

## **Tratamiento a largo plazo de la TVP con Heparina de bajo peso molecular Vs. anticoagulantes orales en pacientes con cáncer**

Long-term low molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. The American Journal of Medicine 2006; 119: 1062-1072. Russell D. Hull, Graham F. Pineo, Rollin F. Brant, Andrew F Mah, Natasha Burke, Richard Dear, Turnly Wong, Roy Cook, Susan Solymoss, Man-Chiu Poon, Gary Raskob. Dr. M. Ignacio Sánchez-Neárez

### **1 Presentación y resumen de la publicación**

### **2 Comentarios**

### **3 Bibliografía recomendada**

#### **1 Presentación**

##### **Introducción:**

El tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda (TVP) consiste habitualmente en la heparinización inicial del paciente seguido de la inmediata introducción de anticoagulantes orales para conseguir un INR entre 2 y 3; sin embargo existen subgrupos que aparentemente se beneficiarían del tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) entre ellos los pacientes con cáncer. (aula TVP, bibliografía comentada 26-01-05: Tratamiento a Largo Plazo de la Trombosis Venosa Profunda con Heparinas de Bajo Peso Molecular.)

El presente trabajo, pretende encontrar diferencias en cuanto a riesgos y beneficios en el tratamiento a largo plazo de la TVP de pacientes con cáncer, comparando tinzaparina (Innohep®) y warfarina.

##### **Resumen de la publicación:**

Se trata de un estudio realizado en Canadá, multicéntrico, abierto, randomizado, en el que utilizaron una cohorte 2212 pacientes (estudio LITE); 737 registrados cumplían los criterios de inclusión (pacientes con cáncer mayores de 18 años con TVP aguda proximal y poplítea, femoral o ilíaca- documentada mediante ultrasonografía o flebografía); de éstos se randomizaron 200 enfermos en 2 grupos de 100, a los cuales se les asignó dos tipos de tratamiento:

- Heparina intravenosa + warfarina a nivel terapéutico INR 2-3.
- Tinzaparina 175 U.I. por Kg. de peso.

Se prohibía en todos los casos el uso de antiagregantes, sulfipirazona, dipiridamol, y AINES. Se realizaron controles a los 3 y 12 meses; completaron el estudio 198 pacientes.

Se buscó principalmente la recurrencia de tromboembolismo venoso, sangrado mayor y muerte. La TVP recurrente se diagnosticaba mediante ecografía: segmento venoso proximal no depresible o defecto de relleno que no estaba presente en la primera exploración. La sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP) se confirmaba mediante: gammagrafía pulmonar de alta probabilidad, nuevo evento de TVP con gammagrafía pulmonar no diagnóstica, tomografía espiral computarizada con trombo en arterias pulmonares centrales, angiografía pulmonar que revele un constante defecto de relleno o corte de un vaso mayor de 5 mm de diámetro, o TEP encontrado en autopsia. Los criterios de hemorragia mayor fueron: caída de Hb  $\geq$  2 g por dL, que precisó transfusión de  $\geq$  2 unidades de sangre, hematoma retroperitoneal, hematoma en una articulación mayor o

intracraneal.

A los 12 meses, la recurrencia de TVP fue mayor en aquellos que recibieron el tratamiento convencional (16%), frente a un 7% en los tratados con HBPM ( $p=0.044$ ,  $\text{risk ratio}=0.44$ ). En cuanto a la hemorragia, sobre todo menor, sucedió en 27% de HBPM frente a 24% de tratamiento clásico con ACO; sorprendentemente, en mayor proporción en aquellos que inicialmente eran catalogados como de bajo riesgo de hemorragia ( $P=0.001$ ). El estudio no fue diseñado para detectar diferencias en cuanto a mortalidad; al año murieron 47 pacientes de cada grupo (47%), casi todos de forma insidiosa debido a la progresión del cáncer, sin embargo 2 murieron abruptamente en el grupo HBPM frente a 7 del grupo con ACO (muerte asociada a sangrado mayor). La trombocitopenia fue infrecuente en ambos grupos (17% para HBPM, 11% para ACO), y parece ser que también estaba relacionada con el tratamiento del cáncer. El porcentaje de fractura ósea (como forma de detección de osteoporosis) fue del 4%.

Los autores concluyen que las HBPM son más efectivas que los anticoagulantes orales para prevenir la recurrencia del tromboembolismo venoso (TVP y TEP) en los pacientes con cáncer. Proponen que el tratamiento con HBPM en pacientes con cáncer es una alternativa eficaz para el tratamiento anticoagulante a largo plazo sin la necesidad de monitorización, además su alta eficacia en los pacientes con cáncer está fuertemente apoyada por la literatura y podría tener un rol importante sobre la calidad de vida en especial en los pacientes sin un riesgo adicional de sangrado.

## 2 Comentarios

El estudio LITE (Long Term Innohep® Treatment Evaluation) es un registro de casos randomizados, multicéntrico, realizado en 32 centros en Canadá; estudia la mortalidad del tratamiento a largo plazo de la TVP proximal (poplítea-femoral-iliaca) con tinzaparina versus warfarina sódica, además tiene interés especial en detectar diferencias sobre coste-beneficio, calidad de vida en el tratamiento extrahospitalario e incidencia de resistencia ligada a la proteína C, Factor V de Leiden y mutación genética 20210A de la protrombina; registra casos en que se inició la anticoagulación intrahospitalariamente (Main LITE) y extrahospitalariamente (Home LITE). Por tanto es una ventana importante para el conocimiento de la historia natural de los pacientes tratados en un terreno de actual disputa entre las HBPM y los anticoagulantes orales.

