absolută a trombozei venoase la pacienții cu cancer confirmă necesitatea tromboprolaxiei, în special în situațiile de risc crescut, cum ar fi intervenția chirurgicală. În cinci studii clinice randomizate s-a demonstrat o reducere semnificativă a recurenței TEV la pacienții cu cancer la administrarea heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM) comparativ cu tratamentul

convențional, fără o creștere a complicațiilor hemoragice. Astfel, HGMM pot fi considerate standardul tromboprolaxiei la pacienții cu cancer. Anticoagulatele orale directe (endoxaban, rivaroxoban) ar putea de asemenea fi considerate o alternativă a HGMM fiind ajustate în funcție de greutate la pacienții fără cancer gastro-intestinal (3). Beneficiul anticoagularii pe termen lung pentru a preveni tromboza la pacienții cu cancer necesită studii ulterioare, având în vedere că aceștia au și riscul înalt de sângerare.

Călătoriile. Orice tip de călătorie are potențialul de a crește riscul de tromboembolism venos; durata călătoriei este un factor cheie. Călătoria cu avionul, mașina, trenul sau autobuzul timp de 4 sau mai multe ore crește riscul de aproximativ 2 ori pentru câteva săptămâni după călătorie. Riscul este mai mare atunci când sunt prezenți alți factori de risc de tromboză. Datele privind ratele absolute de tromboză cu transport aerian sunt limitate, dar includ 1,5 la un milion pentru embolia pulmonară severă în rândul celor care călătoresc mai mult de 3000 de mile și 0,39 la un milion pentru toate cazurile de embolia pulmonară (20).

Factori de risc nemodificabili

Factori genetici, În ultimii 30 de ani, au fost identificați mai mulți factori trombofilici ereditari, care se asociază cu tromboza venoasă. Aceste condiții adesea sunt denumite „tulburări trombofilice”, „trombofilii” sau „sindroame de hipercoagulare”. Majoritatea defectelor genetice trombofilice au fost înregistrate în populațiile caucaziene și mai rar sunt întâlnite în alte etnii (Tabel 2).

Tabelul 2

Factori de risc genetici pentru tromboza venoasă

Factorul V Leiden
Homozigotul factorului V Leiden
Protrombină 20210A
Deficitul de proteine C
Factorul V crescut
Deficitul de antitrombină
Factorul VIII crescut
Factorul VII crescut
Factorul IX crescut
Factorul XI ridicat
Fibrinogenul crescut
D-dimeri ridicat
Homocisteină crescută

Trombofiliiile sunt legate de defecte în producerea factorilor trombofilici, care fie reduc nivelul inhibitorilor cascadei coagulării, fie cresc nivelul sau funcția factorilor de coagulare. Deficiențele anticoagulanților endogeni, antitrombinei, proteinei C și proteinei S sunt întâlnite mai rar (sub 1% din populație), dar se prezintă ca factori de risc mai puternici pentru tromboză. Tulburările care cresc nivelul sau amplifică

funcția factorilor de coagulare includ factorul V Leiden, varianta de protrombină 20210A și, eventual, creșterea factorilor procoagulanți, cum ar fi factorul VIII, factorul von Willebrand și factorii V, VII, IX și XI. Aceștia par a fi factori de risc mai slabi pentru tromboembolismul venos în general.

Circa jumătate din episoadele tromboembolice la pacienții cu defecte trombofilice ereditare se produc spontan, fără intervenția unui alt factor de risc. În alte ½ din cazuri, la defectul trombofilic se asociază circumstanțe clinice care influențează semnificativ riscul de tromboză, ca de exemplu: vârsta, imobilizarea, intervenții chirurgicale, boli acute medicale, politrauma, sarcina. De fapt, trombofilia este o stare protrombotică care poate evolua spre TEV sau tromboembolism arterial, în condițiile asocierii altor factori de risc - tranzitorii sau permanenți - pentru tromboză.

