

## **Utilización a largo plazo de diferentes dosis de heparina de bajo peso molecular versus antagonistas de la vitamina K en el tratamiento del tromboembolismo venoso**

Long-term use of different doses of Low-Molecular-Weight Heparin versus Vitamin K Antagonists in the treatment of venous thromboembolism. A. Romera-Villegas, M.A. Cairols-Castellote, R. Vila-Coll, X. Martí-Mestre, E. Colomé, I. Iguaz. Ann Vasc Surg. 2010 Jul;24(5):628-39. Epub 2009 Nov 25.

Dr. Carlos Martínez Rico. Servicio de cirugía vascular. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

### **INTRODUCCIÓN**

La utilidad del tratamiento anticoagulante en la enfermedad tromboembólica venosa ha sido demostrada ampliamente en diversos estudios, ya sea en forma de heparina no fraccionada, anticoagulantes orales o heparinas de bajo peso molecular. Por el contrario, no queda tan claro actualmente cual es la duración óptima de este tratamiento ni cual es la mejor dosis para mantener a largo plazo en el caso que fuera necesario.

Diversos estudios se han centrado en la eficacia del tratamiento anticoagulante a largo plazo, pero con un rango de dosis que abarca desde el rango profiláctico hasta dosis completas, siempre con un denominador común al inicio del tratamiento con dosis plenas, pero sin ningún tipo de estandarización que pueda darnos información sobre la influencia de la diferentes dosis en el seguimiento a largo plazo.

Los objetivos del presente estudio son actualizar el conocimiento sobre la eficacia de las heparina de bajo peso molecular respecto los antagonistas de la vitamina K, además de estudiar la eficacia y seguridad de la utilización de diferentes dosis de HBPM en tratamientos a largo plazo.

### **RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN**

Se trata de un metanálisis donde se han incluido estudios randomizados en los que los pacientes tuvieran un diagnóstico objetivo de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, o de ambos procesos, con randomización del tratamiento anticoagulante a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K, con comparación de los resultados de ambos tratamientos y evaluación de la recurrencia de la enfermedad tromboembólica y de la incidencia de episodios de sangrado mayor.

Se incluyeron 17 estudios publicados entre 1994 y 2008 con un total de 4.002 pacientes, aunque sólo 2348 tuvieran seguimiento mínimo de un año.

En el brazo de HBPM después de utilizar dosis plenas al inicio del tratamiento en todos los estudios incluidos, en 7 estudios se bajaron a dosis profilácticas, reduciéndose en un 25% en 3, entre un 25 y un 50% en dos, manteniéndose las dosis plenas únicamente en 5 estudios.

Además del ítem recurrencias, también fueron estudiadas las tasas de sangrado y recanalización en función de las dosis utilizadas.

### **Recurrencias**

Los resultados de recurrencias se han separado en dos grupos en función si los pacientes presentaban o no cáncer.

1. Pacientes SIN cáncer (subgrupo de 1957 pacientes se incluyeron dentro de 9 estudios):

a. 5 estudios con dosis plenas de HBPM durante 3-6 meses

i. HBPM: recurrencia del 8.3% a los 12 meses

ii. AVK: recurrencia 7.6% a los 12 meses

b. 4 estudios con dosis profilácticas de HBPM:

i. HBPM: recurrencia 12.3% a los 12 meses

ii. AVK: recurrencia 12.1% a los 12 meses

Tras el cese del tratamiento la incidencia de recurrencia al año fue, en el grupo de dosis plenas del 4.8% vs 3.8% (HBPM vs AVK) y del 7.3% vs 3.9% en el grupo de dosis profilácticas. Es decir, cabe destacar que las recurrencias en el grupos de HBPM a dosis profilácticas fueron sensiblemente superiores respecto al grupo con dosis plenas, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística.

2. Pacientes CON cáncer (subgrupo de 1292 pacientes en 9 estudios):

a. En el análisis global, el grupo de HBPM tuvo una incidencia de recurrencia del 7.7% mientras que el en grupo de AVK fue del 15.2%.

b. Si excluimos los estudios sin seguimiento al retirar el tratamiento, y dividimos ambos tratamiento en función de usar dosis plenas o profiláctica se obtiene:

i. HBPM: recurrencia al año del 6.5% en dosis plenas y del 14.3% en profilácticas

ii. AVK: recurrencia al año del 17.9% en dosis plenas y del 19.1% en profilácticas

Las tasas de recurrencias tras el cese del tratamiento en el grupo de dosis plenas fue del 1.6% vs 9.5% (HBPM vs AVK) y en el de dosis profilácticas del 12% vs 7.4% (HBPM vs AVK), aunque sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Por lo que se podría concluir que existe una tendencia a una menor incidencia de recidivas en el grupo de HBPM a dosis plenas.

**Sangrado**

Igualmente al apartado recurrencias, se obtuvieron dos grupos en función de la presencia o no del factor cáncer.

