

# Prevención de las recidivas de las trombosis venosas profundas de los miembros inferiores, con heparina cálcica a dosis lentamente decrecientes\*

S. Bilancini - M. Lucchi

Centro Studi Malattie Vascolari «J. F. Merlen»  
Frosinone (Italia)

## RESUMEN

La terapéutica de la fase aguda de la trombosis venosa profunda está hoy día bien codificada y se basa en la administración de heparina sódica intravenosa continua o heparina cálcica por vía subcutánea, a dosis capaces de llevar el PTT a 1,5-2,5 veces lo normal durante un promedio de 15 días.

La prevención de la recidiva trombótica a medio-corto plazo está por común confiada a los anticoagulantes orales.

Tal método es sin duda eficaz, pero obliga de modo notable a médico y enfermo y presenta no pocos riesgos y numerosas contraindicaciones.

Para evitar estos inconvenientes hemos querido comprobar si una terapéutica con heparina cálcica subcutánea a dosis lentamente decrecientes, sin controles continuados seguidos del PTT, podía ser eficaz en la prevención secundaria de la trombosis venosa profunda.

Los 85 pacientes que han terminado el estudio no han sufrido episodios de trombosis venosa profunda 12 meses después de haber terminado el tratamiento heparínico a dosis decrecientes.

Sólo una mujer, portadora de I.U.D., ha sufrido una complicación hemorrágica, que únicamente ha necesitado una reducción de la posología heparínica.

Numerosas, aunque de ninguna importancia a los fines prácticos, han sido las equimosis en los puntos de inyección; equimosis que a nuestro parecer está ligadas al hecho de que la administración de la heparina la han efectuado el propio paciente o sus familiares, poco experimentados.

El estudio ha demostrado, pues, la eficacia y la buena tolerancia de la terapéutica con heparina cálcica a dosis decrecientes de modo lento en la prevención de las recidivas a corto-medio plazo de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores.

## SUMMARY

Subcutaneous calcic heparin in decreasing doses and without continued controls of PTT has been assayed to avoid venous thrombosis relapse in 85 patients. In the following 12 months it hasn't been produced any relapse. It has been only one hemorrhagic complication, without consequences.

## Introducción

La terapéutica heparínica de las trombosis venosas profundas está hoy día bien codificada y recientes estudios han demostrado cómo la administración subcutánea de heparina cálcica es preferible, o cuando menos equivalente, a la aplicación de heparina sódica por infusión intravenosa continua.

No obstante, todavía existe el problema de la prevención de la recidiva trombótica al poco tiempo de la suspensión del tratamiento heparínico a plena dosis.

El estudio de Hill (4) ha puesto en evidencia cómo una falta o inadecuada profilaxis de la retrombosis determina una incidencia de recidivas del orden del 50%. Entre los métodos inadecuados de profilaxis se señala la administración de heparina cálcica a bajas dosis (5.000 U cada 12 horas por vía subcutánea), lo que no reduce de modo eficaz el número de retrombosis (4).

Numerosos autores (2, 4, 6, 8, 9, 10) han propuesto imbricar al tratamiento heparínico, en sus últimos tres días de tratamiento, anticoagulantes orales a dosis capaces de reducir la actividad protrombínica al 18-30%, continuando tal tratamiento al menos durante 6 meses.

Este protocolo terapéutico, hoy día aceptado por todos, ha entra-

\* Traducido del original en italiano por la Redacción.

do de forma estable en la práctica clínica cotidiana, no obstante no parece de inconvenientes para el paciente y para el propio médico.

En primer lugar, el «range» terapéutico está muy restringido e, incluso manteniéndolo sometido a los periódicos controles de actividad protrombínica, las complicaciones hemorrágicas no son raras y quizá gravadas por un pronóstico infausto (2).

En segundo lugar, las conocidas interacciones peligrosas entre anticoagulantes orales y numerosos fármacos de común empleo (7) obligan al médico a restringir de modo notable el propio armamento terapéutico en tales sujetos y les impone a éstos la obligación de consultar a aquél antes de tomar cualquier medicamento, sobre todo de los dispensados (al menos en Italia) sin receta médica.

