

## **Tratamiento a largo plazo con heparina de bajo peso molecular y el síndrome posttrombótico: una revisión sistemática**

Long-term Low-Molecular-Weight Heparin and the Post-Thrombotic Syndrome: A Systematic Review. Russell D. Hull, MBBS, MSc,<sup>a</sup> Jane Liang, MSc,<sup>a</sup> Grace Townshend, MSc<sup>b</sup> University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>b</sup>Watermeadow Medical, Witney, United Kingdom. The American Journal of Medicine (2011) 124, 756-765.

Dra. Elisabeth Fernandez Castro. Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Vall d Hebron. Barcelona

El síndrome posttrombótico es una secuela de la trombosis venosa profunda, causa importante de morbilidad, que puede aparecer hasta en el 50% de la pacientes a los 2 años de ocurrido el episodio trombótico. Aun no se conoce exactamente toda la fisiopatología del síndrome. Las úlceras venosas secundarias al síndrome posttrombótico son la causa de comorbilidad más importante en estos pacientes.

Se sabe que la anticoagulación previene la progresión del trombo y la embolia pulmonar, pero no actúa directamente en la lisis del trombo. Este estudio pretende valorar si los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular a largo plazo tienen menos incidencia de síndrome posttrombótico que los tratados con otros anticoagulantes.

Esta revisión sistemática pretende comparar diversos estudios que evalúan el tratamiento y seguimiento a un mínimo de 3 meses con heparina de bajo peso molecular, con los resultados obtenidos en el estudio Home-LITE1 en la rama de tratamiento con anticoagulantes orales. Se comparan los datos correspondientes a reflujo, reducción del trombo/re canalización y clínica de síndrome posttrombótico en el seguimiento a los 3 meses.

El análisis conjunto de 2 estudios mostró una reducción de riesgo de 87% en aparición de úlceras venosas a los >3 meses ( $p=0.019$ ). Un estudio mostró una Odds ratio global de 0,77 ( $p=0.001$ ) a favor de la heparina de bajo peso molecular, en 8 pacientes que presentaron signos y síntomas de síndrome posttrombótico. El análisis combinado de cinco estudios mostraron un riesgo relativo para la heparina de bajo peso molecular versus la anticoagulación oral de 0,66 ( $p=0.0001$ ) para la recanalización completa del trombo venoso.

Estos resultados apoyan otros resultados obtenidos en otros estudios, anteriormente mencionados, a favor del tratamiento a largo plazo con heparina de bajo peso molecular, en particular la Tinzaparina, y su menor incidencia de síndrome posttrombótico.

### **REVISIÓN DEL ESTUDIO SEGÚN MÉTODO CASPe**

El cuestionario de Habilidades Valoración Crítica del Programa (CASP): dar sentido a la evidencia. 10 preguntas para ayudarle a dar sentido a revisiones sistemáticas puede encontrarse en herramientas de [www.redcaspe.org](http://www.redcaspe.org). Las 10 preguntas son una adaptación de Oxman AD, DJ Cook y Guyatt GH, sobre guías de usuarios a la literatura médica (2).

### **PREGUNTAS DE SELECCIÓN**

#### **¿El tema de estudio es una pregunta claramente definida**

Sí, el estudio se centra en valorar si el tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la trombosis venosa

profunda reduce más que el tratamiento con anticoagulantes orales el desarrollo de un síndrome postrombótico. La población está definida como pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda en tratamiento con heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales u otros tratamientos durante un mínimo de 3 meses y con seguimiento como mínimo también a los 3 meses, que describa presencia o no de síndrome postrombótico. En este caso la intervención es el tratamiento farmacológico de estos pacientes. Se comparan dos grupos de fármacos, la heparina de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales o cualquier otro tratamiento, para el tratamiento de una única patología, la trombosis venosa profunda.

Los resultados evaluados fueron parámetros relacionados con el síndrome postrombótico: clínica, presencia de reflujo, recanalización venosa o signos de regresión del trombo, a como mínimo 3 meses.

### **¿La revisión incluye estudios adecuados**

Es una revisión sistemática, realizada sobre 9 estudios seleccionados, 4 de ellos randomizados y 5 no randomizados. 3 de ellos realizados por intención de tratar y 2 por protocolo. En 6 de estos se especificaban los pacientes perdidos por grupos. Los que no fueron randomizados no comparan dos tratamientos, solo incluían tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

Los estudios fueron encontrados con búsquedas en Pub Med y Revisiones Sistemáticas Cochrane con diversos términos relacionados con la pregunta del estudio. Se eliminaron los que no describían seguimiento o este era menor de 3 meses, o los que no recibían tratamiento con heparina de bajo peso molecular, los duplicados o los que era seguimientos de estudios previos. Como el objetivo del estudio es valorar si los resultados obtenidos por los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular eran mejores en cuanto a aparición de síndrome postrombótico que los tratados con anticoagulantes.

