

# Nuevas estrategias en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa



Ramón Lecumberri, Jesús Feliu y Eduardo Rocha

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

En el tratamiento de la tromboembolia venosa se distinguen una etapa inicial de tratamiento de la fase aguda y otra posterior de prevención secundaria, dirigida a evitar la recurrencia trombótica. Clásicamente esta prevención secundaria se ha realizado mediante el empleo de anticoagulantes orales. Sin embargo, diversos aspectos del tratamiento anticoagulante oral, como la duración o la intensidad, son motivo de debate. La duración apropiada de dicho tratamiento varía según el riesgo de recurrencia y de complicaciones hemorrágicas de cada paciente. En cuanto a su intensidad, las dosis convencionales parecen ser más eficaces e igual de seguras que dosis reducidas. Por otra parte, las heparinas de bajo peso molecular se presentan como una alternativa para la profilaxis secundaria de la tromboembolia venosa y son el tratamiento de elección en pacientes con cáncer o en embarazadas. Posiblemente, nuevos fármacos antitrombóticos como el idraparinux o el ximelagatran sean una alternativa en un futuro próximo.

**Palabras clave:** Tromboembolia venosa. Profilaxis secundaria. Anticoagulantes orales. Heparina de bajo peso molecular.

New strategies in the secondary prevention of relapsing venous thromboembolism

Treatment of venous thromboembolism includes an acute phase treatment, followed by a secondary prophylaxis period. Oral anticoagulants have been the usual treatment for secondary prophylaxis of VTE. However, some issues regarding oral anticoagulant treatment (OAT), such as length or intensity are controversial. The appropriate duration of OAT depends on the individual risk of both, thrombotic recurrence and hemorrhagic complications. Recent studies suggest that full-dose OAT is more effective and as safe as low-dose OAT. On the other hand, low-molecular-weight heparins are an alternative for the secondary prophylaxis of VTE, being the treatment of choice in patients with cancer or during pregnancy. Probably, new antithrombotic drugs such as idraparinux or ximelagatran, will be considered as another therapeutic alternative in a near future.

**Key words:** Venous thromboembolism. Secondary prophylaxis. Oral anticoagulants. Low-molecular-weight heparin.

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) son 2 manifestaciones de una misma enfermedad, denominada tromboembolia venosa (TEV), que pueden aparecer aislada o conjuntamente. Ambas son dos trastornos frecuentes que afectan tanto a sujetos aparentemente sanos como a pacientes con diversos procesos médicos o quirúrgicos. La TEV tiene una incidencia muy elevada y constituye un proceso grave por sus complicaciones tanto inmediatas como tardías, que pueden causar la muerte o secuelas graves. Según el Consenso Europeo sobre Tromboembolia Venosa, la incidencia de TVP en la población general es de 160 y la de EP, de 60 casos/100.000 habitantes/año. En España se calcula que debe de haber 75.000 casos de TVP y 25.000 de EP cada año.

El tratamiento tiene 2 etapas bien diferenciadas: una inicial de tratamiento de la fase aguda, cuyo objetivo principal es la prevención de la extensión del trombo y la aparición de la embolia, y una segunda fase de profilaxis o prevención secundaria, cuya misión principal es evitar la aparición de episodios recurrentes de TEV<sup>1,2</sup>.

Pese al tratamiento, la tasa de mortalidad por EP sigue siendo muy alta, ya que a los 3 meses es del 20-30%, y el 75% de estas muertes se producen durante el ingreso hospitalario inicial. Además, la incidencia de recidiva a largo plazo es también muy elevada, del 15-20% a los 2 años, del 20-25% a los 5 años y del 30-35% tras 10 años de seguimiento, lo que obliga a considerar la TEV como un proceso crónico en una buena parte de los casos.

En la actualidad la fase inicial del tratamiento se realiza administrando un preparado de heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 5-10 días<sup>1,2</sup>. Este tratamiento inicial se continúa con la administración de tratamiento anticoagulante a largo plazo para evitar el riesgo de recidiva, ya que estudios antiguos pusieron de manifiesto que la administración de una profilaxis secundaria demasiado corta o de escasa intensidad provocaba una incidencia elevada de episodios recidivantes de TEV, así como para disminuir la mortalidad. Habitualmente el tratamiento a largo plazo se mantiene durante un período de 3 meses.

Hasta ahora este tratamiento a largo plazo se ha venido realizando con anticoagulantes orales (TAO), cuya administración se inicia prácticamente de manera simultánea con el tratamiento inicial de la fase aguda con heparina no fraccionada (HNF) o HBPM<sup>1,2</sup>.

El uso de TAO en la prevención secundaria de la TEV no impide el riesgo de recurrencia, que aparece cuando la anticoagulación es insuficiente o en pacientes con riesgo muy elevado, por presentar cáncer, trombofilia congénita o adquirida, TEV de origen idiopático o factores permanentes de riesgo de TEV. Al mismo tiempo, el TAO tiene un riesgo considerable de provocar complicaciones hemorrágicas, en algunos casos fatales, que suelen estar en relación con la edad, anticoagulación supratrapéutica, factores genéticos (polimorfismos del citocromo CYP450 y de los factores VII y IX) y cáncer.

Todo ello ha llevado a la búsqueda de alternativas al TAO clásico. En este sentido, vamos a revisar en este trabajo 4 posibles opciones: modificar la duración de la prevención secundaria con tratamiento anticoagulante, disminuir la dosis del TAO, realizar la prevención secundaria con HBPM y, por último, emplear los nuevos fármacos antitrombóticos que están en fase inicial de desarrollo.

## Duración de la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa

La duración del tratamiento anticoagulante depende en cada caso del balance entre el riesgo de recurrencia de TEV y el de complicaciones hemorrágicas, pero este balance varía en función de una serie de circunstancias y ha sido y sigue siendo en la actualidad motivo de controversia y objeto de evaluación en diversos ensayos clínicos. Clásicamente se

Correspondencia: Dr. E. Rocha.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra.  
Avenida de Pío XII, 30. 31008 Pamplona. Navarra. España.  
Correo electrónico: erocha@unav.es

Recibido el 23-5-2005; aceptado para su publicación el 8-6-2005.

ha recomendado mantener el tratamiento anticoagulante durante 3 meses basándose en los resultados de un análisis retrospectivo según el cual, en ausencia de tratamiento anticoagulante, el riesgo de recurrencia era elevado hasta 12 semanas después del episodio inicial<sup>3</sup>.

Hay una serie de estudios publicados en las décadas de los años setenta y ochenta, en series cortas de pacientes, en los que sólo se valoraba la recurrencia de TEV comparando períodos cortos de anticoagulación (3-12 semanas) con fases más largas de tratamiento anticoagulante (6-24 semanas), con resultados dispares.