Nivelul crescut al D-dimerilor este, de asemenea, un factor de risc pentru prima tromboză venoasă la persoanele altfel sănătoase. Riscul relativ pentru tromboza venoasă al D-dimerilor în populația normală cu vârsta peste 75 ani este mai înalt de 2,5 până la 3 ori, fiind și mai mare pentru tromboza idiopatică. Unii clinicieni explică acest fenomen prin impactul combinațiilor de factori hemostatici și de mediu cunoscuți și necunoscuți care contribuie la creșterea nivelului D-dimerilor (10). Nu se cunoaște dacă evaluarea D dimerilor ar fi utilă ca un marker clinic pentru prevenirea primelor episoade de tromboză venoasă.

Noi factori de risc potențiali

Rezultatele investigațiilor raportate în ultimii ani sugerează și alți factori de risc pentru TEV. A fost evaluat nivelul activității fizice în raport cu riscul de tromboză. În studiul Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (2002) pe o populație de 21.690 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 45 și 100 de ani la momentul inițial, nu sa găsit nicio asociere a nivelului de activitate fizică, cu riscul dezvoltării trombozei venoase (8). Cu toate acestea, alt studiu „Multiple Environmental and Genetic Assessment” (MEGA) de caz – control, care a inclus bărbați și femei cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, exercițiile fizice moderate s-au asociat cu un risc mai mic de tromboză venoasă profundă (21). Unii autori au sugerat că poziția șezândă de durată este un factor de risc pentru tromboza venoasă profundă (22), deși sunt necesare cercetări suplimentare la acest subiect. Steffen L. și coautrii (2007) au raportat date din studiul „Atherosclerosis Risks in Communities study” cu referire la factorii dietetici și riscul de tromboză pe parcursul a 12 ani (23). Dintre 14.962 de participanți, consumul a ≥ 4 porții de fructe și legume zilnic și consumul de pește o dată pe săptămână sau mai mult s-au asociat cu o incidență mai mică a incidentelor trombo-

tice venoase. Cei care consumă zilnic $> 1,5$ porții de carne roșie și procesată au avut o incidență mai mare de TEV. O asociere a aterosclerozei cu riscul de tromboză venoasă a fost sugerată de Prandoni P și coaut. (2003), care au raportat o frecvență mai mare a leziunilor aterosclerotice carotidiene în rândul pacienților cu tromboză venoasă idiopatică în antecedente (24). Aceste constatări nu au fost confirmate în studiul prospectiv LITE, care a evaluat ateroscleroza subclinică înainte de apariția trombozei venoase, raportând o asociere inversă sau nicio asociere a diferitelor măsuri de prevenție a aterosclerozei cu dezvoltarea trombozei venoase. Unele studii, dar nu toate, raportează rate mai mari de tromboză în lunile de iarnă (10).

Tromboembolismul venos în COVID-19

Incidența TEV la pacienții spitalizați cu COVID-19 pare a fi considerabil mai mare comparativ cu incidența raportată în studiile anterioare pe pacienți medicali acuți și pacienți cu afecțiuni critice, sepsis sau șoc septic. Majoritatea cazurilor de TEV s-au manifestat prin EP cu sau fără TVP concomitentă. Activarea sistemică a coagulării în asociere cu endoteliopatia pulmonară extinsă și procesul trombo-inflamator cauzat de SARS-CoV-2, toate pot cauza coagulopatie intravasculară pulmonară difuză și tromboză arterială pulmonară. Prezentarea clinică a EP adeseori se suprapune cu cea a pneumoniei COVID-19, ceea ce poate împiedica recunoașterea simptomelor EP la pacienții care au deja dispnee. Prin urmare, datele actuale ar putea subestima incidența reală EP în COVID-19, așa cum sugerează și studiile de autopsie [25]. Nouă studii au urmat protocoale standard de diagnostic pentru TEV suspectat, care au inclus teste imagistice efectuate numai în cazuri de suspiciune clinică sau creștere bruscă a nivelului D dimerilor. Deși incidența TEV părea a fi mai mică comparativ cu studiile care utilizează alte strategii de diagnostic sau eșantionare a pacienților, riscul TEV a rămas substanțial, cu o incidență medie a EP, de peste 27% la pacienții internați în unitățile de terapie intensivă. Riscul de TEV părea să rămână considerabil, în ciuda tromboprofilaxiei farmacologice [26]. În toate studiile, decizia privind intensitatea și durata anticoagulării pentru prevenirea TEV a fost lăsată la latitudinea medicilor, ce limitează orice concluzie cu privire la administrarea optimă a anticoagulării. Dozele optime de tromboprofilaxie pentru reducerea TEV fără a crește semnificativ riscul de sângerare majoră necesită a fi stabilite în studii ulterioare. Tratamentul antiinflamator ar putea fi o alternativă potențial promițătoare pentru controlul endoteliopatiei induse de inflamație și a microangiopatiei trombotice pulmonare locale asociate cu COVID-19 [26]. Astfel, TEV reprezintă o complicație frecventă la pacienții internați pentru COVID-19 și apare adesea ca EP.

