

STUDIUL COMPARATIV ASUPRA IMPACTULUI FACTORILOR DE RISC CHIRURGICALI LA PACIENȚII CU TROMBOEMBOLISM VENOS, MODEL DE ANALIZĂ AL RISULUI DE DECES

Iulia-Cristina Roca¹, Viviana Aursulesei², M. Roca³,
Diana Cimpoșu¹, M.D. Datcu²

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

1) Unitatea Primire Urgențe Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași

2) Clinica I Medicală Cardiologie „C.I. Negoită”,

Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași

3) Spitalul Clinic de Pneumologie Iași

COMPARATIVE STUDY ON THE IMPACT OF SURGICAL RISK FACTORS IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM. ANALYSIS OF THE MORTALITY RISK (Abstract):

BACKGROUND: Accurate and immediate diagnosis of venous thromboembolism (VTE) still remains a difficult challenge for clinicians. Without prophylaxis, the incidence of hospital-acquired VTE is approximately 10-40% among surgical patients and 40-60% following major orthopedic surgery. Pulmonary embolism (PE) is a life threatening disease and one of the main causes of in-hospital mortality. **AIM:** The purpose of this study was to determine the relationship between surgical risk factors and VTE and in-hospital mortality in patients with PE. **METHODS:** We conducted a prospective, cohort study, between January 2004 and December 2010. The patients with PE, admitted in the Ist Medical Cardiology Clinic, in “St. Spiridon” University Hospital, Iasi were included. Different risk factors were statistically analyzed to identify the independent predictors of mortality in PE. **RESULTS:** The cohort consisted of 362 with EP. The mortality was 21.54% (N=78 deaths). From surgical risk factors, orthopedic surgery was most common (5.8%), followed by general surgery (2.3%) and gynecologic surgery (0.82%). Multivariate analysis showed that an obesity (OR=4.21, CI=2.08-8.53, p=0.0001), immobilization (OR=3.34, CI=1.18-9.45, p=0,023) and time between admission and death (OR=0.77, CI=0.72-0.83, p<0,0001) were the only significant predictors of mortality in PE. **CONCLUSIONS:** Mortality in patients with VTE and surgical risk factors is high and preoperative screening is important to identify patients at risk of developing clinically significant thromboembolic events.

KEY WORDS: VENOUS THROMBOEMBOLISM; PULMONARY EMBOLISM; SURGICAL RISK FACTORS; MORTALITY

SHORT TITLE: Venous thromboembolism: mortality risk analysis

Tromboembolismul venos: analiza riscului de deces

HOW TO CITE: Roca IC, Aursulesei V, Roca M, Cimpoșu D, Datcu MD. [Comparative study on the impact of surgical risk factors in patients with venous thromboembolism. Analysis of the mortality risk] *Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2012; 8(1): 23-29.

INTRODUCERE

Amploarea trombo-embolismului venos (TEV) în medicina actuală, în rândul tuturor specialităților medicale și chirurgicale, reprezintă o caracteristică

specifică acestei patologii, evidențiată de datele epidemiologice, din nefericire descurajatoare din punct de vedere al supraviețuirii emboliei pulmonare.

Incidența anuală a TEV este de 1 milion de persoane în Statele Unite ale

Received date: 09.11.2011

Accepted date: 28.12.2011

Correspondence to: Dr. Iulia-Cristina Roca, doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Unitatea Primire Urgențe, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași, România

Tel: 0040 (0) 232 24 08 22; Fax: 0040 (0) 232 21 77 81

e-mail: iuliaroca@yahoo.com

Americii, iar morbiditatea și mortalitatea prin embolie pulmonară, de 100000 de subiecți, costurile anuale ale tratamentului fiind de peste 1 miliard de dolari [1-3].

Conform datelor actuale, embolia pulmonară (EP) reprezintă cea mai frecventă cauză de deces la pacienții spitalizați, atât din secțiile de medicină internă, oncologie, cât și de chirurgie generală, obstetrică-ginecologie, ortopedie-traumatologie, fiind declarată și afecțiunea cu cea mai mare rată de mortalitate prevenibilă, prin diagnostic clinic și paraclinic corect efectuat, prin tratament rapid instituit și, în cea mai mare măsură, prin recunoașterea pacienților la risc și prin utilizarea de rutină a măsurilor de profilaxie eficiente și sigure.

