

10:00 h. Mesa 4

# Estrategias diagnósticas y terapéuticas en la trombosis venosa y ETEV

Moderador: A. Masegosa

Ponentes: P. Carreño, P. Domènech, V. Martín Paredero, M. Monreal

## Trascendencia de la TVP

A. Masegosa

Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

La Mesa Redonda que me han encargado moderar tiene como título "Estrategias Diagnósticas y Terapéuticas en la ETEV". Aparte de moderar la misma, presentar a los ponentes y dirigir la discusión posterior, me han encargado que realice una breve introducción de 5 minutos con el título "Trascendencia de la ETEV".

Más que de trascendencia, yo querría hablar de importancia. Una enfermedad es importante sobre todo en base a dos criterios: su frecuencia y su gravedad. Hay enfermedades que son frecuentes y no graves, como la insuficiencia venosa crónica, y por tanto son importantes. La patología aneurismática no es tan frecuente, pero tiene una potencial gravedad, por lo que también es importante. En la ETEV se combinan ambas circunstancias, su frecuencia y su potencial gravedad en cuanto a mortalidad y secuelas.

Además de la importancia intrínseca de una enfermedad, para los médicos la importancia también radica en nuestra capacidad de intervenir en la misma, conociendo sus mecanismos patogénicos y aplicando medidas profilácticas y terapéuticas adecuadas y eficaces. Sobre estos aspectos voy a realizar algunos breves comentarios antes de dar paso a los ponentes de la Mesa.

## Frecuencia de la ETEV

En cuanto a valores absolutos es significativo que en EEUU en el año 2004 hubo 2.000.000 de casos de TVP y 600.000 de EP, lo que da una idea de la magnitud del problema. Más apropiados son los valores relativos, que nos permiten conocer la incidencia de la enfermedad en una población. Recientemente Fowkes<sup>1</sup>, ha realizado un meta-análisis de los más significativos publicados entre 1966 y 2001 en MEDLINE, y entre 1950 y 2001 en EMBASE, y que hacen referencia a todos los pacientes diagnosticados en una población definida en un país desarrollado. Los criterios mínimos de calidad para incluir el estudio en la revisión fueron: que el diagnóstico de TVP estuviera confirmado por pruebas objetivas (Flebografía, Dúplex- scan) o estudios con una validación satisfactoria confirmando la seguridad de los diagnósticos; que se especificara el rango de edad; y que la incidencia se pudiera estimar en casos por 10000 habitantes año. La incidencia está entre de 5.0 y 9,5 casos por 10.000 habitantes y por año.

## Gravedad de la ETEV

La gravedad de la ETEV va a venir condicionada por tres hechos: su mortalidad, la tasa de recurrencia y la aparición de secuela postrombótica.

### Mortalidad

En los distintos estudios a largo plazo de pacientes tras un episodio inicial de ETEV se han evidenciado tasas de mortalidad significativa, bien derivadas de la propia enfermedad tromboembólica como de otras patologías.

Prandoni, *et al.*<sup>2</sup> objetivan una tasa de mortalidad del 30% tras 8 años de seguimiento, la mayoría de los casos durante el primer año (16,7%) y siendo la enfermedad neoplásica maligna la causa más frecuente. La tasa anual de mortalidad en los años posteriores era del 1,6%. Entre las causas de muerte destaca: cáncer (57%), accidente vasculocerebral (10%) y TEP (10%).

Beyth, *et al.*<sup>3</sup> en un seguimiento de 124 pacientes con episodio inicial de TVP durante 6-8 años, encuentran una tasa de mortalidad del 42%, con una incidencia acumulada del 17% en el primer año y del 39% a los 5 años. La mayoría de las muertes fueron atribuidas a cáncer (40%), enfermedad cardiopulmonar excluyendo TEP (30%), accidente vasculocerebral (8%) y TEP (4%).

En el estudio Zürich<sup>4</sup>, con un seguimiento de 12 años tras un episodio de TVP, en el que se incluyeron 58 pacientes de *bajo riesgo* (sin antecedente de ETEV, trombofilia, enfermedad cardiopulmonar y cáncer) la tasa de mortalidad al finalizar dicho estudio era del 14%.

