

A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis

A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, Lapiedra O. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Mar;37 (3): 349-56.

Sergi Bellmunt Montoya. Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Se trata de un estudio que pretende medir la eficacia de la Tinzaparina respecto a la anticoagulación oral en pacientes que sufren una trombosis venosa profunda (n=241), en términos de retrombosis, regresión del trombo y eficacia. El diseño del estudio es un ensayo clínico aleatorizado, ciego y controlado, con seguimiento a un año, y es importante destacar que se ha llevado a cabo en un centro de nuestro país.

Los resultados han sido analizados en el global de los pacientes y estudiado un subgrupo de pacientes oncológicos. Los resultados reflejan que la Tinzaparina es al menos tan eficaz como la anticoagulación oral en la prevención de la retrombosis, es más eficaz en la regresión del trombo y es igual de segura en la aparición de hemorragias.

LECTURA CRÍTICA

Para realizar esta lectura crítica se ha consultado la versión traducida al castellano que proporciona la revista y se utilizado la plantilla CASPE , una de las herramientas comúnmente utilizadas para guiar la lectura crítica de artículos. Cada uno de los diseños de estudio tiene su plantilla propia y en este caso se ha utilizado la plantilla correspondiente a los ensayos clínicos. Se pueden consultar todas las plantillas, en su versión en español, en la dirección web:

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo

PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN

1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

En este artículo la pregunta está claramente definida en términos de población, intervención y resultados. Para concretar esta afirmación, podemos consultar el objetivo del estudio, en el último párrafo de la introducción:

"... pacientes con trombosis venosa profunda aguda (se define la POBLACIÓN), con objeto de evaluar la eficacia clínica y resolución de los trombos (se definen los RESULTADOS) con la administración a largo plazo de dosis terapéuticas de tinzaparina (se define la INTERVENCIÓN) en comparación con la práctica habitual consistente en tinzaparina y acenocumarol a largo plazo".

En dicha población se han tenido en cuenta pacientes consecutivos, de ambos sexos y mayores de edad que fueron remitidos a centros hospitalarios y diagnosticados mediante ecografía por compresión. Los criterios de exclusión son correctos y habituales en estos ensayos.

Respecto a la intervención, la utilización del fármaco Tinzaparina se compara con la práctica habitual (combinación de heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes orales), actual "gold estándar" en la terapéutica habitual de estos pacientes.

2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

Los autores nos informan de que ha habido una aleatorización de los pacientes pero no nos informa del método de aleatorización por lo que no podemos asegurar que haya sido correcto. Podemos sin embargo explorar algunos datos que nos pueden ayudar a conocer si la aleatorización ha sido correcta:

-valoración cuantitativa: el número de pacientes reclutados en ambos brazos ha sido diferente. Ello hace pensar que no se ha utilizado un método consecutivo de asignación (uno a un brazo, otro al otro,... etc.). Posiblemente se ha utilizado un modelo de asignación de un número aleatorio pero sin poderlo afirmar según la información del manuscrito. Si es así, la secuencia de aleatorización se habría mantenido oculta.

-valoración cualitativa: las características basales de los pacientes en uno u otro brazo son esencialmente las mismas y no existen valores que puedan modificar los resultados finales. A pesar de ello, un estudio multivariante podría limar las pequeñas diferencias halladas.

Nota: Tras realizar esta lectura crítica, se contactó directamente con el Dr. Romera, investigador principal del ensayo, que nos informó de que la aleatorización se realizó mediante un sistema de sobres cerrados y ordenados mediante una lista generada automáticamente por un ordenador, ajena a los investigadores, método sumamente adecuado.

3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- ¿El seguimiento fue completo?

- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?

- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

El seguimiento de los pacientes fue excelente ya que de los 241 pacientes incluidos, 237 completaron el seguimiento de 12 meses. Los pacientes perdidos fueron 2 de cada brazo de tratamiento y fue por fallecimiento por cáncer.

El estudio no fue interrumpido en ningún momento debido a los buenos resultados en el seguimiento.

No existe información en el manuscrito si el análisis se ha realizado por "intención de tratamiento" (intención de tratar) o por tratamiento realizado. Es de esperar que en este tipo de estudios pueda haber un cambio de tratamiento en algún momento (pacientes asignados a anticoagulantes que se acabe realizando tratamiento con heparina o viceversa).

NOTA: tras haber realizado esta lectura crítica se preguntó también al Dr. Romera sobre este aspecto y nos informó de que el análisis se diseñó con la "intención de tratamiento" aunque no fue necesario pues ningún paciente cambió de tratamiento tras haber sido aleatorizado.

PREGUNTAS DE DETALLE

4. Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?

- Los pacientes.

- Los clínicos.

- El personal del estudio.

En un estudio de estas características, en el que el tratamiento ha validar (Tinzaparina) tiene una vía de administración tan diferente a la del gold-estándar no se puede asegurar un ciego para el paciente ya que no sería ético hacer pinchar a los pacientes con anticoagulante oral. A pesar de todo, ello no tiene que variar los resultados obtenidos ya que la variable principal del estudio no se puede ver influida por la subjetividad del paciente.

Los clínicos sí que se han mantenido ciegos al tratamiento dispensado a los pacientes: la evaluación del trombo en la ecografía dúplex y el diagnóstico de las retrombosis lo realizaron exploradores ajenos al tratamiento que realizaban los pacientes, y así lo indica el manuscrito.

No indica si el personal del estudio se mantuvo ciego por lo que no podemos dar datos acerca de ello.

5. Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.