En tercer lugar, los anticoagulantes orales atraviesan la barrera hemato-placentaria, por lo que no son utilizables durante el embarazo por el riesgo hemorrágico a nivel fetal y por su teratogenicidad (2, 3, 9). Incluso durante la lactancia las antivitaminas K deben proscribirse ya que pasan a la leche materna, con obvias consecuencias hemorrágicas para el neonato (2, 3, 9).

En cuarto lugar, en caso de hemorragia, el antídoto natural de los anticoagulantes orales, la vitamina K administrada por vía parenteral (2), tiene una latencia de acción de 2 a 3 horas y, por tanto, si no se tiene a disposición plasma fresco rico de factores vitamina K-dependientes para suministrar al paciente, nos podemos encontrar en una situación que cabe definir eufemísticamente como «muy embarazosa».

Por último, aunque no el último en importancia, el hecho de que el paciente sometido a anticoagulantes orales no puede tomar libremente alcohol por su conocida in-

teracción peligrosa con tales fármacos. Este hecho no es bien aceptado por nuestro pueblo, que tiene en el vino un alimento tradicional tan importante como para que no sea considerado simplemente sustitutivo.

En nuestra experiencia, los anticoagulantes orales han demostrado ser un medio profiláctico en el cual la relación riesgo-beneficio se ha revelado no proponible. En efecto, en 11 pacientes sometidos a tal tratamiento hemos tenido 8 casos de hematuria y un caso de hematemesis con una incidencia igual al 72,7%, y también porque a menudo los pacientes olvidan el estrecho control del médico, no siguiendo los debidos controles de la actividad protrombínica a la vez que toman fármacos o cantidades de alcohol peligrosas.

Hemos querido, pues, comprobar si una terapéutica heparínica suave, efectuada con heparina cálcica por vía subcutánea a dosis lentamente decrecientes tal como para no necesitar de periódicos controles del Tiempo de Tromboplastina Parciales (PTT), podía ser eficaz para prevenir la recidiva trombótica y si tal protocolo terapéutico sería bien aceptado por el paciente.

La heparina, dada su falta de interacciones farmacológicas peligrosas (2), por la posibilidad de ser neutralizada con rapidez con el sulfato de protamina (2) y por su seguridad en el embarazo y en la lactancia (2, 3), nos ha parecido conceptualmente el fármaco ideal para una terapéutica a medio-largo plazo.

## Pacientes y métodos

Nuestro estudio se inició en enero 1981 y terminó en noviembre 1987. Se han reclutado 89 pacientes afectados de Trombosis Venosa Profunda de los miembros inferiores. El diagnóstico de admisión se ha efectuado a base de criterios clí-

nicos (1, 5) y de la comprobación instrumental con Ultrasonografía Doppler Continuous Wave.

Los pacientes en los que no existía correspondencia entre la clínica y el examen Doppler no han sido admitidos en el estudio (pero han sido tratados de igual modo con el mismo protocolo si estábamos convencidos de que se hallaban afectados de Trombosis Venosa Profunda).

Todos los pacientes han sido tratados con heparina cálcica a la dosis de 250 U/kg, subcutánea en el abdomen, cada 12 horas, modificando en caso necesario la dosis a fin de conseguir un valor de PTT comprobado a las 6 horas de la administración por la mañana de 1,5-2,5 veces el valor máximo normal.

Todos los pacientes han sido tratados a domicilio y volvían a nuestro Centro para visitas de control semanales en el primer mes, mensuales en los primeros seis meses, bimestrales en los segundos seis meses, trimestrales en los años sucesivos.

La dosis plena de heparina cálcica se mantenía durante 15 días, considerando día uno el primer día en que el PTT alcanzaba el «range» terapéutico.

Tras este período la dosis se reducía de 2.500 U en la administración matutina y 2.500 U en la de la tarde, para un total de 5.000 U, manteniendo la dosis así obtenida durante 15 días en las trombosis venosas poplíteas o de la pierna y durante 30 días en las de ilíaca o femorales. Desde este momento ya no se efectuaban determinaciones del PTT. Las ulteriores reducciones de la posología calcaban las precedentes por lo que se llegaba a una dosificación de 5.000 U cada 12 horas tras cerca de tres meses para las trombosis poplíteas o de la pierna y de seis meses para las ilíacas o femorales.

