

Tinzaparina sódica para el tratamiento y la prevención de la trombosis durante el embarazo

Dra. Yolanda Abril Arjona y Palma Fariñas Alija. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

INTRODUCCIÓN

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Embolismo Pulmonar (EP) son dos manifestaciones de la enfermedad denominada tromboembolismo venoso (TEV). Su incidencia se estima entre 0,76 a 1,72/1000 embarazos, lo que corresponde a cuatro veces superior a la población general. Estas cifras ilustran la importancia de la patología TEV, siendo el TEP la principal causa de mortalidad materna en el mundo desarrollado.

La demora existente en el diagnóstico de estas pacientes conlleva un tratamiento inadecuado o retraso del mismo contribuyendo a su elevada morbi-mortalidad.

Los tratamientos preventivos incluyen fármacos anticoagulantes, medias de compresión y deambulación precoz al parto. Las recomendaciones para el tratamiento no poseen evidencia científica suficiente debido a la ausencia de ensayos clínicos.

RESUMEN

Estamos ante un estudio multicéntrico en Reino Unido e Irlanda, con una muestra consistente en una cohorte abierta prospectiva de pacientes embarazadas. El tamaño muestral fue de 54 mujeres, separado en dos subgrupos: tratamiento de TEV n=12 y profilaxis de TEV n=42 (que se dividió en elevado riesgo n=17 y moderado riesgo n=25). Todas las pacientes cumplían los criterios de inclusión predeterminados (mayores de 18 años, embarazadas o que deseaban quedar embarazadas) y requerían anticoagulación.

El objetivo principal del estudio fue determinar el ajuste de dosificación de la tinzaparina durante la gestación para alcanzar una actividad antiXa satisfactoria. Otros objetivos consistían en identificar efectos secundarios así como la incidencia de episodios trombóticos.

El diseño se elaboró en dos fases:

-La fase 1 establece la dosis subcutánea diaria, inicialmente basada en datos farmacocinéticos aprobados para la profilaxis y el tratamiento de TEV:

Se recogen muestras a las 4 horas de la administración siendo esta la $C_{máx}$ de la tinzaparina. La dosis de mantenimiento se establecía cuando se registraban dos valores de actividad anti-Xa situados en el rango deseado; con 1 semana de separación en las primeras 4 semanas de tratamiento.

-La fase 2 se desarrolló hasta el parto, y desarrollaba los ajustes de dosificación de la tinzaparina para mantener la actividad antiXa tras 4 horas de la administración dentro de los niveles pretendidos. Las muestras se obtuvieron cada dos semanas.

El tratamiento se estableció en dosis de 175 U/kg, en una inyección subcutánea para pacientes con trombo activo o embolia pulmonar. En profilaxis para TEV se administraron 75 U/kg sc cada 24 horas. El médico encargado tenía la opción de ajustar la dosis según resultado.

En pacientes embarazadas la tinzaparina se suspendió para el parto y se reanudó a las 6-8 horas. En pacientes con válvulas protésicas mecánicas se administraron 300 mg de AAS diarios además de la tinzaparina. La posterior anticoagulación con warfarina se introdujo a los 1-2 días después del parto, se suspendió la tinzaparina al alcanzar el efecto anticoagulante óptimo de la warfarina y se mantuvo la misma durante 6 semanas.

En el análisis estadístico se utilizó un análisis de efectos aleatorios, se registraron y analizaron los niveles de actividad antiXa según la semana de gestación. Para el denominar los grados de libertad se aplicó el método de Kenwar-Roger. Los datos se analizaron por separado en grupos de riesgo alto-tratamiento y riesgo moderado.

Los resultados del estudio muestran que de 54 mujeres tratadas (12 para tratamiento y 42 para profilaxis) la mediana de duración fue diversa para cada grupo:

Cuatro mujeres fueron excluidas prematuramente del estudio antes del parto, 3 de ellas por incumplimiento y 1 por no quedar embarazada.

Como variable principal recogió la actividad anti-Xa a las 4 horas de la administración de la tinzaparina, en los grupos mencionados, a las 12, 24 y 36 semanas de gestación.