Se ha realizado un meta-análisis en los parámetros donde había dato para comparar, usando algunos de los estudios seleccionados. En otros campos sin datos objetivos, la comparación ha sido cualitativa. Esto se debe a que los parámetros para describir el síndrome postrombótico fueron descritos y documentados de formas diferentes en los estudios. Por esto la comparación en algunos aspectos resultó difícil. La comparación se realizó con los datos obtenidos del grupo de tratamiento con anticoagulantes orales del estudio Home-Lite, donde los pacientes fueron randomizados e incluidos de forma consecutiva.

Los estudios fueron encontrados con búsquedas en Pub Med y Revisiones Sistemáticas Cochrane con diversos términos relacionados con la pregunta del estudio. Se eliminaron los que no describían seguimiento o este era menor de 3 meses, o los que no recibían tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Como el objetivo del estudio es valorar si los resultados obtenidos por los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular eran mejores en cuanto a aparición de síndrome postrombótico que los tratados con anticoagulantes.

## **PREGUNTAS DETALLADAS**

### **¿Los investigadores tratan de identificar a todos los estudios relevantes**

Se realizaron búsquedas en PubMed hasta agosto de 2009, utilizando diferentes combinaciones de los siguientes

términos: HBPM (heparina de bajo peso molecular), trombosis venosa profunda, tromboembolismo venoso, síndrome post-trombótico, síndrome postflebítico, insuficiencia venosa crónica, prevención, úlcera, recanalización y reflujo. Con el fin de mantener el número de artículos recuperados manejable, algunas búsquedas se limitaron a: término que aparece en el título o el resumen (abstract), los artículos identificados como un ensayo clínico (en algunos casos, aleatorizado y controlado), y artículos en inglés. También se buscaron estudios en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (ensayos clínicos) y la Sociedad Americana de Hematología resúmenes 2004 hasta 2008.

Además, se consultaron varias revisiones sobre el tratamiento con heparina de bajo peso molecular a largo plazo de la enfermedad tromboembólica, que reportaran síndrome posttrombótico.

Por lo tanto, parece una búsqueda bastante amplia. Se buscó en 2 de las base de datos bibliográficas más importantes. No hubo contacto personal con los investigadores de los trabajos; ni se revisaran estudio no publicados. Solo se buscaron artículos escritos o con abstract en inglés.

### **¿Los revisores evalúan la calidad de los estudios incluidos**

Un investigador revisó los títulos de los estudios obtenidos tras la búsqueda para su inclusión en la revisión sistemática. Los criterios de exclusión fueron:

- Corto plazo del tratamiento con HBPM
- Uso de HBPM con dosis profilácticas, no para tratamiento
- Pacientes con cáncer (se incluyeron los que se especificaba tratamiento a largo plazo)
- Embarazo
- Seguimiento de menos de 3 meses
- Estudios catalogados como "piloto", "búsqueda de dosis", "de farmacocinética";

Un segundo investigador verificó los datos obtenidos por el primero. Estos dos no estaban en contacto.

### **¿Los resultados de los estudios han sido analizados de forma combinada, es razonable hacerlo? ¿Cuáles son los resultados que se presentan y cual es el resultado principal? ¿Son precisos los resultados**

Los resultados de cada estudio se muestran en diversas tablas publicadas junto al estudio. La combinación de los resultados aleatorizados para obtener un resultado único aumenta la potencia estadística de éste.

En estas tablas se recogen un resumen tanto de los datos referentes a la muestra y tratamiento. Se recoge:

muestra de pacientes (n) y características básicas, diseño del estudio y objetivos a analizar. Tratamiento de intervención (en este caso son HBPM, de tipo diferente según cada estudio) y el tratamiento comparado. Duración del tratamiento y meses de seguimiento. Resultados documentados relacionados con el síndrome posttrombótico (clínica, Mader score, presencia de recanalización, reflujo, incompetencia valvular). También se recoge el método para documentar TVP de repetición y recanalización (eco-doppler o venografía). También recogen datos sobre el análisis estadístico de cada uno de los estudios, sobre si eran randomizados, análisis de los objetivos y pacientes

perdidos de cada grupo. Los resultados se pueden analizar más a fondo el anexo del estudio, donde se analizan los resultados por subgrupos, valorando: a) Reflujo/incompetencia valvular en % de segmentos venosos. b) n° o % de pacientes con competencia venosa. Teniendo en cuenta: tipo de HBPM, método diagnóstico, periodo de seguimiento, % HBPM/n, anticoagulación oral %/n, valor p entre grupos.

