

## **Tratamiento a largo plazo de la Trombosis Venosa Profunda con Heparinas de bajo peso molecular.**

Low molecular weight heparins : The optimal treatment for venous thromboembolism. Curr Med Res Opin 2004;20(7): 1001-1005. Marios E. Daskalopoulos, Stella S. Daskalopoulou, Christos D. Liapis.

Dr. José Román Escudero Rodríguez, Dr. M. Ignacio Sánchez-Nevárez.

### **Introducción:**

El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo venoso (TEV) como se le denomina en este artículo, a pesar de ser una patología con relativa frecuencia en la práctica clínica diaria, mantiene controversias en cuanto a la búsqueda de la terapia ideal: más efectiva, con menos efectos indeseables y de fácil administración con una escasa o nula necesidad de monitorización para el paciente.

Es de gran importancia mencionar que al tratarse de la misma enfermedad que el tromboembolismo pulmonar (TEP), los resultados en cuanto a la eficacia del tratamiento de ambas enfermedades son completamente extrapolables.

La terapia actual de la TVP consiste en la combinación de heparina no fraccionada (HNF) o de bajo peso molecular (HBPM) en el manejo inicial seguido de anticoagulantes orales. Esta terapia ha demostrado ser efectiva tanto en la disminución de la progresión del trombo como en las tasas de recurrencia de la TVP. El resultado final es una disminución global en su morbilidad y mortalidad.

El presente trabajo ofrece una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos 10 años con respecto a las potenciales ventajas del tratamiento a largo plazo con HBPM en pacientes con TEV. Con este propósito realizaron una búsqueda en Medline hasta Agosto de 2004. Los términos utilizados fueron: tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y heparinas de bajo peso molecular.

### **Estado actual del tratamiento y el rol de las HBPM en el tratamiento del TEV:**

Los anticoagulantes orales (ACO) representan la forma más extendida de tratamiento a largo plazo en los pacientes con TVP, sin embargo tienen un riesgo significativo de hemorragia mayor, hasta un 3-4% durante los 3 primeros meses de tratamiento. Hay un sub-grupo de pacientes con un mayor riesgo de sangrado y mayor riesgo de recurrencia del TEV como son los ancianos y los pacientes con cáncer activo. Por otro lado es conocido el hecho de que la lisis precoz del trombo en las TVP detiene en gran medida el desarrollo del síndrome posflebítico y disminuye la recurrencia de la TVP, por lo tanto es una seria desventaja de los ACO dado que poco contribuyen a la lisis del trombo aún más si se conoce que la lisis precoz en la arteria pulmonar puede disminuir la incidencia de hipertensión pulmonar.

Los autores proponen que el tratamiento a largo plazo con HBPM no es completamente nuevo, ya que se ha practicado durante años en categorías específicas de pacientes como son:

- Contraindicaciones para recibir ACO (embarazo).
- Complicaciones por administración previa de antagonistas de la vitamina K.
- Alto riesgo de sangrado.
- Pacientes que viven en áreas geográficamente remotas, sin posibilidad de realizar una monitorización adecuada de su tratamiento antitrombótico.

Por tanto los datos que nos han proporcionado estas series (Ej. Harenberg 1989, 1997; Monreal 1994, Palareti 1996) han hecho posible plantear la posibilidad de comparar la eficacia del tratamiento a largo plazo con ACO frente a las HBPM en la profilaxis secundaria de la TVP e incluyen en su búsqueda 10 estudios controlados (trials) randomizados y un meta-análisis (van der Heijden JF y cols. Cochrane Database Syst Rev 2000;[4]:CD002001).

Describe además que ellos han realizado un estudio comparativo similar de 6 meses de tratamiento utilizando tinzaparina sódica (Innohep®) frente al acenocumarol (Sintrom®) después del tratamiento inicial con heparina sódica, en el cual obtiene resultados similares que los descritos anteriormente, pero además subraya el hecho del beneficio de las HBPM en la lisis y remodelación del trombo en el seguimiento con ECO-doppler, con una mayor y

más rápida recanalización que en el grupo de ACO ((Eur J Vasc Endovasc Surg 2004; in press).

Por otra parte hace énfasis en el beneficio de cierto grupos especiales de pacientes como son las embarazadas en quienes actualmente el manejo del TEV se realiza con HBPM hasta el período de parto. Menciona que en niños, aunque existe poca experiencia con las HBPM, los resultados obtenidos en adultos y el hecho de que los ACO no son recomendables por su difícil monitorización en quienes no existen dosis adecuadamente establecidas, hacen que las HBPM sean cada vez más usadas ajustando la dosis para conseguir rangos plasmáticos de actividad anti Xa entre 0.5 y 1.0 U/ml. En los pacientes ancianos y con cáncer activo que representan un sub-grupo con una mayor recurrencia de TVP y mayor riesgo de sangrado con ACO, el uso de HBPM ha demostrado ser al menos tan efectivas como los ACO en el tratamiento de la TVP (Lee AY y cols. N Engl J Med 2003;349:146-153).

Antes de concluir añade la falta de estudios que recojan una comparación de costos en los pacientes tratados con TVP, ya que en los trabajos revisados, en aquellos que estimaron un análisis de costos se basaban en criterios no uniformes obteniendo resultados muy distintos, en tan sólo 3 estudios, todos a favor de las HBPM.