En definitiva, la supervivencia a largo plazo tras un episodio de ETEV viene fundamentalmente determinada por la presencia de cáncer en el momento del evento trombótico o su aparición posterior y el desarrollo evolutivo de complicaciones cardiovasculares y TEP.

### Tasa de recurrencia

Tras tratamiento anticoagulante inicial y efectivo, el riesgo precoz de recurrencia (en los primeros 3 meses) está entre el 3-6%. En el estudio de Prandoni la tasa de recurrencia a 8 años se estima en el 30%.

### Síndrome postrombótico

La incidencia del SPT tras un episodio confirmado de TVP varía en las series publicadas entre un 20 y 100%. Esta variabilidad está en relación con los diferentes criterios clínicos a la hora de definir y cuantificar esta complicación tardía, pero su frecuencia real podríamos estimarla en alre-

dedor del 30% de los pacientes, y cuando aparece, en la mayor parte de las ocasiones lo hace en los dos primeros años después del episodio de la TVP.

### Medidas profilácticas y terapéuticas

En 1960 se publicó en *Lancet* un trabajo de Barrit y Jordan<sup>5</sup> en el que se comparaban los resultados de trombosis venosas tratadas con heparina, frente a trombosis venosas sin tratamiento heparínico. El ensayo tuvo que detenerse debido a la alta incidencia de embolismos pulmonares y muerte en el grupo sin heparina. Desde entonces sabemos que podemos intervenir de forma eficaz en la prevención de la mortalidad debida a embolismo pulmonar en ésta enfermedad. En los últimos años hemos asistido a mejoras en nuestras medidas terapéuticas, y probablemente a corto plazo veamos nuevos avances.

Probablemente la implicación mayor en la comunidad científica respecto a ésta enfermedad se haya visto en el aspecto de la profilaxis, no sólo en cuanto a su investigación, sino en cuanto a su implantación como rutina asistencial. El ejemplo más claro es la disminución espectacular de las cifras de prevalencia en cirugía ortopédica, que en los años 70 podía estar en torno al 50-60% y que en la actualidad puede estar en torno al 5-10%.

Por último, sabemos que la tasa de secuela posttrombótica puede ser disminuida con un tratamiento correcto, no sólo con anticoagulación

eficaz y el tiempo adecuado, sino también, con el uso de compresión elástica. Disponemos de un estudio randomizado prospectivo (Dutch study)<sup>6</sup>, en el que se incluyeron 194 pacientes con TVP proximal que fueron randomizados en 2 grupos (un grupo con uso de terapia compresiva y el otro sin el uso de la misma), con una duración del seguimiento para ambos grupos de 5 años. Desarrollaron SPT leve-moderado un 20% de los pacientes con terapia compresiva vs un 47% del grupo sin terapia compresiva y SPT severo un 11,5% vs 23,5%.

### Bibliografía

1. Fowkes FJL, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosis deep venous thrombosis in the general population: Systematic Review. *Eur J Endovasc Surgery* 2003;25:1-5
2. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta N, et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
3. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1031-7.
4. Franzcek UK, Schälch I, Jäger KA, et al. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich Study). *Circulation* 1996; 93: 74-9.
5. Barrit BW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
6. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349: 759-62.

## Tratamiento extrahospitalario de la trombosis venosa profunda: posibilidades y límites

P. Carreño, J. Marinello, J. Alos, J. López Palencia, B. Estadella  
Hospital de Mataró, CSdM

La posibilidad de tratar la Trombosis Venosa (TVP) de forma ambulatoria tiene su punto de origen en cambios sustanciales en su diagnóstico y tratamiento.

Desde la vertiente diagnóstica, la exploración hemodinámica (Eco-Doppler Modo B) ha sustituido en la práctica totalidad de los casos al estudio angiográfico, después de dos décadas de confirmar su sensibilidad y especificidad con respecto a la misma.