Ha sido en los últimos años cuando se ha realizado una serie de estudios prospectivos dirigidos específicamente a evaluar la eficacia del tratamiento anticoagulante en relación con su duración (tabla 1). El primero es un ensayo británico<sup>4</sup> en el que los pacientes con TEV fueron aleatorizados para ser anticoagulados durante 4 o 12 semanas. La tasa de recurrencia de TEV era 2 veces mayor en el grupo tratado durante 4 semanas. Además, era también más alta en los pacientes que no presentaban un factor de riesgo de TEV identificable que en los que tenían un factor de riesgo transitorio bien definido. Un hecho similar se detectó en otro estudio, en el que pacientes con TVP recibían tratamiento anticoagulante durante 3 meses y, mientras que aquellos con un factor de riesgo transitorio presentaron poca incidencia de recurrencia, los que tenían TVP idiopática alcanzaron casi el 25% de TEV recurrente durante un período de seguimiento de 2 años<sup>5</sup>.

Schulman et al<sup>6</sup> publicaron los resultados de un estudio prospectivo en pacientes que habían presentado un primer episodio de TEV que fueron aleatorizados a recibir TAO durante 6 semanas o 6 meses. La incidencia de episodios recurrentes de TEV durante los primeros 6 meses era significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con la pauta de larga duración. Sin embargo, entre los meses 7 y 24 la incidencia se mantenía en valores similares en ambos grupos. La tasa de recurrencia era mucho mayor en el subgrupo de pacientes con un factor de riesgo permanente o trombosis idiopática, independientemente de la duración del tratamiento.

Levine et al<sup>7</sup> aleatorizaron a pacientes con un primer o segundo episodio de TEV para recibir TAO durante 4 o 12 semanas, con una tasa de recurrencia significativamente menor en el grupo tratado durante 12 semanas.

Kearon et al<sup>8</sup> incluyeron, en un estudio prospectivo, a pacientes con un primer episodio de TEV de origen idiopático que eran aleatorizados a recibir TAO durante 3 o 24 meses. El ensayo se interrumpió al realizarse un análisis intermedio tras 10 meses de seguimiento, cuando se había incluido a 162 pacientes, y comprobar que la incidencia de recurrencia de TEV era mucho más elevada en el grupo tratado sólo 3 meses.

El estudio de Agnelli et al<sup>9</sup>, que incluyó a pacientes con TVP idiopática que recibían TAO durante 3 o 12 meses, tuvo que interrumpirse, en un análisis intermedio, cuando se había

incluido a 267 pacientes, porque la incidencia de episodios recurrentes de TEV era significativamente mayor en el grupo tratado sólo durante 3 meses. El período de seguimiento de los pacientes fue de 2 años y, a diferencia de lo ocurrido en el estudio de Schulman et al<sup>6</sup>, al final del segundo año la tasa de recurrencia era casi similar en ambos grupos (el 11,8 frente al 14,4%) y la suma de episodios de recurrencia y de complicaciones hemorrágicas mayores era del 20% en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad o en las complicaciones hemorrágicas en ninguno de estos trabajos.

En todos los ensayos realizados en pacientes con un primer episodio de TEV se ha demostrado que la incidencia de recidiva era significativamente menor cuando se administraba tratamiento anticoagulante durante períodos largos, salvo en el estudio DOTAVK<sup>10</sup>, en el que ambos regímenes de tratamiento tenían una eficacia similar.

En cuanto a los enfermos con TEV recurrente, Schulman et al<sup>11</sup> compararon la administración de TAO durante 6 meses o de manera indefinida, con un período de seguimiento medio de 3,9 años. La tasa de recurrencia era significativamente menor entre los que recibieron tratamiento indefinido, mientras que la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores era superior en este grupo, pero sin diferencias significativas. Un metaanálisis reciente<sup>12</sup> ha demostrado que tras un primer episodio de TEV la prolongación del tratamiento anticoagulante durante períodos largos permite una reducción significativa de la incidencia de recurrencia sin aumentar las complicaciones hemorrágicas.

Sin embargo, también se ha demostrado que en los 6-12 meses después de retirar el tratamiento anticoagulante se produce un fenómeno de rebote, con un aumento claro de la incidencia de TEV recurrente<sup>9,13,14</sup>. Este fenómeno se ha observado tras la administración de tratamiento anticoagulante durante 6-24 meses<sup>6-9,14</sup>, de lo que se deduce que prolongar el tratamiento simplemente retrasa la recurrencia de la TEV hasta que el tratamiento se ha interrumpido, pero que no reduce el riesgo de recurrencia<sup>15</sup>. Esto ha llevado a pensar que la prolongación del tratamiento durante más de 6-12 meses no disminuye el riesgo residual de recurrencia de la TEV y aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo tras 2 años de tratamiento, por lo que la duración prolongada debe reservarse para pacientes con un riesgo muy elevado de recurrencia.

Hay un único estudio<sup>16</sup> que ha comparado el empleo de TAO en pacientes con un primer episodio de TEV asociado a factores de riesgo transitorios. En él se incluyó a 165 pacientes que recibieron TAO durante un mes y a los que luego se aleatorizó a recibir TAO o placebo durante 2 meses más. La tasa de recurrencia fue del 6% en los tratados con TAO durante un mes frente al 3,7% en los tratados durante 3 meses. Tras la detención del tratamiento, la incidencia de

TABLA 1

**Duración del tratamiento anticoagulante oral (TAO) en la tromboembolia venosa**

Autores	Episodio tromboembólico	Duración TAO en meses (corto frente a largo)	N.º de pacientes	Recurrencia [n/N (%)]			Hemorragias mayores [n/N (%)]		
				Corta duración	Larga duración	p	Corta duración	Larga duración	p
Research Committee BTC <sup>4</sup> , 1992	Cualquiera	1 frente a 3	712	28/358 (8)	14/354 (4)	0,04	5/358 (1)	4/354 (1)	NS
Schulman et al <sup>6</sup> , 1995	Primero	1,5 frente a 6	897	80/443 (18)	43/454 (9)	< 0,001	1/443 (0,2)	5/454 (1)	NS
Levine et al <sup>7</sup> , 1995	< 3	1 frente a 3	207	12/104 (12)	7/103 (7)	0,03	0/104 (0)	1/103 (1)	NS
Kearon et al <sup>8</sup> , 1999	Primero	3 frente a 24	162	17/83 (27)	1/79 (1)	< 0,001	0/83 (0)	3/79 (4)	NS
Agnelli et al <sup>9</sup> , 2001	Primero	3 frente a 12	267	11/133 (8)	1/134 (1)	< 0,001	2/133 (2)	4/134 (3)	NS
DOTAVK Study <sup>10</sup> , 2001	Primero	3 frente a 6	539	21/270 (8)	23/269 (9)	NS	5/270 (2)	7/269 (3)	NS
Schulman et al <sup>11</sup> , 1997	Recurrente	6 frente a permanente	227	23/111 (21)	3/116 (3)	< 0,001	3/111 (3)	10/116 (9)	NS

BTC: British Thoracic Society; NS: no significativo.

recurrencia fue del 6,8 y el 3%, respectivamente. No hubo complicaciones hemorrágicas mayores en ninguno de los 2 grupos. Los autores concluyen que la duración del TAO en pacientes con TEV asociada a factores de riesgo transitorios no debe reducirse de 3 meses a uno, ya que se produce un aumento de la recurrencia de TEV sin obtener un descenso clínicamente importante de las hemorragias.