Recent în cadrul Congresului European de Cardiologie (august 2021) au fost prezentate rezultatele studiului „HEP-COVID Trial, Systemic Anticoagulation With Full Dose Low Molecular Weight Heparin (LMWH) vs. Prophylactic or Intermediate Dose LMWH in High Risk COVID-19 Patients” (39). Este primul studiu randomizat, care arată că doza terapeutică de HGMM a redus cu 36,1% cazurile de tromboembolism și deces comparativ cu tromboprofilaxia standardă instituțională, fără a crește sângerările majore la pacienții cu COVID-19, care aveau D-dimerii elevați și nu necesitau îngrijiri în Blocul de terapie intensivă. Efectul tratamentului a fost observat, în speță pe parcursul a 14 zile de la spitalizare. Acest beneficiu nu a fost constatat la pacienții aflați în unitățile de terapie intensivă.

În aa 2020-2021 Republica Moldova s-a confruntat cu morbiditate înaltă de infecție virală COVID-19. Incidența infecției virale SARS-CoV-2 în anul 2020 și 6 luni 2021 a constituit 371,5 și 275,9 la 10000 populație, respectiv. Am analizat sumarul cazurilor codificate, prin sistemul DRG cu diagnosticul TEV, oferite de Compania Națională de asigurări în medicină. Sunt pacienții externati din instituțiile medico-sanitare publice din Moldova în anii 2019 - 2020 și 6 luni ale anului 2021. Numărul total de TEV înregistrate în 2019 a constituit 1280, dintre care 522 s-au asociat cu EP. În anul 2020 sa constatat o creștere a numărului de cazuri până la 1507 inclusiv 632 complicate cu EP.

Creșterea a fost substanțială pe parcursul a 6 luni ale anului 2021 având un număr total de 1277 inclusiv 507 cazuri de embolism pulmonar. Putem presupune că creșterea vădită a numărului de tromboze în perioada respectivă, este condiționată de infecția virală COVID-19, care devine un factor de risc semnificativ în dezvoltarea TEV și complicațiilor tromboembolice. Într-un studiu recent s-a constatat că incidența standardizată în anul pandemic, este de aproape 9 ori mai mare printre pacienții spitalizați cu COVID-19 vs populația non COVID-19 (38). Se impun studii ulterioare pentru stabilirea măsurilor adecvate de tromboprofilaxie în infecția SARS-CoV-2.

Interacțiunea factorilor genetici și de mediu în tromboză

După cum sa discutat mai sus, tromboza venoasă apare adesea atunci când sunt prezenți în același timp mai mulți factori de risc, inclusiv genetici și de mediu (fig. 1).

O ilustrare clasică a acestei abordări este interacțiunea utilizării contraceptivelor orale și factorul V Leiden. Se estimează că femeile heterozigote pentru factorul V Leiden au un risc crescut de 3 până la 7 ori mai mare de tromboembolism venos. Contraceptivele orale conferă o creștere de 2-3 ori a riscului. În prezența ambilor factori de risc, riscul absolut este de 34 de ori mai înalt (27). Acest lucru se datorează probabil faptului că contraceptivele orale induc rezistență la proteina C activată, astfel că defectul biochi-