Fără profilaxie, incidența episoadelor de TEV survenite în spital, confirmate prin metode obiective, este de aproximativ 10-40% la pacienții cu afecțiuni medicale sau supuși unor intervenții de chirurgie generală și de 40-60% după intervențiile chirurgicale ortopedice majore [1-3].

Triada patogenică a trombozei venoase profunde și mecanismul emboliei pulmonare au fost formulate de Virchow în 1856: staza venoasă, leziunea endoteliului venos și hipercoagulabilitatea [4].

Pacienții pot dezvolta EP, consecința complicațiilor spitalizării pentru afecțiuni medicale sau în perioada postoperatorie. Riscul individual pentru EP variază, fiind rezultatul interacțiunii dintre două mari clase de factori predispozanți: factorii de risc intrinseci (primari) și factorii de risc secundari.

Conform datelor actuale, la pacienții din secțiile de chirurgie, riscul cel mai înalt pentru EP apare în cazul intervențiilor chirurgicale complexe sau al traumatismelor, al imobilizării prelungite, cancerului sau altor stări de hipercoagulabilitate și în cazul antecedentelor tromboembolice.

Riscul obstetrical este asociat atât cu evoluția sarcinii, cât și cu intervențiile obstetricale, cu nașterea vaginală/cezariana, cât și cu perioada postpartum.

Identificarea și estimarea importanței relative a factorilor predispozanți poate fi

utilă atât în evaluarea probabilității clinice în scop diagnostic cât și pentru deciziile ce privesc prevenția primară.

Având la bază aceste premise, studiul nostru are ca obiectiv principal caracterizarea pacienților cu embolie pulmonară, din punct de vedere al factorilor de risc chirurgicali și adiționali, din punct de vedere al impactului acestora asupra evoluției clinice a pacienților, precum și determinarea unor predictorii independenți care pot fi utili în evaluarea riscului de mortalitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu observațional, de cohortă, de tip prospectiv. Culegerea datelor s-a efectuat după tipul expus / non-expus la un factor de risc.

Populația studiată a fost reprezentată de pacienții admiși în Unitatea Primire Urgențe a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” și internați în Clinica I Medicală Cardiologie „C.I. Negoită” cu diagnosticul de embolie pulmonară, în perioada 1 ianuarie 2004 – 31 decembrie 2010.

Constituirea lotului de studiu a urmărit respectarea criteriilor de includere: subiecți cu vârsta între 16 și 95 ani, diagnosticați cu embolie pulmonară (diagnosticul emboliei pulmonare confirmat ecocardiografic, computer tomografic, scintigrafic sau necropsic) și a criteriilor de excludere: pacienți la care nu s-a confirmat diagnosticul de embolie pulmonară sau care prezentau semne de sindrom posttrombotic la prima internare.

Protocolul studiului a cuprins sistematizarea datelor subiecților cu embolie pulmonară, cu realizarea foii de monitorizare standard care a inclus: *parametrii demograficii*: numele și prenumele, mediul de proveniență (urban, rural), sexul (masculin, feminin), vârsta; *calendarul internării* (data internării în clinică, data externării, data decesului); *statusul la externare*: vindecat, ameliorat, agravat, decedat; *datele privind diagnosticul de embolie pulmonară*: diagnostic clinic și

paraclinic al emboliei pulmonare și cu identificarea factorilor de risc.

Factorii de risc pentru embolie pulmonară au fost clasificați astfel: *factori de risc chirurgicali*: intervenții chirurgicale majore, intervenții de ortopedie și traumatologie, intervenții obstetrică-ginecologie și *factori de risc asociați*: obezitatea, imobilizarea, neoplaziile.

Obiectivul primar al studiului a fost reprezentat de evaluarea mortalității determinate de EP și analiza a diferiți factori de risc cu rol determinant pentru mortalitate. În vederea realizării acestui obiectiv, lotul de studiu a fost împărțit, în funcție de evoluția pacienților în două grupuri: lotul I – pacienți decedați și respectiv lotul II – pacienți supraviețuitori.

Toți pacienții incluși în studiu, au semnat consimțământul informat referitor la utilizarea datelor personale și medicale, anexat foii de observație, la momentul internării. A fost respectată confidențialitatea datelor pacienților.