Todos estos resultados apoyan la idea de que algunos pacientes, especialmente los que presentan trombosis idiopática, se beneficiarían de una prolongación del tratamiento anticoagulante superior a 3 meses. Parece evidente la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan alcanzar conclusiones definitivas respecto a la duración adecuada del tratamiento anticoagulante en cada grupo de pacientes. En la decisión final, además del balance entre recurrencia y complicaciones hemorrágicas mayores, debe tenerse en cuenta la mortalidad total relacionada con ambos hechos, lo que permitiría conocer los años de tratamiento necesarios para prevenir un episodio mortal, según han propuesto Prins et al<sup>13</sup>. Estos autores, examinando los datos existentes, consideran que el riesgo de recurrencia es menor conforme transcurre el tiempo desde el episodio inicial, mientras que el de hemorragia se asocia con la edad del paciente.

Quizá en el momento actual se podría seguir una pauta como la mostrada en la tabla 2. En los pacientes con un primer episodio de TEV y factores de riesgo transitorios bastaría prescribir tratamiento durante 3 meses, o hasta que desapareciese el factor de riesgo concreto. Los pacientes con factores de riesgo continuo, principalmente cáncer metastásico, recibirían tratamiento indefinido. Los pacientes con un primer episodio de TEV idiopática o con trombofilia deberían ser tratados durante un período mínimo de 6-12 meses, aunque quizá sea necesario mantener tratamiento indefinido en algunos tipos de trombofilia congénita y en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos. Por último, cuando los pacientes con TEV idiopática o diagnosticados de trombofilia tienen recurrencia de la TEV, el tratamiento debe mantenerse de manera indefinida. Lo que parece evidente es la necesidad de individualizar la duración del tratamiento anticoagulante en cada paciente en función de sus circunstancias y de los factores de riesgo que presenten.

#### Intensidad del tratamiento anticoagulante oral en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa

Pese a lo dicho en el apartado anterior respecto a que la prolongación del tratamiento durante más de 6-12 meses no disminuye el riesgo residual de recurrencia de la TEV y aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, es evidente que en muchos pacientes sería deseable alargar el tratamiento durante períodos superiores a 6-12 meses, por existir un alto riesgo de recurrencia. Esto es lo que ocurre, como se observa en la tabla 2, en los casos de TEV recurrente, cáncer activo y algunos tipos de trombofilia. Dado que la prolongación implica un riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo a partir del segundo año de tratamiento, una alternativa razonable sería disminuir la intensidad de la anticoagulación, probablemente después de un período de 6 meses de administrar dosis completas.

Sólo hay un ensayo clínico antiguo<sup>17</sup> en el que se compararon 2 intensidades de anticoagulación. Para ello se aleatorizó a 96 pacientes, y se encontró que la administración de dosis bajas era tan eficaz como las dosis más altas (un 2% de recurrencia en ambos grupos), mientras que la incidencia de complicaciones hemorrágicas era del 4% en el grupo de dosis bajas frente al 22% con las dosis más elevadas ( $p = 0,015$ ).

TABLA 2

#### Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes diagnosticados de tromboembolia venosa (TEV)

Situación	Duración del tratamiento
Primer episodio de TEV	3 meses (o hasta desaparición factor de riesgo)
Factores de riesgo transitorios	Permanente
Factores de riesgo continuos	6-12 meses (¿permanente en déficit de antitrombina III, proteínas C y S, homocigotos para el factor V Leiden y anticuerpos antifosfolípidicos?)
Trombofilia	6-12 meses
Trombosis idiopática	Permanente
≥ 2 episodios de TEV	

Más recientemente, un pequeño estudio piloto aleatorizó a 101 pacientes a los que se administró TAO para mantener una razón normalizada internacional (INR) de 1,4-2,0 o de 2,0-3,0. La incidencia de recurrencia fue del 4% en el grupo que recibió tratamiento de baja intensidad, frente al 0% en el de intensidad alta, mientras que hubo un 2% de hemorragias mayores en este último grupo y un 0% en los tratados con baja intensidad de anticoagulación, sin diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que los autores concluyen que una anticoagulación a dosis bajas puede ser tan eficaz en la prevención de la recurrencia como el tratamiento convencional<sup>18</sup>. Resultados parecidos se obtuvieron con un régimen de tratamiento similar en otro pequeño estudio, no prospectivo, en 40 pacientes con trombofilia o episodios recurrentes de TEV, en los que tras una mediana de seguimiento de 36 meses no hubo episodios de recurrencia ni de hemorragias mayores y sólo 4 pacientes presentaron hemorragias menores<sup>19</sup>. Muy recientemente, 2 nuevos estudios mucho más amplios han venido a arrojar alguna luz en este campo. El primero es el ensayo PREVENT<sup>20</sup>, en el que se incluyó a 508 pacientes con TEV idiopática que habían sido tratados con anticoagulantes orales a dosis convencional durante una mediana de 6,5 meses. Se les aleatorizó para continuar tratamiento con placebo o anticoagulantes orales a dosis bajas (INR de 1,5-2,0). La media de duración del seguimiento tras la aleatorización fue 2,1 años, con un máximo de 4,3 años. La incidencia de recurrencia de TEV fue de 7,2/100 personas-año en el grupo placebo, en comparación con 2,6/100 personas-año en el grupo tratado ( $\text{hazard ratio} = 0,36$ ; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,19-0,67;  $p < 0,001$ ). La tasa de complicaciones hemorrágicas mayores fue, respectivamente, de 0,4 y 0,9/100 personas-año en ambos grupos ( $p = 0,25$ ), mientras que la de hemorragias menores fue de 6,7 y 12,8/100 personas-año, con un aumento significativo en el grupo tratado ( $p = 0,002$ ). Los autores concluyen que el tratamiento con warfarina a dosis bajas es muy eficaz en la prevención de la recurrencia de la TEV, sin un aumento clínicamente importante del riesgo hemorrágico.