Estos datos también se presentan en tablas con RR (riesgo relativo). Se considera estadísticamente significativo  $p < 0.05$ . Se aplicó un metaanálisis en los resultados donde fue posible para calcular la suma de RR. Para confirmar la validez de los resultados combinados (suma de diversos estudios) se usaron los test Mantel-Haenszel y test de heterogeneidad I<sup>2</sup>. El análisis de regresión logística se evaluó en donde se detectó heterogeneidad ( $p < 0.10$  y  $I^2 > 50\%$ ).

Los resultados obtenidos fueron:

a) Pacientes con úlceras: RR 0.13 ( $p = 0.019$ ) favorable a HBPM (tinzaparina) frente a anticoagulación oral. Esta protección frente a la aparición de las úlceras puede atribuirse a la Tinzaparina, ya que los estudios usando para este cálculo fueron realizados con Tinzaparina.

b) Recanalización del trombo: RR 0.66 ( $p < 0.0001$ ) favorable a HBPM frente a anticoagulantes orales. En este caso se recogen 4 estudios (cada uno de ellos uso un tipo distinto de HBPM)

Las diferentes maneras de reportar los datos sobre la presencia o no de síndrome posttrombótico hacen que sea difícil realizar combinaciones de resultados con varios estudios. Aunque puede verse una tendencia a favor de la heparina de bajo peso molecular en cada estudio por separado.

Aunque se deberían informar de los intervalos del valor de p.

### **¿Los resultados puede aplicarse a la población local**

Sí. La muestra de la población es similar a la población local, aunque se deberían analizar las variables que estén recogidas de forma conjunta. Hay 2 estudios realizados con pacientes españoles, y otros de población mediterránea, griega e italiana. De todas formas, las características poblacionales en la trombosis venosa profunda y el síndrome postflebítico no tienen una influencia importante.

### **¿Fueron todos los resultados importantes**

Aunque se debería realizar un estudio randomizado y prospectivo que compare ambos tratamientos, los resultados aportados por este trabajo son importantes, ya que marcan una tendencia a la menor incidencia de síndrome postflebítico. Si se confirmara, esta es una gran ventaja tanto para el paciente, eliminando o reduciendo una fuente de comorbilidad importante; como para el coste de los tratamientos de los enfermos que desarrollan el síndrome postflebítico, en especial la aparición de úlceras, con el tratamiento con Tinzaparina.

### **¿Los beneficios son mayores que los perjuicios y costes**

En este caso no se ha realizado un estudio de coste/beneficio. Pero a priori, como puede deducirse de este estudio, si con el tratamiento con HBPM en pacientes con TVP, estos presentan menos síndrome postflebítico, las

comorbilidades de este disminuyen o desaparecen. Por lo tanto, al final, los costes se reducen en mayor grado que el coste de tratamiento inicial. Sobretodo esto es importante en el caso de la menor presencia de úlceras, en el caso de tratamiento con Tinzaparina, ya que se podría eliminar gran número de consultas médicas y de enfermería, tratamientos derivados y curas, con la consecuente reducción de los costes.

Tampoco se han analizado las complicaciones de ambos tratamientos en este estudio, aunque existen diversos estudios que abogan a favor de la heparina de bajo peso molecular frente a sangrados graves más frecuentemente producidos por los anticoagulantes orales(1).

1. Home Therapy of Venous Thrombosis with Long-term LMWH versus Usual Care: Patient Satisfaction and Post-thrombotic Syndrome. Russell D. Hull, MBBS, MSc,<sup>a</sup> Graham F. Pineo, MD,<sup>a</sup> Rollin Brant, PhD,<sup>b</sup> Jane Liang, MSc,<sup>a</sup> Roy Cook, MD,<sup>a</sup> Susan Solymoss, MD,<sup>c</sup> Man-Chiu Poon, MD, MSc,<sup>a</sup> Gary Raskob, PhD,<sup>d</sup> for the LITE Trial Investigators<sup>a</sup>University of Calgary, Calgary, AB, Canada; <sup>b</sup>University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; <sup>c</sup>McGill University, Montreal, QC, Canada; <sup>d</sup>College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City. The American Journal of Medicine (2009) 122, 762-769.

2. Oxman AD, DJ Cook, Guyatt GH, guías de usuarios a la literatura médica. VI. Cómo utilizar una visión general. JAMA 1994; 272 (17): 1367 - 1371.