

objetivo del estudio es realmente loable. Sin embargo, los métodos aplicados no parecen ser apropiados para alcanzar los objetivos pretendidos, tal como se expone más adelante.

Este estudio careció de control a doble ciego y tampoco se efectuó un control ciego de la valoración de los resultados. En este caso, el diseño con control a doble ciego podría haberse conseguido simplemente mediante la aplicación diaria de una inyección placebo a los participantes del grupo control². No se ofrecen datos acerca de la profilaxis durante la fase hospitalaria ni antes de la fase de distribución aleatoria, y tampoco las razones para la hospitalización, factores todos ellos que podrían haber influido en la obtención de resultados distintos en cada grupo.

El cálculo del tamaño de la muestra evaluada estuvo fundamentado en la asunción, exageradamente optimista, de que la bemiparina podría reducir en un 75% la mortalidad a los 6 meses (riesgo relativo de muerte de 0,25). Se asumió que a los 6 meses habría un 20% de fallecimientos en el grupo de pacientes no tratados, mientras que en el grupo tratado con bemiparina esta cifra sólo sería del 5%. Según los datos publicados en la bibliografía, aproximadamente el 10-12% de los fallecimientos de los pacientes que presentan enfermedades de tipo médico está relacionado con la TEV³; además, se observa una TEV concomitante en alrededor del 33% de las autopsias efectuadas a pacientes con enfermedades de tipo médico⁴. Estos datos indican que, incluso si la bemiparina hubiera reducido la incidencia de cuadros de TEV (relacionados o no con el fallecimiento del paciente) detectada en la autopsia, la reducción del 100% en la tasa de TEV representaría una disminución del riesgo relativo de fallecimiento que oscilaría entre el 10 y el 33%, pero en ningún caso alcanzaría el 75%. Según nuestros propios cálculos, el tamaño de la muestra que sería necesario evaluar para demostrar una reducción del 10% en el riesgo relativo de mortalidad es de 12.078 pacientes, o bien de 1.230 pacientes si la reducción esperada del riesgo relativo es del 33% (prueba de la χ^2 bilateral; alfa = 0,05; potencia estadística = 0,80). La bemiparina ha dado lugar a efectos beneficiosos en el asma experimental⁵ y puede inducir efectos positivos en los pacientes con EPOC. Por desgracia, se desconoce el efecto de la HBPM en la reducción de la tasa de fallecimientos relacionados con la EPOC. No obstante, en el estudio de Modesto-Alapont et al¹ el riesgo relativo de reducción de la mortalidad asociado al uso de bemiparina –en comparación con la ausencia de tratamiento– fue de hasta el 56%, aunque sin significación estadística ($p = 0,23$), debido principalmente al tamaño de la muestra. Según nuestros cálculos, sólo habrían sido necesarios 143 pacientes por grupo para demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos de bemiparina y de ausencia de tratamiento, asumiendo una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 56%. No obstante, consideramos que en los estudios que se realicen en el futuro se debería aplicar una asunción más conservadora acerca de los efectos del tratamiento para determinar el tamaño de la muestra.

En el estudio comentado no se ofrecen datos acerca de las causas de fallecimiento consideradas clínicamente o confirmadas en la



A propósito de: “¿Puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC la profilaxis domiciliaria de la enfermedad tromboembólica venosa?”

Sr. Director: Hemos leído con sumo interés el artículo de Modesto-Alapont et al¹ acerca de la eficacia de la profilaxis domiciliaria con heparina para reducir la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) y la tasa de mortalidad global en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave. En el estudio participaron 87 pacientes hospitalizados debido a una exacerbación de la EPOC, que en el momento del alta hospitalaria fueron distribuidos aleatoriamente a los grupos de administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM), administración de bemiparina (3.500 U/día por vía subcutánea durante 6 meses) o ausencia de tratamiento. El

