

## **Estudio randomizado comparativo del tratamiento a largo plazo con heparina subcutánea de bajo peso molecular vs anticoagulación oral en la trombosis venosa profunda**

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.

Dra. Meritxell Mellado Joan. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

### **INTRODUCCIÓN**

El objetivo del tratamiento anticoagulante de la trombosis venosa profunda (TVP) es evitar la recurrencia. Este tratamiento consiste en la anticoagulación con heparina de bajo peso a dosis terapéuticas o heparina no fraccionada seguido de la introducción de anticoagulantes orales, para conseguir un INR entre 2 y3.

Varios estudios ha comprobado la eficacia del tratamiento prolongado con anticoagulantes orales para prevenir la recurrencia de la TVP. El papel de las heparinas de bajo peso a dosis terapéuticas para el tratamiento a largo plazo de la TVP también ha sido estudiado en múltiples trabajos. Éstos, demostraron una eficacia comparable a los antagonistas orales en la prevención de la recurrencia, con un menor riesgo de sangrado. Además, el uso de anticoagulantes orales precisa de controles regulares del tiempo de protrombina y, en algunos pacientes, puede ser difícil obtener un INR estable en rango terapéutico. Por estos motivos, algunas guías internacionales recomiendan el tratamiento con heparina de bajo peso para el tratamiento de la TVP.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la eficacia clínica y la evolución del trombo intravenoso mediante el tratamiento prolongado de la TVP con el uso de tinzaparina (Innohep®) a dosis terapéuticas, comparado con el tratamiento a largo plazo de acenocumarol.

### **RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN**

Se trata de un estudio multicéntrico, con la participación de dos centros hospitalarios españoles, abierto, prospectivo y randomizado, realizado desde enero de 2002 hasta enero de 2005. En el se incluyeron un total de 241 pacientes diagnosticados, mediante ecografía-doppler, de un primer episodio de TVP sintomática de menos de 2 semanas de evolución.

Los pacientes fueron randomizados en 2 grupos:

1-119 pacientes que fueron tratados con tinzaparina a dosis terapéutica.

2-122 pacientes que fueron tratados con tinzaparina a dosis terapéutica seguido de acenocumarol.

Ambos grupos completaron 6 meses de tratamiento y se realizó un seguimiento de 12 meses.

Se realizaron controles clínicos y ecográficos a los 1, 6 y 12 meses. El cirujano vascular que realizaba el estudio ecográfico desconocía el tratamiento que recibían los pacientes.

Para evaluar la eficacia del tratamiento con tinzaparina se evaluó la existencia de recurrencia de TVP o la aparición de tromboembolismo pulmonar (TEP). La recurrencia de TVP se diagnosticó mediante ecografía-doppler y el TEP mediante angioTAC.

La eficacia del tratamiento con tinzaparina se evaluó valorando la aparición de episodios de sangrado durante los 6 meses del intervalo de tratamiento. Se consideraron episodios en sangrado mayor:

- un descenso de 2 g/ dl o más en los niveles de hemoglobina.
- la necesidad de transfusión de 2 o más concentrados de hematíes.
- hematoma retroperitoneal.
- hemartrosis de una articulación mayor.-hematoma intracraneal.

El resto de los casos se consideraron episodios de sangrado menor.

En cuanto a los resultados, 5 (4,2%) de los pacientes tratados con tinzaparina y 7 (5,7%) de los tratados con acenocumarol presentaron episodios de TVP recurrente dentro de los 6 meses de tratamiento, sin significación estadística ( $p=0.6$ ). Al finalizar el año de seguimiento, 6 (5%) de los pacientes tratados con tinzaparina y 13 (10,65%) de los tratados con acenocumarol presentaron nuevos episodios de TVP sintomática, también sin significación estadística ( $p=0.11$ ).

Analizando la subpoblación de pacientes con cáncer a los 6 meses y al año de tratamiento, se observó una tendencia mayor al sangrado en pacientes tratados con acenocumarol, respecto a aquellos tratados con tinzaparina. Sin embargo, ésta diferencia tampoco mostró significación estadística ( $p=0.06$ ).

El subanálisis realizado tras el año de tratamiento, mostró que los pacientes que habían realizado tratamiento con tinzaparina tenían menor riesgo de presentar un nuevo episodio comparado con los que recibieron acenocumarol, 0,85% y 5,7% respectivamente; una diferencia que sí mostró significación estadística ( $p=0.03$ ).