Tal dosis se proseguía durante tres semanas, luego reducida a 5.000 U por la tarde durante siete días y después suspendida. En consecuencia, considerando los pacientes que iniciaban su dosis más elevada y aquellos que requerían, por su peso, una dosis inicial más amplia, la duración del tratamiento era de 3-4 meses para las trombosis distales y de 6-7 meses para las proximales.

El «follow-up» de todos los pacientes se ha basado en su anamnesis, examen clínico y examen Doppler, para evidenciar eventuales retrombosis clínicamente silenciosas.

A todos los pacientes se les ha aplicado un vendaje elastocompresivo en el miembro enfermo al inicio del tratamiento, con venda adhesiva Baselpast, vendaje que se suprimía a los 15 días, renovándolo eventualmente durante otros 15 días y luego sustituido por una media elástica corta, de compresión igual a 40 mmHg a nivel del tobillo, de diferente longitud según la trombosis haya sido poplítea o de pierna o ilíaca o femoral. Esta contención se mantenía «sine die».

Todos los pacientes han sido invitados a deambular de forma activa tras la primera dosis de heparina cálcica, excepto los que estaban afectados de trombosis ilíaca en los cuales se esperó al segundo día de permanencia del PTT en el «range» terapéutico.

La administración de heparina cálcica se ha efectuado en todos los casos por el propio paciente o por un familiar a quien se le ha enseñado por nosotros la técnica de la inyección.

En todos los casos se ha efectuado una protección gástrica con 300 mg de Ranetidina en dosis única por la tarde durante todo el tiempo del tratamiento heparínico.

## Resultados

Los 89 pacientes presentaban: 61 trombosis venosa poplítea o de la pierna, 28 trombosis venosa ilíaca o femoral.

Para la incidencia de la retrombosis se ha considerado un «follow-up» de 12 meses del cese de la heparinoterapia.

Todos los pacientes han llevado a término el tratamiento prescrito.

Han sido excluidos de la estadística 4 pacientes (3 trombosis de la pierna y uno ilíaca) por haberlos perdido de vista.

Los 85 que han terminado el estudio no han presentado en su «follow-up» episodio alguno de trombosis venosa profunda revelable clínicamente o por Doppler continuous Wave.

## Tolerancia

Todos los pacientes han terminado el tratamiento.

En 78 (91,76%) hemos observado equimosis en el punto de inyección. De ellos, 5 (6,41%) han presentado signos de flogosis cutánea alrededor de las equimosis de mayor dimensión, que regresó con rapidez con pomada a base de Beta-metasone. Las dimensiones de las equimosis variaban desde un mínimo de un centímetro a un máximo de 8 cm.

Hay que decir que la máxima incidencia de equimosis se observaba durante el período de heparinización plena y que luego disminuía con la disminución de la dosis empleada hasta ser irrelevante cuando la posología descendía a 5.000 U cada 12 horas.

En una mujer con I.U.D. existió una leve metrorragia, que sólo precisó de una reducción de la dosis de heparina. Otros 2 pacientes presentaron discreta alopecia, que desapareció a los pocos meses de terminado el tratamiento.

## Comentarios

Según nuestro estudio encaminado a la administración a largo plazo de heparina cálcica por vía subcutánea, a dosis lentamente decrecientes, la ha revelado capaz de prevenir la recidiva trombótica a corto-medio plazo tanto en la trombosis venosa distal como en la proximal.

Ningún paciente ha interrumpido por su voluntad el tratamiento, lo que demuestra una buena colaboración para este protocolo que, es cierto, obliga al paciente a una administración parenteral repetida, pero que también es cierto que le evita controles frecuentes de laboratorio, le permite tomar tranquilamente eventuales otros fármacos y, cosa no menos importante, mantener los propios hábitos de alimentación.

La desdeñable incidencia de complicaciones hemorrágicas (1,12%) va ligada, a nuestro criterio, además de la falta de interacciones farmacológicas peligrosas de la heparina, al hecho de que en la mayor parte del período de tratamiento el paciente practica una dosis de heparina que no es plenamente anticoagulante y que, por ello, no precisa de controles de Laboratorio.