Existe suficiente evidencia científica como para asegurar que:

- El uso de HBPM al inicio de la anticoagulación es igual de eficaz y con menos efectos secundarios que la heparina no fraccionada (HNF) en el tratamiento domiciliario de los pacientes con trombosis venosa profunda (1-2).
- Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de recurrencia de trombosis/tromboembolismo venoso y sangrado con anticoagulantes orales que el resto de pacientes (3).

Por tanto son necesarias nuevas estrategias para el tratamiento de la TVP en este grupo de pacientes. Los anticoagulantes orales tienen un riesgo significativo de hemorragia mayor, hasta un 3-4% durante los 3 primeros meses de tratamiento; por otro lado en España el anticoagulante oral usado con más frecuencia es el acenocumarol de eficacia similar aunque con mayores efectos adversos reportados (Shetti HG, J Heart Valve Dis. 1993).

Las HBPM, son al menos tan efectivas y seguras como los ACO en el tratamiento a largo plazo de la TVP en la población general, incrementan la lisis del trombo y permiten una recanalización precoz de la TVP. Sus indicaciones

actuales para sustituir a los ACO son: contraindicación de ACO (ej: embarazo), alto riesgo de sangrado, complicaciones por administración previa de antagonistas de vitamina K y dificultad para acudir a monitorización del tratamiento. En este sentido, las HBPM no necesitan una monitorización anticoagulante, pueden ser controladas ambulatoriamente y parece ser que son más efectivas que los ACO en pacientes oncológicos.

El interés actual por las HBPM en pacientes oncológicos con TVP está respaldado en la literatura por ensayos clínicos randomizados que demuestran:

- Aumento de la supervivencia en los pacientes con cáncer tratados con HBPM (4-5).
- Mayor eficacia de las HBPM sobre los ACO en prevenir las recurrencias de TVP en los pacientes con cáncer (6).
- Aumento del riesgo de hemorragia mayor en pacientes con cáncer tratados con ACO comparado con las HBPM (7).

Resultados similares a los del presente estudio obtienen otros ensayos clínicos randomizados en cuanto a cifras de retrombosis (Lee y cols, 2003; Meyer y cols, 2002), ello apoya el uso de HBPM de forma prolongada frente a ACO. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas reportada por estos autores concuerda con las observadas hasta ahora en la literatura y también las cifras de mortalidad son equiparables a las encontradas en otros ensayos clínicos randomizados; sin embargo no se encuentra el beneficio en supervivencia del tratamiento antitrombótico descrito por Lee y cols (2005) (8). Parece ser que dicho beneficio aparece sobre todo en pacientes con tumores sólidos no metastatizados; así se explicaría que en el presente estudio no se vea ya que la mayoría presentan cáncer avanzado. Otro dato relevante es que el tratamiento con HBPM duró solamente 3 meses sin embargo en los pacientes tratados la recurrencia al año de TVP/TEP fue menor que en los tratados con ACO lo cual va a favor de su efecto trombolítico debido a su uso en la etapa inicial de la trombosis

No fue un estudio doble ciego por la dificultad geográfica que presentaba y el elevado número de médicos que monitorizaban la terapia anticoagulante, ello posiblemente induce sesgos, además siendo la ultrasonografía una prueba explorador dependiente, eleva la posibilidad de falsos negativos, por lo cual sería interesante conocer la estratificación multivariable por centros además de conocer la experiencia de los exploradores.

Sin duda los pacientes oncológicos presentan un riesgo incrementado de hemorragias mayores, y por tanto serían candidatos teóricos para ser tratados a largo plazo con HBPM. De los ensayos clínicos analizados en este artículo se concluye que son más eficaces que los ACO en prevención de TVP recurrente, provocando menos complicaciones hemorrágicas mayores y menor mortalidad global.

El coste sanitario global, la mortalidad global, el riesgo de hemorragia mayor con /sin muerte asociada, la evaluación de la calidad de vida mediante tests de eficacia reconocida a este nivel (Láminas COOP-WONCA, cuestionario SF-36, escala de Karnofsky) así como la cuantificación del riesgo de osteoporosis en el tratamiento a largo plazo es primordial a la hora de elegir el tratamiento ideal para cada subgrupo. Por tanto estudios como el LITE son fundamentales para establecer guías de tratamiento unificadas, sin embargo sólo se han publicado estos resultados parciales, aún estamos pendientes de conocer sus resultados globales, aunque no debemos olvidar que cada HBPM es una molécula distinta y sus resultados no son completamente extrapolables, por lo que cada una debe demostrar su eficacia de forma independiente.

1- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered

in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):677-81.2 -Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, Gallus AS, Simonneau G, Chesterman CH, Prins MH. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(11):682-687.3 -Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3078-83. 4 -Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet.* 1992 Jun 13;339(8807):1476.5- Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM, Richel DJ, van Tienhoven G, Buller HR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2130-2135.6- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-153.7- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1729-1735.8- Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2123-2129.