autopsia. La falta de datos de autopsia es una limitación metodológica muy importante de este estudio, debido a que el criterio principal de valoración fue la mortalidad. La falta de confirmación y de exclusión de la embolia pulmonar (EP) como causa de fallecimiento puede tener implicaciones importantes para la valoración de la eficacia. A menos que se excluya la EP, es difícil atribuir cualquier fallecimiento a causas distintas de ésta⁶. Los signos clínicos de la EP pueden confundirse con un deterioro de los síntomas clínicos de la EPOC. Para la evaluación de la gravedad de la EP es necesario documentar características clínicas como la cianosis, la disnea, la taquicardia y la hipotensión, aunque estos datos no son suficientes para el diagnóstico debido a su falta de especificidad y a su baja sensibilidad⁶. El diagnóstico de EP podría estar fundamentado en cualquiera de las pruebas de confirmación, tales como la gammagrafía pulmonar con ventilación/perfusión, la angiografía pulmonar, la tomografía computarizada helicoidal, la resonancia magnética o la autopsia en los casos de fallecimiento. La ecografía Doppler posee una sensibilidad y especificidad elevadas y suficientes para la detección de la trombosis venosa profunda (TVP) proximal, pero no para la TVP distal. En el estudio de Modesto-Alapont et al¹ no queda claro si la incidencia de TVP detectada mediante ecografía Doppler correspondió a cuadros de TVP proximal o distal sintomáticos, de TVP asintomática o de una combinación de todas estas formas.

En el estudio de Modesto-Alapont et al¹ no se definen los grados mayor y menor de hemorragia, lo que dificulta la valoración de la incidencia real de ambas formas de hemorragia. En las directrices actuales de la Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) adoptadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁶ se recomiendan los criterios siguientes para definir la hemorragia mayor en los pacientes no quirúrgicos: hemorragia mortal, hemorragia sintomática en una zona anatómica o un órgano de carácter crítico, hemorragia acompañada de una disminución igual o mayor de 20 g/l en el valor de hemoglobina y hemorragia con necesidad de transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de hematíes. Los autores señalan bajo el epígrafe de "Conclusión" que "observaron una prevalencia elevada de todas las formas de hemorragia"¹. No obstante, en el resumen y en el apartado de "Resultados" señalan que todas las complicaciones hemorrágicas fueron hemorragias leves o bien hematomas subcutáneos. Por tanto, consideramos que no se produjo ningún episodio de hemorragia mayor o grave en el grupo de bemiparina, y que tampoco se detectaron diferencias importantes en la incidencia de hemorragia mayor entre los grupos de estudio y el grupo control¹, un resultado que también se ha obtenido en otros estudios². Finalmente, consideramos que en este tipo de estudios la reducción de la mortalidad relacionada con la TEV debe contrapesarse frente a un posible incremento de la tasa de mortalidad por hemorragia o por uso de otros medicamentos, pero no frente a un incremento esperado de la incidencia de hemorragias o hematomas leves en la zona de inyección.

En conclusión, los resultados del estudio comentado no permiten extraer conclusiones

relevantes debido a las limitaciones metodológicas ya señaladas. En los pacientes tratados con bemiparina se observó una tendencia hacia la disminución de la tasa de mortalidad, sin significación estadística debido al tamaño insuficiente de la muestra evaluada; además, tal como era de esperar, se detectó una incidencia mayor de complicaciones hemorrágicas leves sin incremento de las tasas de hemorragia grave en los pacientes tratados con HBPM, en comparación con los que no recibieron ninguna forma de tratamiento. Para abordar esta cuestión son necesarios nuevos estudios con tamaños de muestra y metodología apropiados.

Eduardo Rocha^a y David Jiménez^b

^aServicio de Hematología.
Clínica Universitaria de Navarra.
Pamplona. Navarra. España.

^bServicio de Neumología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

1. Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansotegui-Barrera E, Menéndez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. ¿Puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC la profilaxis domiciliaria de la enfermedad tromboembólica venosa? Arch Bronconeumol. 2006;42:130-4.
2. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med. 1999; 341:793-800.
3. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. BMJ. 1991;302:709-11.
4. McKelvie PA. Autopsy evidence of pulmonary thromboembolism. Med J Aust. 1994; 160:127-8.
5. Suchankova J, Mata M, Cortijo J, Morcillo EJ. Effects of bemiparin on airway responses to antigen in sensitized Brown-Norway rats. Eur J Pharmacol. 2005;507:261-71.
6. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. Doc. Ref. CPMP/EWP/6235/04. London: EMA; June 2006.