

## **Comparación de tinzaparina y acenocumarol para la prevención secundaria del tromboembolismo venoso: un estudio multicéntrico y aleatorizado**

Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study

Luis A. Pérez de Llano, Virginia Leiro Fernández, Rafael Golpe, José M. Núñez Delgado, Ana Palacios Bartolomé, Lidia Méndez Marote y Esteve Colomé Nafría.

(Blood Coagul Fibrinolysis 2010;21:744-749).

Dr. Miguel Ángel Núñez Viejo. Servicio de Oncología Médica-Cuidados Paliativos. Complejo Hospitalario de Ourense

### **Introducción**

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) son dos manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV o TEV).

El incremento progresivo de su incidencia mundial y el hecho de que conlleve una elevada morbimortalidad en la población afecta, son justificación suficiente para que su tratamiento esté evolucionando rápidamente. En los años setenta, el tratamiento habitual consistía en heparina intravenosa seguida de anticoagulación oral. Las guías americanas como la ACCP (American College of Chest Physicians), recomiendan en la embolia pulmonar masiva un tratamiento a corto plazo (5-10 días) con heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea, seguido de 3-6 meses de tratamiento con un antagonista de la vitamina K. Sin embargo, el tratamiento con estos últimos no elimina totalmente el riesgo de recurrencia del TEV, se asocia a una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y de interacciones farmacológicas y alimentarias, y requiere una monitorización periódica que evalúe su efecto anticoagulante.

Así pues, el interés actual está dirigido a buscar alternativas válidas de la anticoagulación oral, a fin de mantener o aumentar la eficacia y seguridad, sin necesidad de una monitorización de laboratorio. Ya son varios los metaanálisis que concluyen que las HBPM son una alternativa clínica, además de farmacoeconómica, viable al tratamiento convencional, y en determinados grupos de riesgo como la población oncológica han demostrado ser más eficaces que la anticoagulación oral.

### **Resumen**

Estamos ante un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, llevado a cabo en cuatro hospitales de Galicia (España), con una muestra consistente en una cohorte abierta prospectiva reclutada a lo largo de más de tres años, de pacientes con diagnóstico confirmado de embolia pulmonar y fenotipo clínico muy variable de cara a la administración de tratamiento anticoagulante, como bien son: edad avanzada (existe un alto porcentaje de individuos mayores de 75 años ancianos), ámbito rural (menor nivel cultural y mayor riesgo por consiguiente de incumplimiento terapéutico), existencia de insuficiencia renal moderada-grave (hasta en un 41% de los pacientes), etc., hecho que confiere a este estudio un especial interés clínico en cuanto a la interpretación de los resultados.

El tamaño muestral fue de 102 pacientes, a los que se asignó aleatoriamente tinzaparina en monoterapia (n=52 pacientes), a dosis de 175 UI/Kg/día por vía subcutánea, o tinzaparina seguido de tratamiento crónico con acenocumarol (n=50 pacientes) a dosis ajustadas según la ratio normalizada internacional, durante 6 meses,

programándose una visita de seguimiento al cabo de 1, 3 y 6 meses después del alta del hospital.

Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión predeterminados, de forma que se eliminó a los individuos con riesgo muy elevado de complicaciones de entrada (inestabilidad hemodinámica, alergia a los fármacos del estudio, embarazo, trombopenia menor de 100.000/ml, hemoglobina menor de 7 g/dl, etc.). En consecuencia los grupos eran comparables en el momento de la inclusión.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia, seguridad y uso/coste de recursos sanitarios del tratamiento a largo plazo de tinzaparina en los pacientes sintomáticos con embolia pulmonar aguda en comparación con el tratamiento estándar. Todas las variables, tanto de eficacia como de seguridad, así como la estratificación del riesgo y del pronóstico de la embolia pulmonar, quedaron perfectamente definidas. El análisis estadístico primario se realizó en la población de intención de tratar, mientras que para evaluar los costes del tratamiento se llevó a cabo un análisis farmacoeconómico.

## **Discusión**

Este estudio demuestra que el tratamiento a largo plazo con tinzaparina puede utilizarse de manera segura, efectiva y económica en pacientes con embolia pulmonar hemodinámicamente estables.