Datele studiului au fost gestionate cu ajutorul unei baze de date de tip Microsoft Excel, iar prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programelor SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ver: 16.0. și MedCalc 12.1. Comparațiile au fost realizate cu ajutorul testului neparametric Mann-Whitney, având în vedere că datele studiate nu respectă principiul normalității distribuției, și a testului Chi-pătrat (Exact Fisher) pentru variabilele de tip dihotomic. Pragul de semnificație statistică a fost ales $p=0,05$, cu un interval de încredere de 95%. Într-o primă etapă, factori de risc potențiali pentru mortalitate au fost studiați în analiză univariată; ulterior factorii de risc identificați ca fiind semnificativi statistic, au fost introduși ca variabile independente într-un model de regresie logistică în care variabila dependentă reprezintă riscul de mortalitate.

REZULTATE

În perioada 2004-2010 am inclus în studiu un număr de 362 pacienți cu EP. Urmărirea prospectivă a acestora a

demonstrat o mortalitate globală în spital de 21,5%; ca urmare, în lotul I au fost 78 subiecți decedați, iar în lotul II, 284 pacienți supraviețuitori.

Caracteristici demografice

Din punct de vedere al mediului de proveniență, s-a constatat o pondere superioară a subiecților din mediul urban (51,10%; N=185), comparativ cu mediul rural (48,90%; N=177) dar distribuția între cele două loturi nu a avut semnificație statistică ($p=0,525$).

Majoritatea cazurilor au fost femei (60,77%; N=220) fără diferențe semnificative statistic între loturi ($p=0,240$).

Vârsta medie a pacienților din studiu a fost de $62,38 \pm 14,57$ ani (limite: 16-90). Pacienții decedați au fost mai în vârstă decât subiecții care au supraviețuit, dar fără semnificație statistică: $66,66 \pm 12,46$ ani (limite: 16-90) față de $64,98 \pm 15,89$ ani (limite: 21-83), $p=0,076$ (Fig. 1).

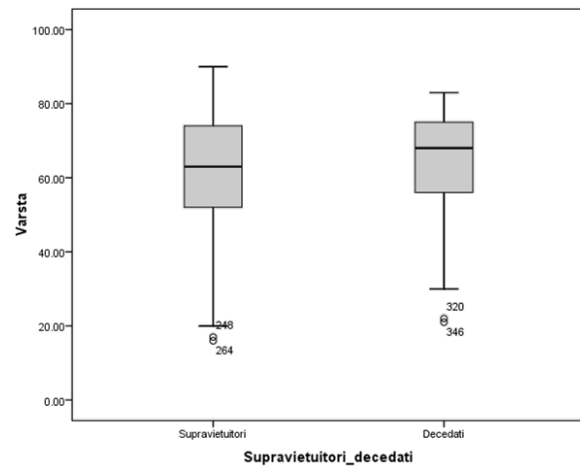


Fig. 1 Vârsta medie a pacienților în cele două loturi (supraviețuitori / lot II vs decedați / lot I)

Perioada minimă de spitalizare în lotul de studiu a fost de 24 ore, iar maximă de 62 zile, cu o mediană de 10 zile.

Valoarea medie a perioadei de spitalizare în lotul I a fost de 5,42 zile, față de 12,21 zile în lotul II (Fig. 2); modulul perioadei de spitalizare a fost de 1 zi în lotul I și respectiv, 7 zile în lotul II. Corelația este puternic semnificativă statistic: $p<0,0001$ (test Mann-Whitney).

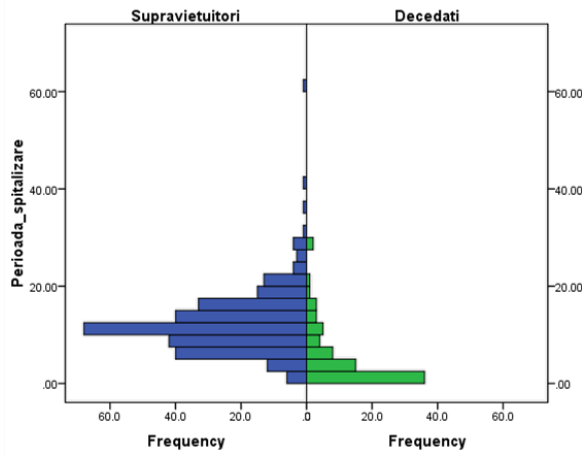


Fig. 2 Distribuția pacienților în funcție de perioada de spitalizare în cele două loturi (supraviețuitori / lot II vs decedați / lot I)