Sin embargo, en otro ensayo amplio y aleatorizado, Kearon et al<sup>21</sup> incluyeron a 738 pacientes que habían recibido tratamiento con warfarina durante un mínimo de 3 meses. En ese momento se les aleatorizó para continuar tratamiento con warfarina a dosis suficientes para mantener una INR entre 2,0 y 3,0 (intensidad convencional) o una INR entre 1,5 y 1,9 (intensidad baja). La media de duración del seguimiento fue de 2,4 años en ambos grupos. La incidencia de episodios recurrentes de TEV fue de 1,9 y 0,7/100 pacientes-año, respectivamente, en los grupos de intensidad baja y convencional ( $\text{hazard ratio}$  de 2,8; IC del 95%, 1,1-7,0;  $p = 0,03$ ), mientras que la incidencia de hemorragias mayores fue de 1,1 y 0,9/100 pacientes-año y la de hemorragias totales de 4,9 y 3,7/100 pacientes-año, en ambos casos sin

diferencias significativas; la mortalidad fue de 1,9 y 0,9/100 pacientes-año (*hazard ratio* de 2,1; IC del 95%, 0,9 a 4,8;  $p = 0,09$ ). Ante estos resultados, los autores concluyen que el tratamiento convencional es más efectivo que el uso de warfarina a dosis bajas para la prevención de la recurrencia de la TEV, sin que las dosis bajas de warfarina reduzcan el riesgo de hemorragias clínicamente importantes.

A la vista de estos resultados contradictorios es imposible poder aconsejar una pauta de tratamiento concreta, por lo que parece necesario realizar nuevos estudios antes de poder emitir algún tipo de conclusión definitiva. Lo cierto es que los resultados del grupo que recibió anticoagulantes orales en el trabajo de Ridker et al<sup>20</sup> en cuanto a tasa de recurrencia y hemorragias mayores, son muy similares a los obtenidos por Kearon et al<sup>21</sup> en el grupo que recibió la dosis baja de anticoagulantes orales. Dado que en el trabajo de Kearon et al las dosis convencionales de warfarina (INR de 2,0-3,0) son más eficaces e igual de seguras que las dosis reducidas (INR de 1,5-2,0), parece que en la actualidad siguen siendo las dosis convencionales las más adecuadas para la prevención secundaria de la TEV.

#### **Tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa**

Una alternativa al empleo de anticoagulantes orales en el tratamiento a largo plazo o profilaxis secundaria de la TEV sería la utilización de heparina. El empleo de HNF por vía subcutánea a dosis ajustadas ha demostrado ser tan eficaz y segura como el uso de TAO en la profilaxis secundaria de la TEV. En cuanto al uso de HBPM a dosis fijas, existen varios estudios controlados que han evaluado su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo en pacientes con TEV (tabla 3). En uno de ellos<sup>22</sup> se comparó el empleo de una dosis diaria de HBPM por vía subcutánea (4.000 U anti-Xa de enoxaparina) con warfarina. La incidencia de episodios recidivantes de trombosis durante los 3 meses de tratamiento fue similar en ambos grupos (6/93 con HBPM frente a 4/94 con warfarina), al igual que la de complicaciones hemorrágicas mayores, mientras que la incidencia total de hemorragias fue significativamente menor ( $p = 0,04$ ) en el grupo tratado con HBPM que en el que recibió warfarina (4/93 frente a 12/94).

En el segundo estudio, Monreal et al<sup>23</sup> compararon la administración de una dosis fija de HNF (10.000 U cada 12 h) y HBPM (5.000 U de dalteparina cada 12 h) en pacientes con TEV que presentaban contraindicación para recibir anticoagulantes orales. Durante el período de 3 meses de seguimiento la incidencia de episodios de recurrencia de TEV (el 5 frente al 12%) y de complicaciones hemorrágicas (el 10 frente al 15%) fue similar en los pacientes tratados con HBPM o con HNF. Sin embargo, se demostró mayor número de fracturas vertebrales en el grupo de pacientes tratados con HNF que en el que recibió HBPM (el 15 frente al 2,5%), diferencia que alcanzó significación estadística en los pacientes mayores de 60 años (5/12 frente a 0/11;  $p = 0,02$ ).

En el tercero de los estudios, Das et al<sup>24</sup> compararon la administración durante 3 meses de warfarina con la de HBPM (5.000 U de dalteparina cada 24 h). La incidencia de episodios de TEV recidivante fue de nuevo similar en ambos grupos (3/50 con dalteparina frente a 1/55 con warfarina), pero la de complicaciones hemorrágicas fue menor con HBPM que con warfarina (0% frente a 10%).

Lopaciuk et al<sup>25</sup> compararon la administración de acenocumarol con la de HBPM (85 U/kg de nadroparina cada 24 h) durante 3 meses como profilaxis secundaria en pacientes

con TVP. Durante el período de tratamiento, la tasa de recidiva fue del 2% con HBPM y el 7,4% con acenocumarol; las complicaciones hemorrágicas aparecieron en el 4,1 y el 7,4%, respectivamente, sin que las diferencias fueran significativas para ninguna de las 2 variables.

Gonzales-Fajardo et al<sup>26</sup> compararon la administración de warfarina con la de HBPM (enoxaparina a dosis de 4.000 U/día) durante 3 meses en un estudio aleatorizado en el que se incluyó a 165 pacientes. La incidencia de recurrencia fue del 23,7% con warfarina y del 9,2% con HBPM, con diferencias significativas (*odds ratio* [OR] = 0,33; IC del 95%, 0,14-0,81). Hubo un 2,5% de hemorragias mayores con warfarina frente al 1,2% con HBPM.

Veiga et al<sup>27</sup> compararon la administración de acenocumarol con la de HBPM (4.000 U de enoxaparina cada 24 h) en pacientes mayores. Durante los 3 meses de tratamiento, la incidencia de episodios de TVP recidivante fue del 4% con HBPM y del 2% con acenocumarol, mientras que la tasa de complicaciones hemorrágicas fue del 2% con HBPM y del 14% con acenocumarol, sin que las diferencias fueran significativas.

López-Beret et al<sup>28</sup> compararon la administración de acenocumarol con una HBPM (1.025 U/10 kg de nadroparina cada 12 h) y durante los 12 meses de seguimiento observan una incidencia de recidiva de TVP del 2,5% con HBPM, frente al 9% con acenocumarol, sin que estas diferencias fuesen significativas. La incidencia de hemorragias graves fue del 5% en el grupo tratado con acenocumarol y no hubo ningún episodio entre los que recibieron HBPM, pero la diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Por último, Hull et al<sup>29</sup> y Kakkar et al<sup>30</sup>, que han comparado la administración de warfarina con la de HBPM (tinzaparina y bemiparina, respectivamente), han encontrado una eficacia similar en cuanto a la tasa de recidivas de TEV durante el período de tratamiento, así como una incidencia también parecida de hemorragias graves. En el estudio de Hull et al se observó mejor calidad de vida y una reducción significativa de los signos y síntomas de síndrome posflebítico en los pacientes tratados con HBPM.

Incluso un pequeño estudio reciente<sup>31</sup> ha demostrado que el uso de HBPM es tan eficaz y seguro como el de anticoagulantes orales, durante un período de 3 meses, en pacientes con EP sintomática. De 60 pacientes aleatorizados, 20 recibieron warfarina; 20, enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/día, y los otros 20, enoxaparina a dosis de 1,5 mg/kg/día. La incidencia de recurrencia fue del 7,5% con HBPM frente al 0% con warfarina ( $p = 0,54$ ), pero 2 de los 3 pacientes que presentaron recurrencia en el grupo de HBPM no estaban recibiendo tratamiento en el momento del episodio, por lo que se les puede considerar fuera de protocolo. La incidencia de hemorragias mayores fue del 2,5% con HBPM y del 10% con warfarina, sin diferencias significativas.