Cuando los autores nos describen las poblaciones reclutadas en cada uno de los dos brazos nos indican que éstas eran similares. Nosotros podemos comprobarlo de forma intuitiva ya que no se nos indica de forma explícita la no diferencia estadística en cada una de las variables. Existen diferencias (posiblemente no significativas, como dicen los autores) en la proporción de pacientes con TVP ilio-femoral (18% en tratados con anticoagulantes y 10% en brazo Tinzaparina), TVP fémoro-poplíteo (59% en brazo anticoagulantes y 67% en brazo Tinzaparina) y encamamiento (28% en brazo anticoagulantes y 36% en brazo Tinzaparina). Estos datos no nos hacen sospechar que hayan podido tener algo que ver en los resultados finales.

Si describimos los pacientes con cáncer, detectamos diferencias (posiblemente no significativas, según los autores) en el sexo masculino (60% anticoagulantes y 50% Tinzaparina), mayor encamamiento, traumatismo, cirugía y anticonceptivos orales en el brazo Tinzaparina. Estos datos nos indican que existen en el brazo Tinzaparina podrían hallarse, aparte del cáncer, otras causas posibles desencadenantes de retrombosis, situación que podría ser incluso más desfavorable para el brazo Tinzaparina. También observamos que los pacientes tratados con anticoagulantes orales que tenían un tiempo de evolución de más de 7 días eran mayoritarios que los tratados con Tinzaparina, y ello

podría ser más desfavorable para el brazo de tratamiento anticoagulante. Es necesario indicar que los datos son escasos al tratarse de un subgrupo de pacientes con cáncer. No sabemos en qué medida podrían influir estas pequeñas diferencias de distribución de características en el resultado final.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

Los dos grupos fueron tratados de igual modo excepto en una cuestión, inevitable: los controles de la anticoagulación oral por parte de Hematología. A pesar de ello, no creo que haya podido influir en el resultado debido a que la variable resultado de ha detectado en visitas programadas por igual en los dos brazos de tratamiento, es objetiva y no depende del paciente.

B. ¿Cuáles son los resultados

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?

¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto

¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Las 3 variables más importantes evaluadas fueron:

- Tromboembolismo recurrente (TEV):

A los 6 meses, el grupo tratado con anticoagulantes presentó un 5'7% (7 de 122) de TEV recurrente en contra de un 4'2% / 5 de 119) en el brazo Tinzaparina.

Al año fueron el 10'65% en el brazo acenocumarol y un 5% en el brazo Tinzaparina.

En el análisis de resultados se echa de menos el cálculo del "Riesgo Relativo" y el análisis multivariante. No hemos de olvidar que se trata de un "Ensayo clínico" y la medida por excelencia que ha de ofrecernos es el RR. También facilitarían el trabajo en un hipotético metanálisis en el que pueda ser incluido el trabajo en el futuro. A pesar de ello, los resultados se calculan en forma de "diferencia de proporciones", con su "p" asociada y su intervalo de confianza. Podemos consultar la tabla 2.

En la tabla 3 podemos hallar la "Odds ratio" de recurrencia de tinzaparina respecto a anticoagulación oral, con su IC: 2'25 (0'82-6'12), no significativo.

El estudio multivariante no sería posible con el escaso número de eventos detectados (afortunadamente).

Podemos concluir que la tinzaparina es, al menos, tan eficaz como la anticoagulación oral.

En el grupo de pacientes con cáncer existe una tendencia mayor ya que al año de seguimiento, habían recurrido un 5'5% de los pacientes tratados con Tinzaparina y un 21'2% de los tratados con anticoagulación oral. La "p" no es

significativa pero existe una clara tendencia a unos mejores resultados del brazo Tinzaparina.

- Regresión del trombo

Podemos observar los resultados en el tabla 4.

Como resumen, a los 12 meses la regresión total en el grupo anticoagulación ha sido del 69% frente a un 92% en el brazo Tinzaparina. La significación estadística es clara y se expresa en forma de "p". Estos datos no se expresan en forma de riesgo relativo y no llevan asociado su intervalo de confianza.

Aquí podemos definir que la tinzaparina es más eficaz que la anticoagulación oral en la regresión del trombo.

- Hemorragia

Refleja la seguridad de los tratamientos. Afortunadamente, escasos pacientes presentaron hemorragias mayores y no ha habido significación. A pesar de los escasos casos, podemos decir que ambos tratamientos son igual de seguros.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

Este estudio está hecho en nuestro entorno, en dos hospitales de nuestro país y con una población de referencia como la de la mayoría de los hospitales. Es indudable que los resultados son aplicables a nuestra práctica diaria.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

Las variables clínicas incluidas son las apropiadas y no creemos que se puedan plantear nuevas.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?

Podemos sospechar que la Tinzaparina es al menos tan efectiva como la anticoagulación oral. Es posible que no se detecte la mayor eficacia de Tinzaparina en la prevención de la retrombosis debido al número de pacientes. En los pacientes con cáncer la significación estadística está muy cercana a favor de la Tinzaparina, como indican otros estudios. Por todo ello podemos pensar que en los pacientes con cáncer estaría justificada la utilización de Tinzaparina de forma generalizada. En los pacientes sin cáncer, en los que existe igual de eficacia de los dos tratamientos en la prevención de retrombosis e igual seguridad, se ha de valorar diferentes aspectos para poder indicar anticoagulación oral o Tinzaparina: preferencias del paciente, preferencias del médico, posibilidad de controlar los anticoagulantes de forma periódica, entorno del paciente, accesibilidad a los servicios sanitarios, comorbilidad, coste del tratamiento, etc.

NOTA FINAL: Debido a la gran importancia de este estudio, sería de gran interés poder seguir reclutando más

enfermos para dotar al ensayo de mayor potencia y poder confirmar los datos que hacen intuir una mayor eficacia de Tinzaparina.