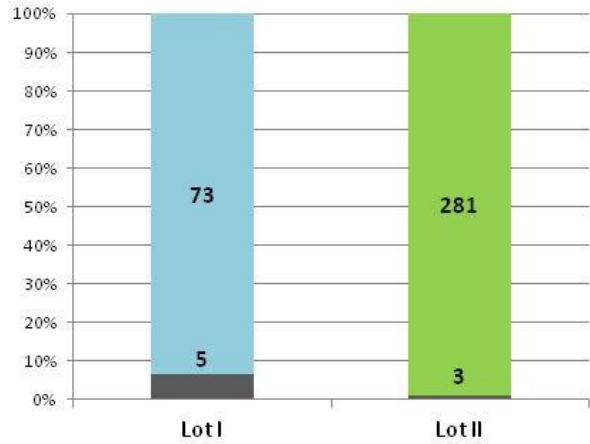


Fig. 3 Distribuția pacienților în funcție de prezența intervențiilor chirurgicale majore ($p=0,01$)

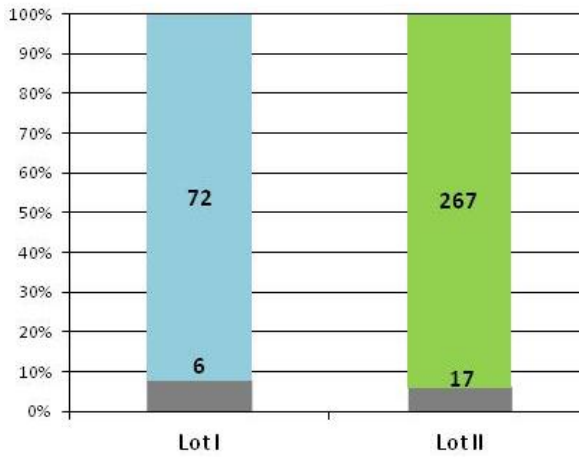


Fig. 4 Distribuția pacienților în funcție de prezența intervențiilor ortopedice ($p=0,602$)

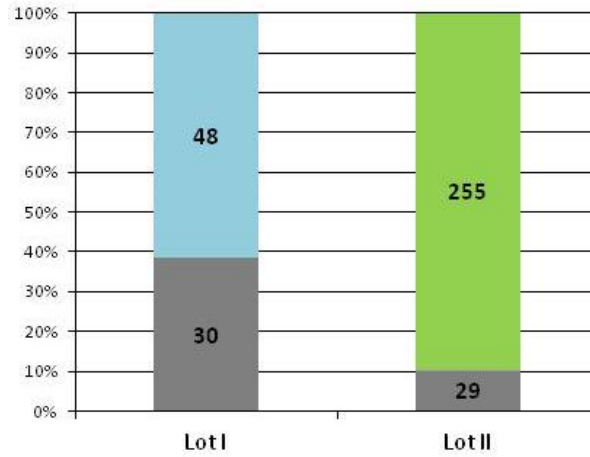


Fig. 5 Distribuția pacienților în funcție de prezența obezității ($p<0,0001$)

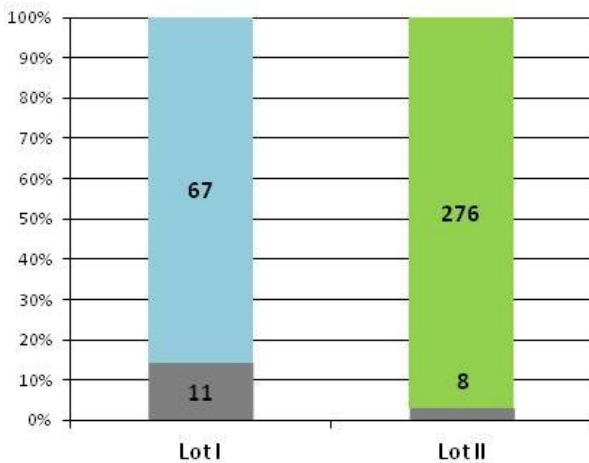


Fig. 6 Distribuția pacienților în funcție de prezența neoplaziilor ($p<0,001$)