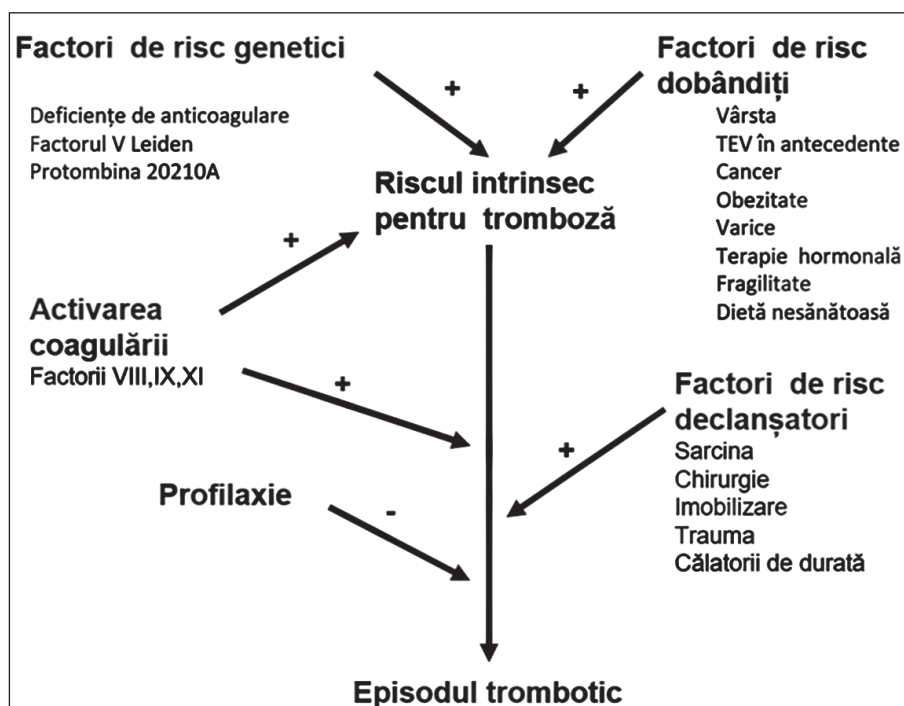


Figura 1. Prezentarea conceptuală a interacțiunii factorilor de risc în dezvoltarea trombozei venoase. Riscul de tromboză intrinsecă este definit prin combinațiile factorilor de risc genetici și dobândiți, inclusiv modularea activării coagulării de către determinanți cunoscuți și necunoscuți. Riscul intrinsec este modificat de apariția factorilor de risc declanșatori, care pot fi echilibrați în condiții adecvate prin utilizarea tromboprofilaxiei (M.Cushman 2007)

mic asociat cu factorul V Leiden devine mai nociv. Rata absolută a trombozei pentru femeile neselectate cu factor V Leiden, care administrează contraceptive la o vârstă de circa 20 ani este de aproximativ 34 la 10.000 anual, de aceea, screeningul pînă la utilizarea contraceptivelor orale nu ar fi eficient. Această rată ar putea fi mai mare atunci când există antecedente familiale de tromboză.

Consecințele trombozei

Recurența TEV. Recurența TEV este frecventă. Aproximativ 30% dintre pacienții care au suportat un episod de TEV prezintă recurență pe parcursul următorilor 10 ani (28). Ratele recurențelor raportate pentru TEV, TVP și EP variază între 19-39, 4-13 și 15-29 la 100.000 de persoane pe an, respectiv (12). Într-un studiu au fost urmărite recurențele într-o populație diagnosticată cu primul episod TEV între anii 1966 pînă în 1990. Incidența estimată cumulativ a primei recurențe de TEV a fost de 1,6% la 7 zile, 5,2% la 30 de zile, 8,3% la 90 de zile, 10,1% la 180 de zile, 12,9% la 1 an, 16,6% la 2 ani, 22,8% la 5 ani și 30,4% la 10 ani (29). Riscul primei recurențe variază în funcție de timpul de la dezvoltarea incidentului și este cel mai înalt în primele 6-12 luni. Deși profilaxia secundară este eficientă în prevenirea recurenței, durata tratamentului în faza acută nu afectează rata recurențelor după primele 3 luni de anticoagulare profilactică (2). Aceste observații sugerează că TEV este o boală cronică cu recurență episodică.