Para finalizar nos recuerda que las HBPM difieren entre sí tanto en su comportamiento bioquímico como en sus distintas características farmacodinámicas y farmacocinéticas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América (FDA) cada HBPM es considerada distinta, cuyos componentes no son intercambiables, por lo cual requieren de una demostración individual para cada indicación clínica específica. De manera que extrapolar resultados de forma uniforme con respecto a las HBPM no es lo apropiado y son necesarios estudios controlados comparativos entre las diferentes HBPM en el tratamiento del TEV.

1. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;110[suppl I]:I-10 a I-18.2. Masegosa A. Enfermedad tromboembólica venosa. En: Marinello Roura J, Gesto Castromil R, editores. *Patología venosa: guía de diagnóstico y tratamiento del capítulo español de flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular*. Madrid: Egraf, S.A.;2003. p 141-155.3. López-Beret Paloma, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martínez A, 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. Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-277.

## COMENTARIOS

Dr. José Román Escudero Rodríguez

Barrit y Jordan en 1960 publicaron en *The Lancet* un ensayo clínico en el cual se comparaban los resultados de pacientes con TVP tratados con heparina sódica frente a TVP sin heparinas, dicho ensayo tuvo que ser suspendido por la alta incidencia de embolismos pulmonares en el grupo sin heparina. Han pasado años desde que se promulgó el tratamiento HNF seguido de anticoagulantes orales como el tratamiento más efectivo para la TVP o el TEP (Hull RD. *N Engl J Med* 1982; 307:1676-1681). Inicialmente las HBPM reemplazaron a la HNF en la profilaxis del tromboembolismo venoso. En 1995 Lensing (*Arch Intern Med*. 1995;155:601-607) y en 1996 Siragusa (*Am J Med* 1996;100(3):269-277) en sendos meta-análisis sugerían ya la superioridad de las HBPM sobre la HNF en la profilaxis secundaria de la TVP con mejores características farmacodinámicas y de biodisponibilidad, además de menos efectos secundarios (trombocitopenia, osteoporosis, sangrado). Posteriormente con la introducción de las HBPM y la demostración en 1996 en 2 ensayos clínicos publicados por Levine i cols (*NEJM* 1996; 334: 677) y Koopman y cols. (*NEJM* 1996;334:682) demostrando igual eficacia con el tratamiento domiciliario de las HBPM frente a la heparina sódica intra-hospitalaria, se establece como tratamiento habitual en muchas instituciones siempre y cuando se contemplen una serie de requisitos:- Confirmación del diagnóstico con una prueba objetiva.- Aplicar unos criterios de

inclusión y exclusión protocolizados.- Consentimiento informado por parte del paciente.- Coordinación con unidades de atención domiciliaria o equipos de atención primaria que faciliten el control y seguimiento del paciente. Durante la última década se han realizado al menos 13 estudios prospectivos controlados randomizados (trials) comparando las HBPM frente a los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento a largo plazo; un meta-análisis de 7 de ellos (1379 pacientes) demostró que a los 3 meses de tratamiento del tromboembolismo venoso se asociaba con menor recurrencia de TEV (odds ratio 0.7; 95% CI, 0,4 a 1.1) y menor riesgo de sangrado mayor (odds ratio 0.4; 95% CI 0,2 a 0,1) que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (Kearon, Circulation. 2004;110[suppl I]:I-10 a I-18.)). En cuanto al efecto protector frente a la recurrencia y al síndrome post-trombótico por la lisis precoz del trombo, este hecho ya fue descrito por López-Beret y cols. (J Vasc Surg 2001;33:77-90) del Hospital Virgen de la Salud de Toledo, quienes estudiaron la evolución del trombo en 77 pacientes tratados por 3-6 meses con nadroparina durante un período de seguimiento hasta de 12 meses encontrando una mayor recanalización en los 3 segmentos evaluados: vena femoral común, vena poplítea y vena safena interna ( $p < .000$ ), con una mayor incompetencia de perforantes en el grupo de los ACO ( $p < .0289$ ). Las HBPM han reemplazado de forma extensa y exitosa a la HNF tanto en la profilaxis primaria como el tratamiento inicial del TEV. En cuanto al tratamiento a largo plazo actualmente están recomendadas en situaciones específicas como son:- Riesgo incrementado de hemorragia.- Complicaciones por uso previo de ACO.- Embarazo.- Otros casos en que están contraindicados los ACO. De los datos obtenidos podemos enunciar que las HBPM son al menos tan efectivos y seguros como los ACO en el tratamiento a largo plazo del TEV en la población general, incrementan la lisis del trombo y permiten una recanalización precoz de la TVP. La posibilidad de que las HBPM algún día reemplacen completamente a los ACO está aún en estudio. La inconveniencia causada por la inyección subcutánea no ha sido considerable para la mayoría de los pacientes especialmente con una sola administración diaria. A pesar de todas las ventajas que ofrecen las HBPM sobre los ACO, el desconocimiento de su costo sanitario global, la necesidad de inyecciones diarias y el riesgo de osteoporosis en el tratamiento a largo plazo hacen que en el momento actual no constituyan el tratamiento de elección para la profilaxis secundaria de la TVP en la población general sino sólo en los sub-grupos ya mencionados. Para establecer guías generales unificadas sobre el tratamiento del TEV con HBPM son necesarios nuevos estudios para definir sus indicaciones y contraindicaciones clínicas de una forma más precisa además de establecer el costo/beneficio real del tratamiento.