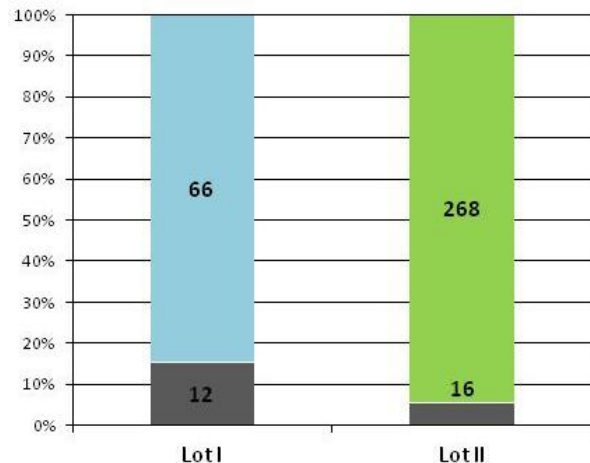


Fig. 4 Distribuția pacienților în funcție de prezența imobilizării prelungite ($p=0,008$)

Analiza factorilor de risc

La pacienții decedați (lotul I) incidența intervențiilor chirurgicale majore a fost

semnificativ mai mare față de pacienții din lotul II: 6,41% față de 1,05% (Fig. 3). Corelația este semnificativă statistic

($p=0,01$) și confirmă intervențiile chirurgicale majore ca factor de risc la pacienții cu EP. În schimb, intervențiile ortopedice nu s-au constituit în factor de risc de deces frecvența fiind similară în cele două loturi: 7,69% în lotul I față de 5,98% în lotul II ($p=0,602$) (Fig. 4).

Obezitatea a fost un important factor de risc; astfel, în lotul I incidența a fost de 38,76% față de 10,21% în lotul II ($p<0,0001$) (Fig. 5).

Tumorile maligne au fost prezente la 14,10% dintre subiecți lotului I și respectiv, la 2,81% dintre pacienții lotului II, corelația fiind semnificativă statistic ($p<0,001$) (Fig. 6).

De asemenea, imobilizare prelungită s-a constituit în factor de risc pentru deces fiind prezentă la 15,38% dintre pacienții lotului I față de 5,63% în lotul II ($p=0,008$) (Fig. 7).

Analiza multivariată prin regresie logistică a validat următoarele variabile independente ca factori de risc semnificativi pentru mortalitatea prin EP: obezitatea (OR=4,21; 95% CI=2,08-8,53; $p=0,0001$), imobilizarea (OR=3,34; 95% CI=1,18-9,45; $p=0,023$) și perioada de spitalizare (OR=0,77; 95% CI=0,72-0,83 $p<0,0001$) (Tabelul I).

Coeficientul negativ pentru variabila „perioada de spitalizare” și valoarea subunitară a OR semnifică o creștere a riscului de mortalitate cu scăderea perioadei de spitalizare.

Tabelul I Analiza multivariată a factorilor de risc

Variabile	B	SE	P	OR	95% CI
Obezitate	1,44	0,36	0,0001	4,21	2,08-8,53
Chirurgie	1,10	0,84	0,1939	3,01	0,57-15,91
Imobilizarea	1,21	0,53	0,0231	3,34	1,18-9,45
Ortopedie	0,25	0,64	0,7008	1,27	0,36-4,50
Spitalizare	-0,25	0,03	<0,0001	0,77	0,72-0,83
Constant	0,32				

B: coeficient; SE: standard error;
OR: Odds ratio; CI: confidence interval

DISCUȚII

Embolia pulmonară este o afecțiune comună la pacienții spitalizați. Mortalitatea prin EP variază între 22-65% [5,6]. Rezultatele unui amplu registru internațional care a înrolat pacienți cu EP din 52 de centre cu experiență în domeniu au arătat o mortalitate de 17,4% la 3 luni [7]. Similar datelor din literatură, studiul nostru arată o rată înaltă a mortalității intraspitalicești la pacienții diagnosticați cu embolie pulmonară, de 21,54%. În ceea ce privește momentul decesului la pacienții cu embolie pulmonară, acesta se produce precoce cca 1/3 din decese producându-se în prima ora de la debutul simptomelor; 2-10% din decese se produc sub tratament corespunzător [5]. Mortalitatea după diagnosticul EP, într-un interval de urmărire de 7 zile de evoluție a bolii, a fost raportată ca fiind de 25% [8,9]. În studiul nostru, conform rezultatelor analizei multivariate a factorilor de risc, prin regresie logistică, perioada de spitalizare este invers corelată cu mortalitatea prin embolie pulmonară fiind astfel în concordanță cu cele din literatură.