Desde la terapéutica, la Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) ha simplificado aspectos terapéuticos como la vía de administración, posología y controles, preceptivos con Heparina Sódica y que hacían ineludible el ingreso de los enfermos diagnosticados de TVP.

Los estudios clínicos de autores como Koopman, Levine y Boccalon en la década de los años noventa y los de Cairois y Marinello más recientemente en nuestro país, avalados por los metaanálisis de Leizorovicsz (1994); Lensing (1995) y de Cochrane Library (Van der Belt, 1999) son concluyentes en cuanto a la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la TVP mediante HBPM<sup>1-8</sup>.

En el año 2003, el Capítulo Español de Flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat publicó las conclusiones de una comisión de expertos sobre esta cuestión, y que por su vigencia, es la base de esta ponencia<sup>9</sup>.

La metodología de esta comisión se basó en plantearse para su posterior desarrollo las siguientes cuestiones:

- ¿Puede realizarse el tratamiento de la TVP de forma ambulatoria a la vista de los estudios clínicos disponibles en función de su nivel de evidencia?
- ¿A qué enfermos puede realizarse y a cuales no?
- ¿Cuál es la terapéutica adecuada?
- ¿Comporta ventajas? ¿De qué tipo?
- ¿Mejora la calidad de vida del enfermo?
- ¿Es eficiente para el sistema sanitario?

El análisis de la primera cuestión, que era fundamental para el planteamiento de las demás, y cuyo objetivo era establecer el binomio riesgo / beneficio del tratamiento extrahospitalario, concluyó, a la vista de las series analizadas, que éste no presentaba mayor morbi-mortalidad que el tratamiento hospitalario (Tabla 1).

La segunda cuestión tenía como finalidad establecer los criterios de inclusión y exclusión.

Éstos se clasificaron en tres apartados:

- Razones médicas.
- Situación familiar del enfermo y sus preferencias.
- Relacionados con la logística del enfermo y del equipo de Atención Primaria y Hospitalaria.

Las razones de tipo médico se exponen en la Tabla 2.

En cuanto a la situación personal y familiar del enfermo, se valoraron como criterios de exclusión para el tratamiento extrahospitalario las personas que viven solos (monoparentales); la incapacidad del enfermo y/o sus familiares para comprender y desarrollar las directrices del tratamiento y la preferencia del enfermo para ser ingresado.

Autor	Año	N	Opción de Tratamiento		Complicaciones Menores		Recurrencias		Mortalidad		TEP No Mortal	
			Hospit	Ambulat	Hospit	Ambulat	Hospit	Ambulat	Hospit	Ambulat	Hospit	Ambulat
MMV. Koopman, <i>et al.</i>	1996	400	50,5%	48,5%	7,6%	13,4%	8,6%	6,9%				
M. Levine, <i>et al.</i>	1996	500	50,6%	49,4%	2,3%	2,4%	6,7%	5,3%				
H. Boccalon, <i>et al.</i>	1998	204	50,5%	49,5%	8,7%	9,9%	1,9%	1%				
MA. Cairols, <i>et al.</i>	2002	187	55%	45%	3,8%	1,2%	0%	0%	0%	0%	0,9%	0%
J. Marinello, <i>et al.</i>	2004	122		100%		9%		0%		0%		0,8%

Tabla 1.

- Enfermedad de base grave concomitante con la TVP
- Riesgo de sangrado elevado
- Dolor que precise analgesia intravenosa
- Edad inferior a 18 años
- Insuficiencia renal (\*)
- Peso > 120 kgrs
- TVP con afectación arterial (Gregoir)
- Gestación
- Antecedente de TVP < a los 6 meses
- Medicación anticoagulante en las 24 - 48 horas previas
- Estados de trombofilia
- Trombocitopenia

\*Aclaramiento de creatinina en función de la edad

Tabla 2.

Criterios de exclusión para el tratamiento extrahospitalario de la TVP

Finalmente, se consideró que la falta de un equipo hospitalario de atención domiciliar o bien la falta de implicación de los profesionales de Atención Primaria en conjunción con una excesiva distancia del domicilio del enfermo con respecto al hospital, debían ser considerados criterios de exclusión.