La evidencia obtenida para el grupo de riesgo moderado era insuficiente para concluir que la semana de gestación influía en la actividad anti-Xa con una $p = 0,22$. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo- tratamiento existió una evidencia estadísticamente significativa ($p=0,01$) que sugería la influencia entre semana de gestación y actividad anti-Xa.

Cuatro pacientes del grupo tratamiento-alto riesgo requirieron ajuste de dosis.

Respecto a los efectos adversos observaron: no hubo ningún caso de trombocitopenia severa, se objetivó un leve aumento de AST hepática en 5 pacientes, existió un hematoma en el lugar de la inyección en una paciente, que se consideró efecto adverso severo. Otros efectos adversos se observaron en 39 pacientes, considerados moderados-leves y que no se especificaron.

Tinzaparina posee un pm. De $6,5$ KD, con una actividad anti-Xa de 86 U /mg, su cinética de absorción por vía subcutánea es de 24 horas de duración y su eliminación es por filtración renal.

En pacientes de alto riesgo-tratamiento se pretendía una actividad anti-Xa de $1,0$ U/ml, en los pacientes en profilaxis- riesgo moderado entre $0,5-1,0$ U/ml.

A pesar de la poca experiencia de uso; este estudio recomienda una monitorización de la actividad anti-Xa a las 28 y a las 36 semanas con el objetivo de identificar a las pacientes que pudieran necesitar un ajuste de dosis de tinzaparina.

DISCUSIÓN

Tinzaparina es una molécula de mayor peso molecular que otras heparinas de bajo peso, que le confiere ventajas respecto a las demás, como estabilidad en la actividad frente a la función renal y menor paso en la BP en el caso de las embarazadas.

La población general de embarazadas consiste en una muestra complicada a la hora de realizar ensayos o estudios de farmacoterapia, debido a las restricciones médicas y éticas que conllevan. En este estudio vemos un tamaño muestral inicial nada despreciable teniendo en cuenta la limitación existente en dicha población. Aunque creemos que debería haberse diseñado como un análisis por intención de tratar que no excluyera a ningún paciente, lo que hubiera mejorado su potencia.

Se trata de una cohorte abierta, en la que el inicio del estudio se realiza en diferentes estadios de gestación y en diferentes situaciones para cada embarazada; lo que puede suponer una mayor heterogeneidad en la muestra y en la recogida de datos. Sin embargo nos encontramos ante estudio con un objetivo farmacocinético por lo que la diversidad en la muestra no afecta en los resultados obtenidos.

El análisis de laboratorio de la actividad anti-Xa es destacable en este estudio, habiéndose realizado numerosos controles en diferentes estadios de la gestación que aportan fiabilidad a la variable recogida a pesar de que se trata de un estudio restringido a un objetivo farmacocinético principal: el conocimiento de la dosis de tinzaparina óptima según su estadio de gestación.

Como comentarios finales mencionamos que no existen novedades para el tratamiento de la patología TEV en mujeres embarazadas, siendo las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) el tratamiento de elección tanto durante la fase aguda como en el tratamiento a largo plazo. La dosis única diaria supone una simplificación en el tratamiento que mejora el cumplimiento de la terapia. En el caso de TEV en la fase final del embarazo, puede estar recomendada la colocación de un filtro de vena cava inferior de cara al parto (aunque no se señala en el estudio, ésta puede ser una de las principales indicaciones de los filtros temporales).

En cuanto a la tromboprolifaxis existen controversias para sus indicaciones en embarazadas. Los factores principales a considerar son antecedentes previos de TEV, los factores desencadenantes del TEV, la existencia de trombofilia y otras situaciones de riesgo durante el embarazo (especialmente la inmovilización). Por supuesto las HBPM son el tratamiento de elección para dicha profilaxis.

Tinzaparina, presenta un perfil de seguridad adecuado, siendo la única HBPM permitida durante el primer trimestre de gestación. Su posología, una dosis cada 24 horas, simplifica los tratamientos a largo plazo y su cumplimiento, observándose unos niveles plasmáticos de actividad anti-Xa estables durante el periodo gestacional sin necesidad de ajustes a pesar de los cambios de peso sufridos durante el embarazo.