Podemos observar que la incidencia de episodios de recurrencia tromboembólica y hemorragia mayor es baja, pero este fenómeno puede estar ocasionado por la selección de una población con TEV de bajo riesgo y la exclusión de los individuos de riesgo alto que se llevó a cabo, condicionante que no se tiene en cuenta en otros muchos estudios. No cabe duda alguna que las complicaciones hemorrágicas son las más frecuentes de todas las debidas a la anticoagulación, sobre todo las que afectan al sistema nervioso central, que aunque representan menos del 1%, suponen un alto riesgo vital para los pacientes al tratarse de sangrados en su mayoría fatales. Si comparamos los dos grupos se aprecia que el riesgo de hemorragia es similar en ambos, al menos en lo referente a eventos mayores (uno en cada uno de ellos). En cuanto a los episodios menores de sangrado, en la realidad clínica ocurre algo muy similar, a pesar de que en este estudio no se vea reflejado, pues hubo seis casos en el grupo con anticoagulación oral y ninguno con la tinzaparina. Merece la pena destacar que esto ocurre a pesar de varios condicionantes muy atractivos de este estudio:

1. Alto porcentaje de pacientes ancianos incluidos (hasta un 41,2% de los individuos tenían más de 75 años), donde es mayor la incidencia de complicaciones.
2. La mayoría de los pacientes reclutados pertenecen a zonas rurales, con lo que puede existir una desventaja cultural que por consiguiente conlleve la posibilidad de un mal cumplimiento. Este hecho, como bien apuntan los autores, podría explicar también el elevado porcentaje de determinaciones de la INR (hasta un 41,5%) encontradas por debajo del rango pretendido.
3. Alta incidencia de insuficiencia renal moderada-grave en la población seleccionada (41% en el grupo de tinzaparina), lo que conlleva un sabido aumento de complicaciones hemorrágicas por disminución del aclaramiento del fármaco. Aún así es interesante recalcar que hubo menos hemorragias menores en el grupo de tinzaparina. Otro punto fuerte es el relativo a los pacientes oncológicos. A pesar de que las HBPM son el tratamiento de elección en esta población, debido a la bien determinada exclusión del estudio de pacientes con enfermedades malignas avanzadas (los pacientes con cáncer tan sólo constituían un 8%), los autores han evitado que se produzca el efecto

beneficioso esperado de tinzaparina en una población con una mayor prevalencia de cáncer.

A pesar de las recomendaciones de tratar a los pacientes clínicamente estables con embolias pulmonares no masivas de forma ambulatoria, la mayoría de los pacientes con embolia pulmonar continúan siendo hospitalizados. Si en estos tiempos de austeridad que estamos viviendo hoy día en la asistencia clínica diaria, diéramos a un médico a elegir entre uno de estos tratamientos, a priori se antojaría más apetecible, económicamente hablando, la opción de la anticoagulación oral, pues el coste del fármaco es sensiblemente más bajo. Pero si uno fuera más allá y aplicara, como se ha hecho en este estudio, datos a cerca del coste del seguimiento en consulta, los análisis a realizar dentro de esa monitorización periódica, etc., comprobaríamos cómo la opción de utilizar HBPM no parece tan descabellada. Este hecho se refleja en este estudio, donde los gastos totales en ambos grupos, acenocumarol y tinzaparina, son muy parejos, 7.928€ vs. 7.583€ respectivamente. El coste medio total, incluidos los costes directos e indirectos, no fue significativamente diferente en los dos tratamientos. A pesar del mayor coste de medicación de tinzaparina en monoterapia, éste fue compensado por las estancias hospitalarias significativamente menores, los costes totales de hospitalización (el tratamiento con acenocumarol retrasa el tiempo hasta el alta médica debido a la demora en alcanzar valores terapéuticos de INR) y pruebas de laboratorio inferiores en comparación con la anticoagulación oral. El hecho de que no sea necesaria una monitorización en los pacientes tratados con tinzaparina produce un ahorro de costes en comparación con los antagonistas de la vitamina K. En consecuencia, el tratamiento durante seis meses con tinzaparina no fue más costoso que el tratamiento con acenocumarol.

También es interesante el alto grado de satisfacción de los pacientes detectado con el tratamiento con HBPM a pesar de los hematomas cutáneos observados, lo cual debe asegurar que no se ve comprometido el cumplimiento con las autoinyecciones de tinzaparina durante el periodo de tratamiento.

Como bien señalan los autores, sí que se puede achacar a este estudio el carecer de la potencia estadística necesaria para extraer conclusiones definitivas a cerca de las características comparativas de eficacia, seguridad y costes de los dos regímenes de tratamiento. La baja tasa de episodios observada en la población global del estudio reduce notablemente la potencia estadística del mismo para detectar una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. Otro posible punto débil es que el estudio no tiene un diseño ciego. Esto podría haber afectado a la asignación de recursos entre los grupos, pero aún así la comparación con otros estudios respalda las conclusiones.

En resumen, el tratamiento durante seis meses con dosis terapéuticas plenas de tinzaparina para la embolia pulmonar aguda sintomática y hemodinámicamente estable, puede considerarse una alternativa segura, efectiva y bien tolerada al tratamiento estándar con fármacos antagonistas de la vitamina K. Además, debido a la reducción de la necesidad de monitorización de los efectos anticoagulantes y el periodo de hospitalización más corto, tinzaparina es también una alternativa económica viable al tratamiento convencional.