Todos estos estudios confirman la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con HBPM en la profilaxis secundaria de pacientes con TVP. Sin embargo, el número de enfermos incluidos en estos ensayos es quizá demasiado pequeño para poder sacar conclusiones definitivas. Un primer metaanálisis publicado<sup>32</sup> que incluía 6 de los estudios publicados encontró un descenso significativo de las hemorragias menores y una tendencia a disminuir la recurrencia de la TEV en los pacientes tratados con HBPM, pero los autores describen una tasa mayor de recurrencia en el grupo de HBPM cuando el período de seguimiento se extendía a un año, por lo que proponen que la duración de la prevención secundaria con HBPM debe alargarse a 6 meses. Los autores apuntan que el uso de HBPM puede ser coste-efectivo, sobre todo en los pacientes con alto riesgo de recurrencia o hemorragias mayores.



TABLA 3

**Ensayos clínicos con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento a largo plazo de pacientes con trombosis venosa profunda (TVP)**

Autores	Tipo y dosis de HBPM	Tratamiento grupo control	N.º de pacientes control/HBPM	Recurrencia de TVP (n/N [%])	
				Control	HBPM
Pini et al <sup>22</sup> , 1994	Enoxaparina, 4.000 U/24 h, s.c.	Warfarina	94/93	4/94 (4)	6/93 (6)
Monreal et al <sup>23</sup> , 1994	Dalteparina, 5.000 U/12 h, s.c.	HNF	40/40	3/40 (12)	2/40 (5)
Das et al <sup>24</sup> , 1996	Dalteparina, 5.000 U/24 h, s.c.	Warfarina	55/50	1/42 (2)	3/44 (7)
Lopaciuk et al <sup>25</sup> , 1999	Nadroparina, 85 U/kg/24 h, s.c.	Acenocumarol	95/98	7/95 (7)	2/98 (2)
Gonzales-Fajardo et al <sup>26</sup> , 1999	Enoxaparina, 4.000 U/24 h, s.c.	Warfarina	80/85	19/80 (24)	8/85 (9)
Veiga et al <sup>27</sup> , 2000	Enoxaparina, 4.000 U/24 h, s.c.	Acenocumarol	50/50	1/50 (2)	2/50 (4)
López-Beret et al <sup>28</sup> , 2001	Nadroparina, 1.025 U/10 kg/12 h, s.c.	Acenocumarol	77/81	7/77 (9)	2/81 (2)
Hull et al <sup>29</sup> , 2001	Tinzaparina	Warfarina	234/237	8/234 (3)	8/237 (3)
Kakkar et al <sup>30</sup> , 2003	Bemiparina, 3.500 U/24 h, s.c.	Warfarina	221/103	2/221 (1)	1/103 (1)
Beckman et al <sup>31</sup> , 2003	Enoxaparina 1,5 o 1 mg/kg/24 h. s.c.	Warfarina	20/40	0/20 (0)	3/40 (7)
<b>Total episodios/pacientes (%)</b>			<b>966/877</b>	<b>52/953 (5,4)</b>	<b>37/871 (4,1)</b>

s.c.: vía subcutánea; HNF: heparina no fraccionada.

TABLA 4

**Ensayos clínicos con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento a largo plazo de pacientes con tromboembolia venosa y cáncer activo**

Autores	Tipo y dosis de HBPM	Tratamiento grupo control	N.º de pacientes control/HBPM	Recurrencia de TVP (n/N [%])	
				Control	HBPM
Meyer et al <sup>35</sup> , 2002	Enoxaparina 1,5 mg/kg/día	Warfarina	75/71	3/75 (4,0)	2/71 (2,8)
Lee et al <sup>36</sup> , 2003	Dalteparina 150-200 U/kg/día	Anticoagulantes orales	336/336	53/336 (15,8)	27/336 (8,0) <sup>b</sup>
Hull et al <sup>37</sup> , 2003	Tinzaparina	Warfarina	87/80	10/87 (11,5)	5/80 (6,3) <sup>b</sup>
Deitcher et al <sup>38</sup> , 2003	Enoxaparina 1-1,5 mg/kg/día	Warfarina	29/59	3/29 (10,3)	3/59 (5,1)
Monreal et al <sup>39</sup> , 2004	Dalteparina 10.000 U/día	—	—/203	—	18/203 (8,9)
<b>Total episodios/pacientes (%)</b>			<b>527/749</b>	<b>69/527 (13,1)</b>	<b>55/749 (7,3)</b>

TVP: trombosis venosa profunda. <sup>a</sup>p = 0,03. <sup>b</sup>p = 0,002.

Recientemente se ha publicado un segundo metaanálisis<sup>33</sup> que incluye 7 estudios y un total de 1.379 pacientes. En él se halló una incidencia de recurrencia del 6,5% con anticoagulantes orales, frente al 4,5% con HBPM (OR = 0,66; IC del 95%, 0,41-1,07), mientras que la incidencia de hemorragias mayores fue del 2% con anticoagulantes orales y del 0,9% con HBPM (OR = 0,45; IC del 95%, 0,18-1,11), en ambos casos sin diferencias significativas. Estos resultados confirman que la administración durante 3 meses de HBPM es tan eficaz y segura como el tratamiento con anticoagulantes orales, por lo que puede considerarse una alternativa valorable en los pacientes en los que los anticoagulantes orales están contraindicados o su uso es problemático.

Un problema de estos ensayos es que ninguno de ellos es doble ciego, aunque sí aleatorizados, lo que resta valor a los resultados. Otro problema es que la dosis de HBPM administrada es muy diversa (desde dosis profilácticas hasta dosis terapéuticas plenas), por lo que parece necesario determinar cuál es la dosis más adecuada, que quizá sea una dosis intermedia, como la utilizada en algunos de los ensayos. Por último, parece que sería conveniente prolongar el tratamiento con HBPM durante 6 meses para evitar el riesgo de rebote tras la interrupción a los 3 meses que parece ponerse de manifiesto en varios de estos estudios en los que se ha prolongado el seguimiento durante un año. Con todos estos datos parece evidente la necesidad de realizar estudios amplios en los que se evalúe cuál es la dosis de HBPM a utilizar y la duración del tratamiento más adecuada.

