

Tratamiento a largo plazo con autoinyección de Heparina de bajo peso molecular: equilibrio entre beneficios y perjuicios

Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007 Jan;120(1):72-82. Hull RD; Pineo GF; Brant RF; Mah AF; Burke N; Dear R; Wong T; Cook R; Solymoss S; Poon MC; Raskob G.

Dr. Vicente Martín Paredero y Dr. Esteban Hernández Osma. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

PRESENTACIÓN

El objetivo primario en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) es la prevención de su recurrencia, incluida la embolia pulmonar potencialmente mortal. Los pacientes generalmente reciben un tratamiento inicial con heparina no fraccionada o con heparina de bajo peso molecular (durante unos cinco a siete días) y un tratamiento con antagonistas de la vitamina K, que se comienza en forma simultánea y se continúa durante un período de al menos tres meses. La eficacia del uso prolongado de antagonistas de la vitamina K está comprobada en comparación con el placebo y con la heparina de dosis baja (1)(2). El uso de dosis ajustadas de heparina no fraccionada subcutánea en dosis terapéuticas resulta tan eficaz como los antagonistas de la vitamina K para prevenir la recurrencia del tromboembolismo venoso sintomático, pero ambos tratamientos requieren supervisiones regulares de laboratorio (3). La práctica normal consiste en usar antagonistas de la vitamina K para lograr una prolongación del tiempo de protrombina equivalente a una razón internacional normalizada (INR, por su sigla en inglés) de 2,0 a 3,0 (4). Sin embargo, con el uso de antagonistas de la vitamina K existe un riesgo considerable de hemorragia grave (aproximadamente del 3% al 4%) durante los tres primeros meses de tratamiento (5). Además, en algunos pacientes es difícil obtener una INR estable en el rango terapéutico, lo que ocasiona un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.

RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN

Dentro del estudio LITE, se ha publicado el presente trabajo que pretende valorar la eficacia y seguridad de la heparina de bajo peso molecular tinzaparina (Innohep®) a largo plazo para el tratamiento de la trombosis venosa profunda proximal (poplítea, femoral o ilíaca) comparado con el tratamiento clásico con warfarina. Se trata de un estudio multicéntrico, donde participaron un total de 30 centros de Canadá y donde se randomizaron un total de 737 pacientes diagnosticados de TVP mediante eco-doppler o flebografía. A 369 de estos pacientes se les administró Tinzaparina 175UI/kg y a los 368 restantes heparina intravenosa seguido de warfarina con un INR entre 2-3. En ambos grupos el período de tratamiento fue de 3 meses. Para valorar la eficacia del tratamiento con tinzaparina se evaluó la existencia de recurrencia de tromboembolismo venoso en forma de TVP recurrente diagnosticada mediante ecografía o la existencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) diagnosticado mediante gammagrafía, angioTAC o angiografía pulmonar. Para valorar la seguridad del tratamiento con tinzaparina se evaluó la aparición de hemorragia durante el período de tratamiento de 3 meses distinguiéndose entre mayor o menor. Se consideró hemorragia mayor si cumplía los criterios de: caída de la hemoglobina igual o mayor a 2g/dL y que requiriese la transfusión de dos o más concentrados de hematíes; hematoma retroperitoneal o hematoma intracraneal. En los demás casos, se consideró hemorragia menor. Para completar esta valoración, se estratificaron los pacientes en 2 grupos según su riesgo de sangrado en si este era elevado o bajo. En cuanto a los resultados de eficacia, encuentran que en el grupo tratado con tinzaparina un 4,9% (18 pacientes) presentan recurrencia de su trombosis y en el grupo tratado con warfarina la recurrencia es de un 5,7% (21 pacientes) con una diferencia absoluta de 0.8%. Sin embargo, aunque

existe diferencia entre los dos grupos no se demuestra que esta diferencia sea estadísticamente significativa. En cuanto a los resultados de seguridad, encuentran que existe una mayor frecuencia de sangrado en los pacientes del grupo tratado con warfarina (19,8%) comparado con el grupo de la tinzaparina (13%) siendo esta diferencia significativa ($p=0,011$). Cuando separamos estos resultados según el tipo de hemorragia (mayor o menor) únicamente existen diferencias significativas ($p=0,022$) en cuanto a hemorragias menores (9,8% en grupo tinzaparina, 15,2% en grupo warfarina) sin ser las diferencias significativas en las hemorragias mayores (3,3% en grupo tinzaparina, 4,6% en grupo warfarina). Por último, estratificando los pacientes según el riesgo de sangrado sólo encuentran diferencias en pacientes con bajo riesgo de sangrado presentado el grupo de warfarina un mayor número de eventos (15,3% vs 7,6%, $p=0,01$). Tras estos resultados, los autores llegan a la conclusión de que el tratamiento a largo plazo con heparina de bajo peso molecular tiene una eficacia similar a la anticoagulación oral con un riesgo menor de hemorragia (a expensas de hemorragias menores) lo que puede suponer un cambio en la estrategia de tratamiento de estos pacientes.