Predictorii independenți ai recurenței includ vârsta înaintată a pacienților, indicele masei corporale crescut, sexul masculin, cancerul activ și boală neurologică cu pareză a extremităților inferioare (2). Predictori suplimentari ai recidivei includ TEV idiopatic, prezența persistentă a anticorpilor antifosfolipidici în plasmă, deficiența de antitrombină, proteină C sau proteină S, hiperhomocisteinemie, persistența nivelului crescut al D-dimerilor la pacienții cu TEV idiopatică și eventual, tromboză venoasă reziduală (29, 30). Riscul de recurență este mai redus la purtătorii heterozigoți cu mutații ai factorului V Leiden (F5 rs6025) sau protrombinei 20210G>A (F2 rs1799963) și la pacienții cu grupe sanguine altele decât grupa O (2). Un risc crescut de recurență îl prezintă și indivizii cu statusul homo- sau heterozigot pentru mutația factorului V Leiden, care se asociază cu prezența deficiențelor de antitrombină, proteină S sau proteină C. La pacienții cu cancer activ, factorii asociați cu un risc crescut de recurență a TEV sunt localizarea cancerului (cancer pancreatic, cerebral, pulmonar și ovarian, tulburări mieloproliferative sau mielodisplazice), cancerul în stadiul IV, progresia stadiului cancerului și pareza membrelor inferioare (29).

Unii factori de risc, prezenți la momentul apariției evenimentului TEV, nu se asociază cu un risc înalt de recurență, sau nu sunt predictivi pentru recurență. De exemplu, sarcina sau puerperiul, contracepția orală, terapia hormonală, și chirurgia ginecologică au risc redus de recurență pentru TEV. Tratamentul cu inhibitorii de HMG-CoA-reductază (statine) a pacienților cu embolism pulmonar, după externarea din spital, reduce riscul recurențelor (31). S-a raportat că intervenția chirurgicală recentă și traumele sau fracturile nu au valoare predictivă sau indică un risc redus de recurență (30). Caracteristici suplimentare de bază care nu sunt predictive pentru recurența TEV includ imobilizarea recentă, terapia cu tamoxifen și profilaxia eșuată (dezvoltarea evenimentului TEV în ciuda profilaxiei trombozei). Această categorie de pacienți, care nu prezintă risc crescut de recurență, precum și indivizii cu tromboză venoasă izolată a gambei, necesită o durată mai scurtă a terapiei antitrombotice în faza acută (cu heparină, heparină cu greutate moleculară mică, warfarină sau un alt antagonist al vitaminei K sau un anticoagulant oral direct). Datele referitoare la legătura dintre tipul evenimentului tromboembolic și incidența recurențelor sunt contradictorii. Oricum, unii autori remarcă că riscul de recurență de 3 luni la pacienții cu EP sub-segmentar și cei cu EP proximal este similar (32).

Testarea familiei. Utilizarea testării pentru trombofilie a devenit frecventă, întrucît aceste tulburări sunt asociate cu riscul apariției primelor evenimente de tromboză. Testarea este rezonabilă la subiecții cu tromboză și rudele de gradul I asimptomate, în special femeilor la vârstă tânără. Utilitatea clinică a testării unui pacient cu tromboză poate fi considerată doar în situațiile când rezultatul contribuie la identificarea unei strategii de prevenție a trombozei recurente. Nu este încă clar dacă aceste teste oferă informații utile pentru managementul clinic în luarea deciziilor cu privire la utilizarea anticoagulării pe termen lung (33,34). Majoritatea clinicienilor sugerează că prezența deficiențelor de proteină C, proteină S sau antitrombină sunt relevante în acest sens și pacienții vor avea un risc de recidivă de aproape 2 ori mai mare. Rapoarte recente sugerează că unele teste ale activității globale de coagulare, cum ar fi D-dimerii, nivelul de vârf al generării trombinei sau chiar timpul de tromboplastină parțial activat, ar putea fi mai utile în ghidarea procesului decizional clinic decât testele costisitoare pentru tulburările specifice de coagulare (34). De exemplu, în două studii recente de anticoagulare pe termen lung după un episod de tromboză venoasă, nivelul crescut al D-dimerilor evaluat după finalizarea unui curs inițial de anticoagulare s-a aso-

ciat cu un risc crescut de tromboză recurentă, și acest risc a fost mai redus la persoanele care au continuat anticoagularea pe termen lung (34,35).