În studiul nostru, factorii de risc principali în grupul de pacienți decedați cu diagnosticul de embolie pulmonară sunt intervențiile chirurgicale majore, obezitatea, imobilizarea, situate pe primele locuri ca frecvența și corelate statistic semnificativ cu mortalitatea, ceea ce confirmă încă o dată necesitatea unei profilaxii pe linia TEV, standardizată și unitară în serviciile de chirurgie, cu evaluarea individuală a profilului de risc pentru pacientul chirurgical.

Conform rezultatelor obținute, pacienții decedați cu diagnosticul de embolie pulmonară sunt mai vârstnici decât grupul de supraviețuitori. Rezultatele concordă cu cele publicate în studii de specialitate, care demonstrează că vârsta mai mare de 60 de ani reprezintă un factor de prognostic al mortalității în EP [8].

Imobilizarea, ca factor de risc asociat în studiul nostru, s-a corelat, conform regresiei logistice, independent cu mortalitatea la pacienții cu EP. Și în acest

caz, datele sunt similare cu rezultatele studiilor din literatura de specialitate. Astfel, studiile necroptice au arătat o incidență a EP mai mare de 80% la subiecții care au decedat după mai mult de 12 săptămâni de imobilizare [10].

Patologia neoplazică s-a asociat cu o prevalență înaltă la subiecții cu EP, în studiul nostru, precum și cu un risc crescut de mortalitate. Datele pe care le-am obținut concordă cu rezultatele unor trialuri clinice, care au arătat că patologia neoplazică crește riscul de embolie pulmonară de 4-6 ori, iar tumorile maligne reprezintă aproximativ 15-20% din factorii de risc pentru un episod tromboembolic [11-13]. Rezultatele unui studiu publicat în 2010, relevă că embolia pulmonară acută la pacienții cu cancer este marcată de un prognostic infaust, cu mortalitate mai mare de 80% la un an [14].

CONCLUZII

Prezența factorilor de risc joacă un rol esențial în estimarea probabilității pretest pentru tromboembolism venos. În plus, identificarea factorilor de risc permite instaurarea unei profilaxii eficiente a TEV.

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale, TEV survine prin cumul de factori de risc care vizează atât tehnica chirurgicală, cât și statusul clinic preexistent al pacientului. Conform rezultatelor studiului nostru, factorii de risc principali care joacă rol de predictorii independenți ai riscului de deces în embolia pulmonară sunt: intervențiile chirurgicale majore, obezitatea, imobilizarea, neoplaziile. Identificarea acestor factori determină necesitatea evaluării corecte a pacientului înaintea oricărei intervenții chirurgicale cu risc potențial, precum și o profilaxie corectă pe linia tromboembolismului venos, standardizată și unitară, atât în serviciile de chirurgie, cât și în secțiile medicale.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the USA. *Blood*. 2005; 106: 267-272.
2. Naess A, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis*. 2007; 5: 692-699.
3. Avorn J, Winkelmayer WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; 110: 25-32.
4. Virchow R. Neuer fall von todlicher Emboli der Lungenarterie. *Arch Path Anat*. 1856; 10: 225-228.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, ESC Guidelines. *European Heart Journal*. 2008; 29: 2276-2315.
6. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; 30: 1165-1173.
7. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353: 1386-1389.
8. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 933-938.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 445-453.
10. Jones T, Ugalde V, Franks P, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism after spinal cord injury: incidence, time course, and associated risk factors in 16,240 adults and children. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86(12): 2240-2247.
11. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(3): 632-634.
12. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 651-658.

13. Monreal M, Falgà C, Valdes M, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. The RIETE Investigators. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 1950-1956.
14. Yusuf SW, Gladish G, Lenihan DJ, et al. Computerized tomographic finding of saddle pulmonary embolism is associated with high mortality in cancer patients. *Internal Medicine Journal.* 2010; 40: 293-299.