COMENTARIOS

En los últimos años se ha propuesto la utilización del tratamiento a largo plazo del tromboembolismo venoso sintomático con heparinas de bajo peso molecular, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Las heparinas de bajo peso molecular se han comparado con la heparina no fraccionada en el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso sintomático, y se asocian con una reducción estadísticamente significativa de hemorragia grave (6). Además, el uso de la heparina de bajo peso molecular no presenta la misma frecuencia de complicación por trombocitopenia (7) y osteoporosis (8)(9) que el uso de la heparina no fraccionada, y son compuestos que no requieren supervisión de laboratorio. Por lo tanto, si la eficacia y la inocuidad de las heparinas de bajo peso molecular son equivalentes a las de los antagonistas de la vitamina K, podrían usarse para el tratamiento a largo plazo del tromboembolismo venoso sintomático. Esta posibilidad sería especialmente significativa para los pacientes en los que los antagonistas de la vitamina K están contraindicados o resultan poco prácticos, p.ej. las mujeres embarazadas o los habitantes de lugares geográficamente inaccesibles. En la última década, son varios los estudios que han comparado las heparinas de bajo peso molecular frente a los anticoagulantes orales en el tratamiento a largo plazo de las trombosis venosas profundas (10-14). Dentro de estos estudios cabe destacar el meta-análisis realizado por Kearon (15) donde demostró sobre un total de 1379 pacientes que el tratamiento durante tres meses con heparinas de bajo peso molecular se asociaba a una menor recurrencia de la trombosis y a un menor riesgo de sangrado que el tratamiento con anticoagulantes orales. Sin embargo, aparte de la consideración de la eficacia y la inocuidad, también deben considerarse los costos y las cuestiones prácticas del tratamiento con heparina de bajo peso molecular en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K para la profilaxis a largo plazo del tromboembolismo venoso sintomático recurrente en los pacientes con trombosis venosa profunda. Así, en primer lugar, se ha calculado que un ciclo de tres meses del tratamiento con antagonistas de la vitamina K tiene un costo de aproximadamente USD 100 en los Países Bajos. Esta cifra incluye los costos de los fármacos y de las mediciones regulares de laboratorio (16). Los costos de un ciclo de tres meses del tratamiento con heparina de bajo peso molecular dependen principalmente del precio de los fármacos, y se calculan en aproximadamente USD 490 en los Países Bajos, según el peso del paciente. Con respecto a las consideraciones prácticas que influyen la elección entre la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina K se basan principalmente en las preferencias regionales y de los pacientes. La principal desventaja del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, en comparación con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular, es la necesidad de supervisiones de laboratorio regulares. Además, los compuestos de antagonistas de la vitamina K presentan algunas interacciones medicamentosas considerables. Las interacciones medicamentosas de la heparina de bajo peso molecular, por otro

lado, son poco frecuentes. Además, la heparina de bajo peso molecular es relativamente segura durante el embarazo (17). La desventaja principal del tratamiento con heparina de bajo peso molecular es que el paciente debe administrarse a sí mismo inyecciones subcutáneas diarias. Para finalizar y como conclusión, podemos decir que con respecto a la eficacia y las cuestiones prácticas, para el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda, el tratamiento con antagonistas de la vitamina K sigue siendo la primera elección en la mayoría de los pacientes, debido a los costos más altos del tratamiento con heparina de bajo peso molecular en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y la ausencia de diferencias estadísticamente significativas a favor de una de las dos modalidades de tratamiento en los resultados estudiados, aunque con respecto a la seguridad, se observa que existe una diferencia en la incidencia de la hemorragia a favor del grupo de heparina de bajo peso molecular.

1. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2(8454):515-8.
2. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsch J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1979;301(16):855-8.
3. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1982;307(27):1676-81.
4. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 1982;306(4):189-94.
5. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs and Aging* 1999;14(4):303 - 312.
6. Hettiarachchi RJK, Prins MH, Lensing AWA, Büller HR. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1998;4:220-25.
7. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *New England Journal of Medicine* 1995;332(20):1330-5.
8. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thrombosis & Haemostasis* 1994;71(1):7-11.
9. Kelton JG, Warkentin TE. Diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Still a journey, not yet a destination. *American Journal of Clinical Pathology* 1995;104(6):611-3.
10. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg.* 1996; 20: 521 527.
11. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 26 31.
12. Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1999; 30: 283 292.
13. Veiga F, Escriba A, Maluenda MP, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 559 564.
14. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 77 90.
15. Kearon C. Long-Term Management of Patients After Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2004;110:I-10 I-18.
16. van den Belt AG, Bossuyt PM, Prins MH, Gallus AS, Büller HR. Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis--an economic evaluation. TASMEN study group. *Thrombosis & Haemostasis* 1998;79(2):258-63.
17. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis & Haemostasis* 1999;81:668