Valorando los resultados clínicos, la apariencia clínica (edema, dolor o empastamiento) fue similar para ambos grupos tras el periodo de tratamiento.

Se comparó la evolución ecográfica de trombo intravenoso a los 6 meses de tratamiento. El 47-58% de los pacientes tratados con tinzaparina presentaron una resolución completa del trombo, comparado con el 73-87% de los pacientes tratados con acenocumarol ( $p=0.001$ ).

También se estudió la presencia de reflujo valvular en ambos grupos al año de seguimiento. El sistema venoso fue competente en 22 (19%) de los pacientes tratados con acenocumarol y en 69 (59%) de los tratados con tinzaparina ( $p=0.001$ ).

En cuanto a los resultados de seguridad, 3 (2,5%) pacientes tratados con acenocumarol y 1 (0,8%) de los tratados con tinzaparina presentaron episodios de sangrado mayor, siendo esta diferencia no significativa ( $p=0.6$ ). No hubo episodios de sangrado fatal o sangrados menores.

Tras estos resultados, los autores concluyen que:

1-La administración de una dosis terapéutica fija y única de tinzaparina durante un periodo de 6 meses es por lo menos tan eficaz y segura como el tratamiento con acenocumarol para la prevención de la TVP recurrente.

- 2-El análisis de subgrupos mostró que debería optarse por el uso de tinzaparina en pacientes con cáncer.
- 3-Tinzaparina es más eficaz que acenocumarol en la obtención de una recanalización completa del trombo.

## COMENTARIOS

Durante años el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) se ha realizado mediante la administración de heparina no fraccionada (HNF) seguido de algún antagonista de la vitamina K. Sin embargo, en los últimos años, varios trabajos han demostrado que el tratamiento inicial de la TVP con HBPM resulta igual de efectiva y más segura que el tratamiento con HNF. Además, la HBPM se asocia a una reducción estadísticamente significativa de los episodios de sangrado grave y a un menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis (1,2). Por otro lado, el riesgo de complicaciones hemorrágicas que acompaña al uso de antagonistas de la vitamina K y la necesidad de realizar controles periódicos de laboratorio, ha hecho que, en la actualidad, se haya propuesto el tratamiento a largo plazo de la TVP sintomática con el uso de HBPM. De hecho, su uso en el tratamiento prolongado de la TVP está recomendada en situaciones específicas:

- Contraindicaciones para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo en embarazadas)
- Riesgo elevado de hemorragia
- Complicaciones previas tras el uso de anagonistas de vitamina K
- Pacientes que no puedan realizar controles de laboratorio.

La eficacia del tratamiento a largo plazo con HBPM en estos pacientes ha provocado la aparición de múltiples estudios que han comparado la eficacia del tratamiento largo plazo de la TVP con antagonistas de la vitamina K respecto a las HBPM (3-6). En éstos se ha observado que el tratamiento a largo plazo de la TVP es tan eficaz como el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que se asocia a un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Además, se ha observado que su uso en el tratamiento a largo plazo permite reducir los costes del tratamiento al reducir la estancia media hospitalaria y la necesidad de controles de laboratorio (7).

En el presente trabajo no sólo se confirma que tinzaparina es igual de eficaz y segura que los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento a largo plazo de la TVP, sino que además se observa que los pacientes tratados con tinzaparina presentan un menor riesgo de retrombosis, un mayor porcentaje de recanalización precoz y completa del trombo y un menor grado de reflujo valvular al finalizar el periodo tratamiento.

En conclusión, aunque serán necesarios más estudios para confirmar estos resultados, parece que el tratamiento a largo plazo de la TVP con HBPM podría ofrecer resultados tan buenos, o incluso mejores, que lo obtenidos con los antagonistas de la vitamina K.

1. Hettiarachchi R, Prins M, Lensing A, B&uuml;ller H. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulmonary Med.* 1998; 4: 220-5.
2. Warkentin T, Levine M, Hirsh J, Horsewood P, Roberts R, Gent M, et al. Heparine-induced thrombocytopenia in patients with low-molecular-weigth heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
3. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martínez A, Lozabo G, 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.
4. González-Fajardo J, Arriba E, Castrodeza J, Pérez JL, Fernández L, Agundez I, 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: 283-92.

5. Hull RD, Gaham FP, Rollin FB, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007; 120: 72-82.

6. Hull RD, Graham FP, Rollin FB, Mah AF, Buke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.

7. Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 638-50.