No debe administrarse TAO en pacientes embarazadas por el riesgo de abortos y embriopatías en el primer trimestre del embarazo, así como anomalías del sistema nervioso central y aumento de hemorragias fetales en el tercer tri-

mestre. Ante esto, y dado que ni la HNF ni las HBPM cruzan la placenta y ambas se han utilizado con éxito en mujeres embarazadas, los episodios de TEV en pacientes en esta situación deben tratarse con dicho fármaco. En una revisión sistemática reciente que incluía a 2.777 pacientes embarazadas tratadas con HBPM por diversos motivos, la tasa de recurrencia en pacientes en que se continuó con HBPM como profilaxis secundaria tras un episodio de TEV o con historia previa de TEV fue sólo del 0,84%<sup>34</sup>.

Un apartado especial merece el empleo de HBPM en la prevención secundaria de la TEV en pacientes con cáncer, en los que es bien conocido que el riesgo de recurrencia y complicaciones hemorrágicas es muy elevado, por la mayor frecuencia de interacción con otros fármacos, desnutrición, vómitos, insuficiencia hepática, frecuencia de procedimientos invasivos o incidencia elevada de trombocitopenia, entre otras causas. Esto obliga a una monitorización mucho más frecuente del tratamiento con anticoagulantes orales, con los problemas que ello comporta. Ante esto se ha señalado que, en estos pacientes, el empleo de HBPM podría ser más eficaz y seguro en la prevención secundaria de la TEV y algunos estudios recientes parecen apoyar esta hipótesis.

El primer trabajo (tabla 4) publicado fue el ensayo CANT-HANOX, un estudio multicéntrico y aleatorizado que comparó, tras un tratamiento inicial en todos los pacientes con HBPM durante un mínimo de 4 días, el uso de HBPM a dosis fijas (1,5 mg/kg/día de enoxaparina) con el TAO, durante 3 meses, en 146 pacientes, de los que 138 fueron evaluables, con cáncer y un episodio agudo de TEV<sup>35</sup>. Durante los 3 meses de tratamiento, 15 pacientes (21,1%) tratados con warfarina presentaron episodios de recurrencia de la TEV o hemorragias mayores, frente a 7 (10,5%) en el grupo trata-

Total complicaciones hemorrágicas (n/N [%])		Hemorragias mayores (n/N [%])	
Control	HBPM	Control	HBPM
12/94 (13)	4/93 (4)	3/94 (3)	3/93 (3)
6/40 (15)	4/40 (10)	0/40 (0)	0/40 (0)
5/55 (10)	0/50 (0)	0/55 (0)	0/50 (0)
7/95 (7)	4/98 (4)	1/95 (1)	1/98 (1)
8/80 (10)	1/85 (1)	2/80 (2)	1/85 (1)
7/50 (14)	1/50 (2)	2/50 (4)	0/50 (0)
4/77 (5)	4/81 (5)	4/77 (5)	0/81 (0)
—	2/234 (1)	1/237 (0)	—
4/221 (2)	2/103 (2)	1/221 (1)	1/103 (1)
—	2/20 (10)	1/40 (2)	—
<b>53/712 (7,4)</b>	<b>20/595 (3,4)</b>	<b>17/966 (1,8)</b>	<b>8/872 (0,9)</b>

Total complicaciones hemorrágicas (n/N [%])		Hemorragias mayores (n/N [%])	
Control	HBPM	Control	HBPM
—	—	12/75 (16,0)	5/71 (7,0) <sup>a</sup>
64/335 (19,1)	47/338 (13,9)	12/335 (3,6)	19/338 (5,6)
24/87 (27,6)	24/80 (30,0)	7/87 (8,0)	5/80 (6,3)
—	—	—	—
—	27/203 (13,3)	—	11/203 (5,4)
<b>88/422 (20,8)</b>	<b>98/621 (15,8)</b>	<b>31/497 (6,2)</b>	<b>40/692 (5,8)</b>

do con HBPM (riesgo relativo de 2,05; IC del 95%, 0,88-4,65;  $p = 0,09$ ). La mayoría de los episodios fueron hemorragias mayores (12 y 5 pacientes, respectivamente) y en 6 casos del grupo tratado con warfarina, frente a ninguno del grupo de HBPM, la hemorragia fue la causa de la muerte ( $p = 0,03$ ). La mortalidad durante los 3 meses de tratamiento fue de 17 casos (22,7%) con warfarina y de 8 (11,3%) con HBPM (IC del 95%, 5-21%;  $p = 0,07$ ). Tras 6 meses de seguimiento la mortalidad fue del 38,7% con warfarina y del 31% con HBPM, sin diferencias significativas. Los autores concluyen que el tratamiento con warfarina se asocia con un alto riesgo de hemorragias en pacientes con cáncer y TEV, y que la prevención secundaria con enoxaparina puede ser tan eficaz y segura como el uso de TAO.

Posteriormente se publicó el ensayo CLOT<sup>36</sup>, en el que se incluyó a 676 pacientes con cáncer y TEV sintomática que, tras un tratamiento inicial con HBPM (de 200 U/kg/día dalteparina durante 5-7 días), fueron aleatorizados a recibir TAO durante 6 meses (INR entre 2,0 y 3,0) o 200 U/kg/día de dalteparina durante un mes seguido de 150 U/kg/día durante los 5 meses siguientes. Durante los 6 meses de tratamiento, 27 pacientes (8%) del grupo de HBPM y 53 (15,8%) del grupo de TAO presentaron recurrencia sintomática de la TEV, confirmada por métodos objetivos (*hazard ratio* de 0,48; IC del 95%, 0,30-0,77;  $p = 0,002$ ). La incidencia de hemorragias mayores fue del 6% con HBPM y del 4% con TAO ( $p = 0,27$ ), mientras que la incidencia de cualquier tipo de hemorragias fue del 14 y el 19% ( $p = 0,09$ ) y la mortalidad a los 6 meses del 39 y el 41%, respectivamente. A la vista de estos resultados, se concluye que en pacientes con cáncer y TEV el uso de dalteparina es más eficaz que los anticoagulantes orales, sin aumentar el riesgo de hemorragias.

Hay otros 2 estudios que no han sido publicados y cuyos resultados se han presentado en forma de resumen. En ellos se evalúa la eficacia de las HBPM en la prevención secundaria de la TEV en pacientes con cáncer. El primero es un análisis de un subgrupo de 167 pacientes con cáncer del estudio LITE<sup>37</sup>, que comparó el tratamiento durante 3 meses con tinzaparina o HNF seguido de anticoagulantes orales. Aunque la recurrencia con HBPM fue la mitad que con anticoagulantes orales, el bajo número de pacientes incluidos no permitió alcanzar la significación estadística. Sin embargo, el perfil de seguridad era mejor con HBPM que con HNF y anticoagulantes orales. El segundo es el estudio ONCENOX<sup>38</sup>, en el que se aleatorizó a 102 pacientes con cáncer activo y TEV sintomática, tratados inicialmente con enoxaparina (1 mg/kg/12 h/5 días), para recibir enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/día o 1,5 mg/kg/día o warfarina (INR de 2,0-3,0) durante 3 meses. No había diferencias significativas en la incidencia de recurrencia de la TEV (el 7,1, el 3,2 y el 10,3%, respectivamente) ni en las hemorragias mayores o menores entre los 3 grupos de tratamiento, pero había una tendencia a un aumento de las hemorragias mayores y a una disminución de la recurrencia de la TEV en los pacientes tratados con enoxaparina.