Sindromul post-trombotic. Sindromul post-trombotic apare la 20-50% dintre pacienți care au suportat primul episod de TVP (36). Simptomele includ edeme, dureri și manifestări cutanate, de la uscăciune până la desprinderea pielii și ulcere venoase. Evaluarea incidenței este anevoioasă de lipsa unor simptome validate de diagnostic și a unui scor pentru severitate. Factorii de risc pentru sindromul post-trombotic sunt slab înțelese. S-au sugerat drept factori de risc vârsta înaintată, sexul masculin, prezența proximală în comparație cu TVP distală și nivelul crescut al D-dimerilor (10). Utilizarea ciorapilor elastici cu compresie a fost raportată a fi eficientă în prevenirea sindromului post-trombotic la cei cu TVP, dar nu sunt disponibile studii placebo controlate.

Costuri imputabile TEV. Într-un studiu bazat pe populație, s-a constatat că costurile medii ajustate au fost de 2,5 ori mai mari pentru pacienții cu TEV asociat de spitalizarea curentă sau recentă pentru boli acute (62,838 dolari SUA) decât pentru pacienții din grupa de control, spitalizați pentru cancer activ (24 464 dolari; $P < 0,001$) (37). Costurile au fost calculate pe o perioadă de 5 ani de la data dezvoltării evenimentului TEV. Diferențele de cost între lotul de pacienți cu TEV și de control au fost maxime (16 897 USD) în primele 3 luni. Costurile prezise pe parcursul a 5 ani au fost, de asemenea, aproape de două ori mai mari pentru pacienții cu TEV și cancer activ (49.351 dolari) față de pacienții cu cancer activ, dar fără TEV (26.529 dolari). TEV asociat cu spitalizarea a fost principala cauză a pierderii capacității de muncă și dezabilității în țările cu venituri mici și medii și a doua cea mai frecventă cauză în țările cu venituri ridicate (37).

Astfel, o bună cunoaștere a epidemiologiei și a factorilor de risc pentru tromboza venoasă primară și recurentă poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor managementului TEV în practică clinică. Ținând cont de factorii de risc clinicianul va putea utiliza strategii optime de prevenție a trombozei venoase.

Bibliografie

- Alexander T. Cohen et al. *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.* *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756–764
- Heit JA. *Epidemiology of venous thromboembolism.* *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(8): 464–474
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Euro Heart J.* 2020; 41,543-603
- Koton S. et al. *Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011.* *JAMA.* 2014;312:259–268.