En cuanto al tipo de HBPM a utilizar, la comisión concluyó que todas las disponibles en el mercado poseían, con leves diferencias, una similar efectividad y seguridad en el tratamiento de la TVP (Tabla 3).

En cuanto a las ventajas del tratamiento extrahospitalario de la TVP, los estudios publicados son concluyentes a las de índole económica y en menor medida en las referentes a la calidad de vida de los enfermos tratados.

En el citado estudio de Koopman *et al.*, la estancia media hospitalaria fue de 8,1 día en el grupo de enfermos tratados mediante ingreso hospitalario y de 2,7 días en el que fue tratado de forma extrahospitalaria; en el de Levine, *et al.* de 6,5 y 2,1 y en el de Boccalon de 9,5 y 1,4 respectivamente<sup>1-3</sup>.

Con posterioridad a su publicación inicial, este autor aportó datos del estudio multicéntrico "The Vascular Midi-Pyrenees Study" que incluye a 201 enfermos, de ellos 99 tratados de forma ambulatoria y 103 ingresados. La estancia media de estos últimos fue de 10 días, y considerado únicamente este periodo, la reducción de recursos no gastados fue del 56%<sup>10</sup>.

Como se ha mencionado, son limitados los estudios que analizan la calidad de vida en el tratamiento extrahospitalario de la TVP.

En el estudio de Koopman *et al.*, estos autores encuestaron al 80% de los enfermos incluidos al final del tratamiento, a las 12 y a las 24 semanas.

	Enoxiparina	Dalteparina	Tinzaparina	Nadroparina	Bemiparina
Relación anti-Xa/anti-lia	3,3 - 5,3 a 1	1,9 - 3,2 a 1	1,5 - 2,5 a 1	2,5 - 4 a 1	8 a 1
Peso molecular*	4.500	6000	6.500	4.300	3.600
Vida media**	2,7	2,1	1,5	2,5	4,5
Biodisponibilidad***	91	87	90		96
Pico de actividad anti-Xa**	3 a 5	3 a 4	4 a 6	3,5	2 a 3

\*Expresada en daltons; \*\*Expresada en horas; \*\*\*Expresada en %

Tabla 3.

Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de las HBPM.

(De: Documento de Consenso del Capítulo Español de Flebología de la SEACV sobre el tratamiento extrahospitalario de la trombosis venosa profunda)

Dos de los seis criterios analizados (actividad física y funcionalismo social) mostraron un baremo estadísticamente significativo con respecto al grupo tratado mediante ingreso hospitalario en la valoración inmediata posterior a la finalización del tratamiento<sup>1</sup>.

En el estudio de J. Marinello, *et al.* el 82% de los enfermos tratados se mostraron satisfechos con la opción del tratamiento ambulatorio<sup>5</sup>.

En el Servicio de Angiología y Cirugía Vasculardel Hospital de Mataró, y en el periodo marzo de 2000 a septiembre de 2005 se han diagnosticado 228 enfermos de TVP. De ellos, 191 (84%) han sido tratados ambulatoriamente. La estancia media hospitalaria ha sido de 1,8 días. No se ha registrado ningún caso de Tromboembolismo pulmonar clínicamente manifiesto y veintinueve enfermos (15,2%) realizaron algún tipo de consulta a su médico de Atención Primaria o al Servicio de Urgencias del hospital por episodios de sangrado menor y/o otros motivos relacionados con el tratamiento, que no precisaron su reingreso. La estancia media de los enfermos ingresados ha sido de 8,8 días, y por tanto en número de estancias hospitalarias no utilizadas en este periodo ha sido de 1.337 días.

## Bibliografía

- Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DPM, *et al.* Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.