Por último, recientemente Monreal et al<sup>39</sup> han publicado los resultados de un estudio prospectivo observacional en 203 pacientes consecutivos con cáncer metastásico y TEV sintomática que fueron tratados con dosis terapéuticas, ajustadas al peso, de dalteparina durante 7 días, seguido de una dosis fija de 10.000 U/día de dalteparina durante al menos 3 meses. En caso de trombocitopenia, cirugía o procedimientos invasivos, la dosis de dalteparina se reducía a 5.000 UI/día para volver a la dosis inicial lo antes posible. De los 203 enfermos incluidos, 11 (5,4%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas mayores, que fueron fatales en 6 casos; 16 (7,9%), hemorragias menores, y 18 (8,9%), recurrencia de la TEV, durante los 3 meses de duración del estudio. No hubo un aumento de las complicaciones en los pacientes con metástasis cerebrales o hepáticas, ni en aquellos que presentaban trombocitopenia o eran sometidos a cirugía o procedimientos invasivos. Los autores concluyen que esta pauta de tratamiento, en condiciones habituales de práctica clínica, es eficaz y segura en los pacientes con cáncer metastásico y TEV sintomática.

A la vista de estos resultados, parece que hay evidencia suficiente para recomendar el uso de HBPM en lugar de TAO en la prevención secundaria de la TEV en pacientes con cáncer. Ante todos estos datos, parece evidente que el uso de HBPM podría ser el tratamiento de elección en sustitución de los anticoagulantes orales en diversas situaciones: cáncer, embarazo, pacientes con hipersensibilidad a los anticoagulantes orales o que presentan cualquier tipo de contraindicación para su uso, sujetos tratados con dosis terapéuticas de anticoagulantes orales que presenten episodios recidivantes de TEV; o pacientes con dificultades para realizar la obligada monitorización de la TAO. Además, parece necesario realizar estudios que permitan conocer cuál es el tratamiento a largo plazo con mejor relación coste-beneficio y mejor calidad de vida para el paciente.

#### Uso de nuevos fármacos antitrombóticos en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa

El último aspecto que puede significar un cambio de actitud en la prevención secundaria de la recurrencia de la TEV es el empleo de nuevos fármacos, del tipo de los inhibidores del factor Xa o de la trombina. En la actualidad se están investigando muchos nuevos derivados de estos 2 tipos de in-

hibidores, pero en la práctica sólo hay 2 fármacos de los que se dispone de información suficiente por los ensayos clínicos realizados: el idraparinux, un inhibidor del factor Xa, y el ximelagatrán, inhibidor de la trombina.

El idraparinux es un nuevo pentasacárido, de vida media muy larga (4 días), lo que permite la administración de una única dosis semanal. Existe un estudio en fase II, el ensayo PERSIST<sup>40</sup>, en el que pacientes con un episodio de TVP, tras un tratamiento inicial de 5-7 días con enoxaparina a dosis terapéuticas, eran aleatorizados para recibir una dosis semanal subcutánea de 2,5, 5,0, 7,5 o 19 mg de idraparinux o warfarina (INR de 2,0-3,0) durante un período de 12 semanas. En el ensayo se incluyó a 659 pacientes, de los que 614 fueron evaluables en cuanto a eficacia. Los resultados demostraron que la dosis de idraparinux de 2,5 mg, en comparación con el uso de warfarina, disminuía significativamente las hemorragias totales (el 2,3 frente al 8,3%;  $p = 0,029$ ), con una incidencia menor, pero no significativa, de las hemorragias mayores (el 0% frente al 0,8%) y con una eficacia similar en cuanto a la evolución del trombo, valorado por eco-Doppler, tras las 12 semanas de tratamiento. A la vista de estos resultados parece necesario realizar nuevos estudios, usando variables clínicas, para conocer la eficacia real del idraparinux en el tratamiento y la prevención secundaria de la TEV, y en la actualidad están en marcha ensayos en fase III.

La otra opción puede ser el ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina que se administra por vía oral a dosis fijas sin precisar monitorización de laboratorio. El ensayo THRIVE III<sup>41</sup>, un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, se propuso valorar la eficacia de la extensión de la prevención secundaria de la TEV. Se incluyó a 1.233 pacientes con TEV a quienes, tras haber recibido TAO durante 6 meses, se aleatorizó para recibir durante otros 18 meses 24 mg cada 12 h de ximelagatrán o placebo, sin monitorización de laboratorio. La incidencia de recurrencia de la TEV fue significativamente menor en el grupo tratado con ximelagatrán (12/612 frente a 71/611 pacientes; *hazard ratio* de 0,16; IC del 95%, 0,09-0,30;  $p < 0,001$ ). La incidencia total de hemorragias, la de hemorragias mayores y la mortalidad total no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. En el grupo de ximelagatrán, un 6,4% de los pacientes presentaron un aumento de las transaminasas superior a 3 veces los valores normales, frente a un 1,2% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). La conclusión era que la extensión de la prevención secundaria durante 18 meses con ximelagatrán aumentaba la eficacia en la prevención de la recurrencia de la TEV, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas, pero con un incremento del número de pacientes con un aumento transitorio de la alanina aminotransferasa, cuyo significado clínico necesita evaluación futura. Una duda que puede plantearse es si, al igual que ocurre con la prolongación del TAO en diversos estudios que hemos comentado previamente, tras la retirada del tratamiento con ximelagatrán se producirá un incremento de la recurrencia como consecuencia de un efecto rebote.

Posteriormente se ha publicado el ensayo THRIVE<sup>42</sup>, un ensayo aleatorizado y doble ciego en el que se incluyó a 2.489 pacientes con TVP, de los que aproximadamente un tercio tenía además EP. Se aleatorizó a los pacientes para recibir ximelagatrán a dosis de 36 mg cada 12 h o enoxaparina a dosis de 1 mg/kg cada 12 h durante 5-20 días, seguido de warfarina (INR de 2,0-3,0) durante 6 meses. La incidencia de recurrencia de TEV fue similar en ambos grupos (el 2,1 frente al 2,0%), mientras que la de hemorragias mayores (el 1,3 frente al 2,2%) y la mortalidad (el 2,35 frente al 3,4%) eran menores en el grupo de ximelagatrán, pero sin diferencias

significativas. Hubo un aumento de alanina aminotransferasa mayor de 3 veces los valores normales en el 9,6% de los pacientes que recibieron ximelagatrán frente al 2% en el grupo de enoxaparina/warfarina. Retrospectivamente se encontró un aumento de episodios coronarios en el grupo de ximelagatrán (10/1.240 frente a 1/1.249 pacientes). La conclusión era que el ximelagatrán a dosis fijas, y sin control de laboratorio, era tan eficaz como el tratamiento con enoxaparina/warfarina en pacientes con TVP con o sin EP, con una incidencia similar de hemorragias. El aumento de transaminasas con ximelagatrán requiere monitorización y este hecho, así como el aumento de episodios coronarios, necesita de más estudios para llegar a conclusiones definitivas al respecto.