- Kahn SR., Ducruet T., Lamping DL., Arsenault L., Miron MJ., Roussin A. et al. *Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis.* *Arch Intern Med.* 2005;165:1173–1178
- Cushman M., Tsai AW., White RH., Heckbert SR., Rosamond WD, Enright P. et al. *Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.* *Am J Med.* 2004;117:19–25
- Heit JA., Silverstein MD., Mohr DN., Petterson TM., O'Fallon WM., Melton LJ. *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study.* *Arch Intern Med.* 1999;159:445–453
- Tsai AW., Cushman M., Rosamond WD., Heckbert SR., Polak JF., Folsom AR. *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.* *Arch Intern Med.* 2002;162:1182–1189.
- Stein PD., Kayali F., Olson RE., Milford CE. *Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census.* *Am J Med.* 2004;116:435–442
- Cushman M. *Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis, Semin Hematol.* 2007; 44(2): 62–69
- Lutsey PL., Cushman M., Steffen LM., Green D., Barr RG., Herrington D., et al. *Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study.* *J. Thromb Haemost.* 2006;4:2629–2635.
- Huang W., Goldberg RJ., Anderson FA., Kiefe CI., Spencer FA. *Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009)* *Am. J. Med.* 2014;127:829.e5–839.e5.
- Stein PD., Beemath A., Olson RE. *Obesity as a risk factor in venous thromboembolism.* *Am J Med.* 2005;118:978–980.
- Abdollahi M., Cushman M., Rosendaal FR. *Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use.* *Thromb Haemost.* 2003;89:493–498.
- Cushman M., Kuller LH., Prentice R., Rodabough RJ., Psaty BM., Stafford RS. et al. *Estrogen plus progesterin and risk of venous thrombosis.* *Jama.* 2004;292:1573–1580.
- den Heijer M., Willems HP., Blom HJ., Gerrits WB., Cattaneo M., Eichinger S. et al. *Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial.* *Blood.* 2007;109:139–144.
- Geerts WH., Pineo GF, Heit JA., Bergqvist D., Lassen MR., Colwell CW. et al. *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* *Chest.* 2004;126:338S–400S.
- White RH., Zhou H., Gage BF. *Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery.* *J Thromb Haemost.* 2004;2:1327–1333
- Blom JW., Vanderschoot JP., Oostindier MJ., Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. *Incidence of*

- venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529–535
20. Perez-Rodriguez E., Jimenez D., Diaz G., Perez-Walton I., Luque M., Guillen C. et al. *Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport.* *Arch Intern Med.* 2003;163:2766–2770
21. van Stralen KJ., Blom JW., Doggen CJ., Rosendaal FR. *Strenuous sport activities involving the upper extremities increase the risk of venous thrombosis of the arm.* *J Thromb Haemost.* 2005;3:2110–2111
22. Beasley R., Raymond N., Hill S., Nowitz M., Hughes R. *eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility.* *Eur Respir J.* 2003;21:374–376
23. Steffen LM., Folsom AR., Cushman M., Jacobs DR, Jr., Rosamond WD. *Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.* *Circulation.* 2007;115:188–195
24. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A., Bernardi E., Petrobelli F., Lensing AW. et al. *An association between atherosclerosis and venous thrombosis.* *N Engl J Med.* 2003;348:1435–1441
25. Wichmann D. et al. *Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19.* *Ann. Intern. Med.* 2020 doi: 10.7326/M20-2003
26. Angelo P. et al., *Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis.* *Thromb Res.* 2020; 196: 67–74.
27. Vandenbroucke JP., Koster T., Briet E., Reitsma PH., Bertina RM., Rosendaal FR. *Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation.* *Lancet.* 1994;344:1453–1457
28. Spencer FA., et al. *Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study.* *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009;28:401–409
29. Heit JA. et al. *Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study.* *Arch. Intern. Med.* 2000;160:761–768
30. Kovacs MJ., et al. *Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism.* *J. Thromb. Haemost.* 2010;8:1926–1932.
31. Biere-Rafi S. et al. *Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism.* *Eur. Heart J.* 2013;34:1800–1806
32. den Exter PL., et al. *Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism.* *Blood.* 2013;122:1144–1149
33. Baglin T. *Management of thrombophilia: who to screen?* *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:401–404.
34. Christiansen SC., Cannegieter SC., Koster T., Vandenbroucke JP., Rosendaal FR. *Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events.* *Jama.* 2005;293:2352–2361
35. Shrivastava S., Ridker PM., Glynn RJ., Goldhaber SZ. Moll S, Bounameaux H, et al. *D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism.* *J Thromb Haemost.* 2006;4:1208–1214.
36. Kahn SR., Ginsberg JS. *The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research.* *Blood Rev.* 2002;16:155–165
37. Cohoon KP., et al. *Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness.* *Am. J. Manag. Care.* 2015;21:e255–e263.
38. Oscar Miro et al., *Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome.* *Euro Heart J.* 2021 00, 1–16
39. Alex C. Spyropoulos, Mark Goldin et al., *HEP-COVID Trial, Systemic Anticoagulation With Full Dose Low Molecular Weight Heparin (LMWH) vs. Prophylactic or Intermediate Dose LMWH in High Risk COVID-19 Patients.* ESC Congress 2021.