3. Bocalon H. Treatment of deep venous thrombosis at home: evolution from ideas to medical practice. *Bull Acad Natl Med* 1998;182(1):101-15.
4. Cairols MA, Romera A, Marti X, Vila R, Paniagua J. Tratamiento ambulatorio de los pacientes con trombosis venosa de miembros inferiores. Práctica habitual en un hospital de referencia. *Angiología* 2002;54(5):380-9.
5. Marinello J, Bohórquez C, Cardona M, Carreño P, Fernández Moran MC *et al.* A prospective observational and multicentre study of the treatment of acute-phase venous thrombosis in the femoral-popliteal-tibial region in outpatients. En prensa.
6. Leizorovics A. A metaanalysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
7. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-7.
8. Van der Belt. *The Cochrane Library* 1999.
9. Comisión del Documento de Consenso sobre el Tratamiento Extrahospitalario de la Trombosis Venosa Profunda. Capítulo Español de Flebología de la SEACV. Barcelona: Glosa edic, 2003.
10. Bocalon H. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin. The Vascular Midi-Pyrenees Study. *Arch Intern Med* 2000;160:1769-73.

## Prevención y tratamiento farmacológico de la Trombosis Venosa Profunda: situación actual y perspectivas de futuro

P. Doménech Santasusana

Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

En el campo de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, y fundamentalmente en actuaciones de muy elevado riesgo trombótico como en cirugía ortopédica y cirugía oncológica, disponemos de un grupo de fármacos notablemente eficaces y suficientemente seguros como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), la warfarina y el fondaparinux. Tras la administración de HBPM o Warfarina durante 7-10 días, la incidencia de tromboembolismos venosos (TEV) sintomáticos a los tres meses de la intervención es de 2,5% en la prótesis total de cadera y de 1,4% en la de rodilla. El embolismo pulmonar (EP) fatal se sitúa alrededor del 0,05%. La incorporación de fondaparinux en la batería de fármacos a utilizar ha representado un avance notable por el mejor perfil de eficacia/seguridad que ha demostrado, con una reducción del 55% en la incidencia de TEV globales a día 11 y sin un coste hemorrágico relevante. Queda por ver si este beneficio se podrá traducir en una reducción en los eventos sintomáticos. Un aspecto crítico en el manejo de fondaparinux es su vida media de 17h, bastante mas larga a la de las HBPM (2h-4h). Siendo ello probablemente esencial para explicar su eficacia, implica cambios logísticos importantes respecto a las HBPM en la administración quirúrgica y en relación con la anestesia regional. A diferencia de HBPM y fondaparinux, la warfarina es de manejo complejo y precisa de control analítico. Es por ello que en Europa no se usa habitualmente en el campo de la profilaxis TEV a pesar de su vía de administración oral. La posible incorporación en el futuro de ximelagatran en la profilaxis corta en cirugía ortopédica ampliará la batería de drogas de administración oral para esta indicación, aunque el grado de protección TEV, administrado según el esquema del estudio METRO III (esquema con el que se va a aprobar la indicación), no es superior al obtenido con las HBPM.

En el tratamiento del TEV, heparina no fraccionada (HNF) y HBPM han demostrado también una eficacia y seguridad importantes. A los 3 meses, tras un tratamiento heparínico mínimo de 5 días seguido de anticoagulación con fármacos antivitaminas-k (AVK) para mantener un INR entre 2 y 3, la tasa de recurrencias TEV se sitúa entorno del 5%. La no-obtención de un nivel de anticoagulación correcto las primeras 24h va asociado a una tasa de recurrencias muy superior (cerca al 25%). Las HBPM han significado un gran avance, respecto de la HNF, por varios motivos. La ausencia de afinidad de las cadenas cortas de heparina por proteínas plasmáticas y célula endotelial va asociada a un sistema de eliminación lineal dosis-independiente por vía renal, y a un efecto previsible que permite obviar la necesidad de controles analíticos. La consecución de niveles plasmáticos rápidos tras la administración subcutánea y la vida media permiten su administración por esta vía cada 12 o 24 horas.

Varios estudios han demostrado una igual sinó mayor eficacia de las HBPM administradas subcutáneamente y sin controles analíticos frente a la HNF endovenosa en perfusión continua y con controles analíticos. Cabe resaltar además que la puesta en práctica, a nivel asistencial y fuera de estudios controlados, de la heparinización con HNF vía intravenosa con frecuencia dista mucho de aproximarse a los requisitos considerados imprescindibles (correcta heparinización en menos de 24 horas...).