## Conclusiones

El uso de TAO en la prevención secundaria de la TEV no impide el riesgo de recurrencia que aparece cuando los niveles de anticoagulación son inadecuados o en pacientes con riesgo muy elevado. Al mismo tiempo, el TAO tiene un riesgo considerable de provocar complicaciones hemorrágicas, en algunos casos fatales, que suelen estar en relación con diversos factores de riesgo. Todo ello ha llevado a la búsqueda de alternativas al TAO clásico. En los últimos años se han ensayado nuevas estrategias en la prevención secundaria de la TEV, fundamentalmente en 4 direcciones: modificar la duración de la prevención secundaria con TAO, disminuir su dosis, realizar la prevención secundaria con HBPM y emplear nuevos fármacos antitrombóticos.

En cuanto a la duración del TAO, se ha demostrado que, tras su retirada, los pacientes con episodios de TEV idiopática tienen un riesgo de recurrencia del 5% pacientes-año y que este riesgo es independiente de la duración (6-24 meses) del TAO, tras un mínimo de 3 meses. Parece evidente que hay un fenómeno de rebote tras la interrupción del TAO en los 6-12 meses posteriores y que prolongar el tratamiento retrasa la recurrencia, pero no reduce su riesgo. Sin embargo, prolongar el TAO durante más de 6-12 meses aumenta las complicaciones hemorrágicas. Ante esto, la duración prolongada del TAO debe reservarse para pacientes con un riesgo muy elevado de recurrencia.

Respecto a la disminución de las dosis de TAO, dado que en el estudio ELATE las dosis convencionales de warfarina (INR de 2,0-3,0) son más eficaces e igual de seguras que las dosis reducidas (INR de 1,5-2,0), parece que en la actualidad siguen siendo más adecuadas las dosis convencionales durante la prevención secundaria de la TEV. Sin embargo, los resultados contradictorios publicados hacen imposible poder aconsejar una pauta de tratamiento concreta, y parece necesario realizar nuevos estudios antes de poder emitir algún tipo de conclusión definitiva.

Hay la posibilidad de realizar la prevención secundaria de la TEV con HBPM en lugar de con TAO. Los estudios que han comparado ambas pautas de tratamiento permiten concluir que las HBPM son en general tan eficaces y seguras como el TAO en la prevención secundaria de la TEV, e incluso son más eficaces e igual de seguras en la prevención secundaria en pacientes con cáncer activo. Ante esto, se debe aconsejar el uso de HBPM en la prevención secundaria de la TEV al menos en las siguientes situaciones: pacientes con cáncer, embarazo, hipersensibilidad o contraindicación a TAO, recurrencia de la TEV con TAO en intervalo terapéutico y dificultades de monitorización del TAO.

Por último, respecto al posible uso de nuevos fármacos antitrombóticos, es posible que la administración de una inyección semanal de 2,5 mg de idraparinux, sin monitorización de laboratorio, pueda ser tan eficaz y segura como la admi-

nistración de warfarina en la prevención secundaria de la TEV, pero es necesario realizar ensayos en fase III, en una población mayor, para confirmar la eficacia y seguridad. En cuanto al ximelagatran, los estudios realizados indican que, administrado por vía oral, a dosis fija y sin monitorización de laboratorio, puede ser una alternativa al uso de TAO en la prevención secundaria de la TEV, pero la toxicidad hepática del producto y el posible aumento de episodios coronarios exigen la realización de ensayos más amplios antes de utilizar este tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rocha E, Panizo C, Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:224-35.
- Rocha E, Panizo C, Lecumberri R, Aranguren A, Cuesta B, Hermida J. Tratamiento de la tromboembolia pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2002;3 Supl 2:46-53.
- Coon WW, Willis PW. Recurrence of venous thromboembolism. *Surgery*. 1973;73:823-7.
- Research Committee of the British Thoracic Society. Optimal duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 1992;340:873-6.
- Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128-33.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1995;332:1661-5.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74:606-11.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs M, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340:901-7.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al, for the Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;345:165-9.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al, for the Investigators of the «Durée Optimale Traitement antiVita-mines K» (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103:2453-60.
- Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1997;336:393-8.
- Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of log versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med*. 2000;247:553-62.
- Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost*. 1999;82:892-8.
- Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:1285-93.
- Buller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:702-4.
- Kearon C, Gonsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, et al, for the SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost*. 2004;2:743-9.
- Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1982;307:1676-81.
- Klein KL, Berdeaux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, et al. Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation: a pilot study. *South Med J*. 1995;88:1136-9.
- Svenson P, Södermark A, Schulman S. Experiences of a low-intensity anticoagulation regimen for extended secondary prevention of venous thromboembolism. *Haematol J*. 2002;3:311-4.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al, for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348:1425-34.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al, for the Extended Low-intensity Anticoagulation for Thromb-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631-9.
- Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994;72:191-7.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del Río L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost*. 1994;71:7-11.
- Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg*. 1996;20:521-7.
- Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Nosczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipiński S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;81:26-31.
- Gonzales-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Pérez JL, Fernández L, Agúndez I, 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;30:283-92.
- Veiga F, Escrivá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost*. 2000;84:559-64.
- López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martínez RVT, Lozano G, 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.
- Hull RD, Pineo GF, Mah AF, Brant RF, for the LITE Study Investigators. Home-lite: safety and efficacy results for a study investigating the long term out-of-hospital treatment of patients with proximal venous thrombosis using subcutaneous low-molecular-weight heparin versus warfarin [resumen]. *Thromb Haemost*. 2001;Suppl:OC1647.
- Kakkar VV, Gebbska M, Kadziola Z, Roach C, Saba N, Carrasco P, on behalf of the Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term, treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2003;89:674-80.
- Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2003;89:953-8.
- Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low molecular weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*. 2001;111:130-9.
- Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1906-13.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106:401-7.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. A randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729-35.
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AJ, Prins M, et al, for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53.
- Hull R, Pineo GF, Mah AF, Brant RF for the LITE Investigators. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer [resumen]. *J Thromb Haemost*. 2003;1:P 373.
- Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas J, Lyons RM, Cort S. Secondary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: a randomized study of enoxaparin sodium alone vs. initial enoxaparin sodium followed by warfarin for a 180-day period [resumen]. *J Thromb Haemost*. 2003;1:OC194.
- Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, Roncalés J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1311-5.
- The PERSIST Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evaluation. *J Thromb Haemost*. 2004;2:47-53.
- Schulman S, Wählander K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med*. 2003;349:1713-21.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, Francis CW, Eriksson H, et al, for the THRIVE Treatment Study investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. *JAMA*. 2005;293:681-9.