Otro valor de este protocolo es la posibilidad de ser aplicado a mujeres embarazadas y lactantes, donde los anticoagulantes orales están contraindicados.

Los efectos no deseados quedan limitados en la práctica a la formación de equimosis, que por otra parte nunca ha obligado a la suspensión del tratamiento. La alta incidencia de tal problema en nuestra casuística va ligada, de modo verosímil, al hecho de que los pacientes se inyectaban ellos mismos o lo eran por sus familiares que, aunque instruidos por nosotros, carecían de la experiencia y la compe-

tencia de enfermeros especializados.

El estudio de **Walker** (10), efectuado en ambiente hospitalario, demostraba en efecto que las equimosis eran mucho más raras (54%), pero hay que considerar que nuestro protocolo prevé una administración que dura incluso más de seis meses, por lo que la posibilidad de equimosis en el lugar de inyección es sin duda mayor que en protocolos de dos semanas, como el de **Walker**.

### Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que la administración de heparina cálcica por vía subcutánea a dosis lentamente decrecientes, por su eficacia, su tolerancia y su manejabilidad, puede ser considerada como una válida alternativa al tradicional tratamiento con anticoagulantes orales en la prevención de la recidiva a corto-medio plazo de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores.

En cuanto se refiere a la colaboración, no hemos tenido dificultad en hacer comprender al paciente

que si un diabético está obligado a darse de 2 a 5 inyecciones de Insulina al día durante toda la vida, dos dosis subcutáneas cotidianas durante 3-6 meses pueden ser tolerables sin excesivos problemas psicológicos.

### BIBLIOGRAFIA

1. BILANCINI, S.; LUCCHI, M.: La diagnosi clinica delle trombosi venose degli arti inferiori. «Il Policlinico», sezione pratica; 93: 527, 1986.
2. DURUBLE, M.: Les Anticoagulants. «Phlébologie», 39: 391, 1986.
3. HIRSH, J.; CADE, J.; GALLUS, A. S.: Anticoagulants in pregnancy: a review of indications and complications. «Am. Heart J.», 83: 301, 1972.
4. HULL, R.; DELMORE, T.; GENTON, E.; HIRSH, J.; GENT, M.; SACKETT, D.; MC LOUGHLIN, D.; ARMSTRONG P.: Warfarin Sodium versus low dose Heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. «N. Engl. J. Med.», 301: 855, 1979.
5. MARTORELL, A.: «Orientación para el Diagnóstico de las Enfermedades Vasculares Periféricas». Salvat Editores, S. A., Barcelona, 1976.

6. NICOLAIDES, A. N.; ALMAZAN, A.: Tratamiento de la trombosis venosa profunda. «Angiología», 37: 72, 1986.
7. PERUZZI, P.; PENGIO, V.; SCHIVAZZAPPA, L.; DALLA VOLTA, S.: Il medico pratico e la prescrizione di farmaci a pazienti in trattamento con anticoagulanti orali. «Basi Razionali della Terapia», 17: 49-52, 1987.
8. SAMAMA, M.; HODARA, M.: Traitement médical des thromboses veineuses récentes des membres inférieurs par l'heparine et les antivitamines K. In OLIVIER, C.; MERLEN, J. F.; «Précis des Maladies des Vaisseaux», Masson Edit., París, pag. 309, 1983.
9. TROPEANO, P. F.; CUPPINI, S.; DI GIACOMO, C.; SCATIGNA, N.; PRANDONI, P.: Il trattamento anticoagulante: Eparina ed anticoagulanti orali. «Basi Razionali della Terapia», 18: 803, 1987.
10. WALKER, M. G.; SHAW, J. W.; THOMSON, G. J. L.; CUMMING, J. G. R.; LEA THOMAS, M.: Calcioeparina per via sottocutanea e sodioeparina per via endovenosa nel trattamento delle trombosi venose profonde in atto negli arti inferiori: uno studio randomizzato, prospettico, multicentrico. «British Med. Journ.» Edic. Italiana, 7: 242, 1987.