Desde la publicación de los estudios de Levine y Koopman quedó claro que el tratamiento domiciliario de gran parte de las trombosis venosas profundas (TVP) podía realizarse sin asumir mayores riesgos y con igual eficacia que el tratamiento intrahospitalario con HNF intravenosa en perfusión continua.

La publicación reciente de los estudios MATISSE ha demostrado que la administración de fondaparinux a la dosis fija de 7.5 mg (sólo modificada ante pesos extremos (<50 kg o >100kg) por vía subcutánea cada 24 horas es tan segura y eficaz como enoxaparina ajustada a peso y cada 12 horas o como HNF iv en TVP y EP respectivamente.

La demora y la variabilidad en la obtención de niveles anticoagulantes eficaces con AVK han excluido estos últimos como a una alternativa de tratamiento inicial único (sin asociar a heparina). El ximelagatran administrado oralmente consigue de manera estable niveles efectivos y muy rápidos de melagatran (su metabolito activo) en sangre (Cmax 2h-3h). En el estudio THRIVE Treatment el ximelagatran a dosis de 36 mg/12h demuestra ser una alternativa a la HBPM como tratamiento único de administración oral en el tratamiento de la TVP con o sin EP. En este estudio la tasa de recurrencias TEV a los 6 meses en el grupo ximelagatran (administrado durante los 6 meses) a la dosis mencionada y sin controles analíticos, en el análisis intention-to-treat, es de 2,1% frente a 1,5% en el grupo de enoxaparina (1mg/kg/12h) seguido de AVK (INR 2-3).

Uno de los estudios más espectaculares en tratamiento de la ETV es el publicado en 1985 por Legerstedt y col. Estudiaba la necesidad de dar protección anticoagulante en la TVP más allá del periodo de heparinización inicial. Incluyó 51 pacientes con TVP distal. A 23 de los mismos les pasó a AVK durante un total de 3 meses, mientras que a los 28 restantes el tratamiento se limitó a la heparinización inicial. A los 3 meses la tasa de recurrencias en el grupo sin AVK fue de 29% mientras que no se detectó ninguna en el AVK. Al año y tras haber interrumpido 9 meses antes los AVK la tasa de recurrencias se situó en el 4% mientras que en el primer grupo ésta llegó a situarse en el 68%. Era evidente que una protección anticoagulante mínima de 3 meses era necesaria y que el beneficio de la misma no se limitaba al periodo de tratamiento sino que se mantenía hasta el año.

Los AVK son hasta la actualidad el tratamiento de elección en la prolongación de la anticoagulación, fundamentalmente gracias a la vía de administración oral. El grado de protección con un INR 2-3 es importante (2-5% pacientes-años de recurrencias). Pero ello va asociado a un coste en accidentes hemorrágicos importante (hemorragias mayores 1,5-2% pacientes-años, hemorragias leves 5-20% pacientes-años) y a la necesidad

de controles analíticos frecuentes. Las HBPM son una interesante alternativa puesto que no precisan de controles analíticos, ofrecen un grado de protección igual o superior a los AVK y son tanto o más seguras. La mayor parte de expertos consideran necesarias dosis de HBPM superiores a las de profilaxis primaria alta cuando se administran como profilaxis secundaria (50%-100% de la dosis indicada en la fase inicial). A pesar del riesgo de trombopenia por heparina inmune y de osteoporosis, son una buena alternativa para embarazadas, en pacientes con dificultad para realizar controles analíticos o para mantener niveles estables de anticoagulación con AVK, pacientes de elevado riesgo hemorrágico y pacientes con cáncer. En este último grupo de pacientes las HBPM han demostrado ser claramente más eficaces frente a los AVK en prevenir recurrencias, aunque no se ha evidenciado hasta la actualidad menor mortalidad.