1. Pacientes SIN cáncer:

- a. Dosis plenas: Incidencia del 1.9% vs 3.5% (HBPM vs AVK)
- b. Dosis profilácticas: Incidencia del 1% vs 1.96% (HBPM vs AVK)

2. Pacientes CON cáncer:

- a. Dosis intermedias: 6.3% vs 5.6% (HBPM vs AVK), aunque cabe destacar que en este caso el análisis de heterogenicidad demostró diferencias significativas entre subgrupos.
- b. Dosis plenas: 5.1% vs 8.0% (HBPM vs AVK)
- c. Dosis profilácticas: 8.1% vs 7.8% (HBPM vs AVK)

### **Recanalización**

Un total de 6 estudios con 1006 pacientes evaluaron la regresión del trombo, ya fuera con técnicas ecográficas o con venografía, después de un mínimo de 3 meses de tratamiento.

Un análisis combinado demostró una diferencia significativa a favor del grupo de HBPM (RR 0.63, IC 95% 0.47-0.85), aunque aquí de nuevo el test de heterogenicidad mostró diferencias entre los grupos.

Sólo cuatro de estos seis estudios analizaron además la recurrencia de enfermedad tromboembólica una vez finalizado el tratamiento anticoagulante, mostrando una diferencia significativa a favor de HBPM en regresión del trombo (RR= 0.48, IC 95% 0.38-0.90) y a una tendencia no significativa favoreciendo también al grupo de HBPM en lo que a recurrencias se refería (RR= 0.48, IC 95% 0.18-1.26).

### **VALORACIÓN DE LA REVISIÓN SEGÚN EL MÉTODO CASPE**

#### **¿Los resultados de este metanálisis son válidos**

**1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido**

Sí, el tema revisado se encuentra claramente definido ya que se ha limitado claramente la población (pacientes diagnosticados de TVP y/o TEP), con una clara intervención (tratamiento anticoagulante ya fuera con HBPM o AVK) y obteniendo unos resultados adecuados (tasa de incidencia, recanalización y sangrado).

**2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículo adecuado**

Sí, ya que se incluyeron únicamente estudios donde se tuviera un diagnóstico objetivo de TVP y/o TEP con randomización de su tratamiento anticoagulante ya fuera con HBPM o con AVK.

### **3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes**

Sí, se realizó una búsqueda de estudios randomizados en MEDLINE, EMBASE, BIOSIS y PASCAL, así como en Cochrane Controlled Trials Register, en la base de datos de la American Society of Hematology y de la American Society of Clinical Oncology.

### **4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos**

Sí, ya que cada estudio incluido tenía que cumplir unos puntos concretos e incluso dos revisores independientes comprobaron la correcta elegibilidad de éstos.

### **5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado &ldquo;combinado&rdquo;, ¿era razonable hacer eso**

Sí. La combinación de resultados de los estudios aleatorizados para obtener un resultado conjunto aumenta la potencia estadística de éste.

### **6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión**

Los resultado más importantes podrían resumirse en que el uso a largo plazo de HBPM (en dosis plenas, intermedias y/o profilácticas) sería tan seguro como el de AVK, y que en pacientes neoplásicos incluso sería más eficaz. También se concluye que hay un exceso de riesgo de recidiva tromboembólica al discontinuar el tratamiento con dosis profilácticas, fenómeno que no existe si se usan dosis anticoagulantes plenas.

### **7. ¿Cuál es la precisión de los resultados**

Todos los resultados expuestos en el estudio vienen acompañados juntamente con los intervalos de confianza del 95%.

### **8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio**

Rotundamente sí, ya que la patología tromboembólica es altamente frecuente en nuestro medio y aquello que ayude a esclarecer la forma óptima de tratamiento en esta patología es una ayuda inestimable en nuestra práctica diaria.

### **9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión**

Sí, porque se ha estudiado la recidiva tromboembólica en función de la dosis utilizada, ya sea durante el tratamiento o al cesar éste, la seguridad de la utilización del tratamiento expresada en la incidencia de sangrado, así como la utilidad del tratamiento para recanalizar el trombo.

### **10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?**

Sí se hace una valoración de los perjuicios de cada tratamiento, con los resultados anteriormente remarcados, pero no se ha incluido un análisis de costes por lo que este último ítem no se puede valorar correctamente.

1. Louzada M, Majeed H, Wells P. Efficacy of Low-molecular-weight-heparin versus Vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis Research* 2009; 123(6): 837-844.
2. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandala M, Papaldo P, Fabi A, Ciccarese M, Cuppone F, Cecere FL, Nuzzo C, Terzoli E, Cognetti F. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by Low-Molecular-Weight Heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006; 130: 1808-1816.
3. Pérez-de-Lano L, Leiro-Fernández V, Golpe R, Núñez-delgado JM, Palacios-Bartolomé A, Méndez-Marote L, Colomé-Nafria E. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21:744-749.
4. González-Fajardo, JA, Arriba 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: 283-290.
5. Romera A, Cairo MA, Vila-Coll R, et al. A randomized open-label trial comparing long-term subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37:349-356.
6. Hull RD, Pineo GF, Brant RF. For the LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062-1072.
7. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001;33:77-90.
8. Lee A, Lenine M, Baker R, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
9. Hyers TM, Agnelii G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119:Suppl:176S-193S.
10. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schönmann H. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.:CD006650. DOI:10.1002/14651858.CD006650.pub2.