Éste será un campo en donde otros fármacos como los derivados del pentasacárido de vida media larga podrán tener un papel. Sin embargo la alternativa más importante pasa por fármacos de administración oral como el ximelagatran. En el estudio THRIVE Treatment citado previamente éste producto demostró ser tan eficaz como enoxaparina/AVK tras 6 meses de tratamiento, pero con tendencia a presentar menos hemorragias mayores (1,3% vs 2,2%;  $p=0,07$ ). Sin embargo en este estudio se evidenció que en el grupo ximelagatran un 9,6% de los pacientes presentaron un aumento de las ALT mayor a 3x (frente a un 2% del grupo HBPM/AVK) con un pico medio a 84 días. Este problema, todavía de mecanismo

desconocido, ha bloqueado por el momento la indicación de tratamientos prolongados con este fármaco.

El aspecto menos resuelto a nivel terapéutico es la profilaxis prolongada tras los 6 primeros meses de tratamiento. Sabemos que a los 8 años de un primer evento TEV un 30% de los pacientes acaban presentando recurrencias y que no somos capaces de delimitar con más o menos precisión que pacientes van a recurrir. Varios estudios han evidenciado que prolongar la profilaxis farmacológica más allá de los primeros 6 meses limita la protección TEV al periodo de tratamiento. Al suspender el mismo la tasa de recurrencias se sitúa en el 5% -10% anual. Mantener el tratamiento con AVK a largo plazo en niveles de INR 2-3 reduce la tasa de recurrencias a 0,7% pacientes-años, con un coste en hemorragias mayores de 0,9% pacientes-años y de hemorragias globales de 3,7% pacientes años. Al coste en hemorragias debe añadirse la necesidad de practicar controles analíticos periódicos. Reducir el INR a 1,5-2 probablemente reduce el riesgo hemorrágico pero es algo menos eficaz (recurrencias 1,9% - 2,6% pacientes-años). En el estudio THRIVE III ximelagatran, a dosis de 24mg cada 12h, evidenció ser una alternativa interesante como profilaxis a partir de los primeros 6 meses de tratamiento convencional. A los 18 meses redujo el riesgo acumulado de recurrencias de un 12,6% (grupo placebo) a un 2,8%. La tasa de hemorragias mayores fue de 1% en ambos grupos. De nuevo el problema limitante está en la hepatotoxicidad. El 6,4% de los pacientes del grupo ximelagatran presentó un aumento superior a x3 de las ALT frente a un 1,2% del grupo placebo.

## Tromboembolismo pulmonar: despistaje en la TVP

**M. Monreal**

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona. Barcelona

La embolia pulmonar (EP) es la complicación más frecuente y grave en la fase aguda de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP). Su prevención es lo que justifica que estos pacientes reciban tratamiento anticoagulante. Pero diversos estudios han demostrado que entre una tercera parte y la mitad de los pacientes que se presentan con síntomas clínicos de TVP en extremidades inferiores tienen también una EP asintomática. La duda radica en la utilidad o no de poner en evidencia la presencia de una EP asintomática en los pacientes con TVP.

En principio, la práctica sistemática de una prueba de imagen (gammagrafía pulmonar, TAC helicoidal u otras) a los pacientes con TVP estaría justifi-

cada únicamente si la demostración de una EP asintomática redundara en un cambio en el enfoque terapéutico. Pero en la literatura no existe ningún estudio randomizado en el que se demuestre que los pacientes con TVP y EP asintomática deban tratarse de manera distinta a los pacientes con TVP y sin signos de EP.

Lo que sí existe en la literatura son estudios que demuestran que los pacientes con TVP y EP asintomática tienen una evolución clínica distinta (y peor) que la de los pacientes con TVP sin EP. Concretamente, la frecuencia de recidivas de EP durante la fase aguda es mayor. Además, el disponer de una prueba de imagen basal nos permite identificar mejor los síntomas respiratorios que puedan aparecer una vez el paciente está recibiendo ya tratamiento anticoagulante. Así, no todos los pacientes con TVP que desarrollan disnea o dolor torácico durante el tratamiento lo hacen necesariamente por la aparición de una EP.

A partir de estos estudios, la decisión sobre la utilidad del despistaje de EP en los pacientes con TVP en la práctica clínica depende ya de criterios subjetivos.