

Estudio multicéntrico, prospectivo, de comparación del tratamiento de la tromboembolia pulmonar submasiva con enoxaparina y heparina no fraccionada

L.A. Pérez de Llano^a, A. Balóira Villar^b, A. Veres Racamonde^a, F. Veiga^c, R. Golpe Gómez^d y F. Pajuelo Fernández^c

^aSección de Neumología. Hospital Xeral-Calde. Lugo. España.

^bSección de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

^cServicio de Geriátrica. Hospital Xeral-Calde. Lugo. España.

^dUnidad de Neumología. Hospital Comarcal de Monforte. Lugo. España.

^eDirección científica. Aventis Pharma. Madrid. España.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de la tromboembolia pulmonar submasiva (TEP) con enoxaparina en comparación con heparina no fraccionada.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyó en el estudio, de forma prospectiva, a 56 pacientes con TEP que no precisaron tratamiento fibrinolítico. Se asignaron de forma aleatoria a dos grupos de tratamiento: el grupo A, que recibió enoxaparina (1 mg/kg cada 12 h) y el grupo B, al que se le administraron dosis ajustadas de heparina no fraccionada. La anticoagulación oral se inició una vez que el diagnóstico se comprobó y se mantuvo durante 6 meses. Se evaluó la incidencia de recurrencia tromboembólica y de hemorragia mayor al cabo de ese tiempo.

RESULTADOS: Seis pacientes fueron excluidos del estudio. De los 50 finalmente incluidos, 29 fueron asignados al grupo A (enoxaparina) y 21 al grupo B (heparina no fraccionada). Tres pacientes del grupo A (10,7%) fueron diagnosticados de recurrencia tromboembólica, mientras que dicha complicación se constató en dos pacientes del grupo B (9,5%). No se encontraron diferencias significativas. Dos pacientes fallecieron, siendo una de las muertes achacada a hemorragia secundaria a la anticoagulación oral (grupo A) y la otra a un proceso independiente a la enfermedad tromboembólica.

CONCLUSIONES: El empleo de enoxaparina en el tratamiento inicial del TEP parece ser tan efectivo y seguro como el uso de heparina no fraccionada.

Palabras clave: Tromboembolia pulmonar. Heparina no fraccionada. Heparina de bajo peso molecular. Enoxaparina.

Introducción

Hasta la aparición de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), la anticoagulación durante la fase agu-

Multicenter, prospective study comparing enoxaparin with unfractionated heparin in the treatment of submassive pulmonary thromboembolism.

OBJECTIVE: To compare the safety and efficacy of enoxaparin and unfractionated heparin in the treatment of submassive pulmonary thromboembolism (PTE).

MATERIAL AND METHODS: Fifty-six patients with PTE who did not need fibrinolytic treatment were enrolled prospectively. The patients were randomly assigned to 2 treatment groups: Group A received enoxaparin (1 mg/kg every 12 hours) and Group B received adjusted doses of unfractionated heparin. The oral anticoagulant therapy was started on confirmation of the diagnosis and continued for 6 months. Incidences of recurrence of thromboembolism and of severe bleeding were assessed at the end of this period.

RESULTS: Six patients were withdrawn from the study. Twenty-nine of the 50 remaining patients were in Group A (enoxaparin) and 21 in Group B (unfractionated heparin). A recurrence of thromboembolism was diagnosed in 3 patients from Group A (10.7%) and 2 patients from Group B (9.5%). There were no significant differences. Two patients died, one death being attributed to bleeding secondary to the oral anticoagulant treatment (Group A) and the other to a process unrelated to PTE.

CONCLUSIONS: Enoxaparin seems to be as effective and safe as unfractionated heparin in the initial treatment of PTE.

Key words: Pulmonary thromboembolism. Heparin: unfractionated. Low molecular weight. Enoxaparin.

da de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se llevaba a cabo mediante el uso de las heparinas no fraccionadas (HNF). La utilización de preparados de HBPM puede simplificar en gran medida el tratamiento de la ETV, dado que son administradas por vía subcutánea, a una dosis fija, y no precisan una monitorización en el laboratorio, excepto durante el embarazo y en casos de insuficiencia renal, en los que es recomendable medir la actividad anti-Xa. Esto, unido a la posibilidad de que el tratamiento se realice en el domicilio, hace

Este trabajo ha sido presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Patología Respiratoria (Estocolmo 2002).

Correspondencia: Dr. L.A. Pérez de Llano.
Unidad de Endoscopias. Hospital Xeral de Lugo.
Severo Ochoa, s/n. 27004 Lugo. España.

Recibido: 7-11-2002; aceptado para su publicación: 4-2-2003.

que la relación coste/beneficio sea mejor con las HBPM que con las HNF¹.

La eficacia y seguridad de las HBPM en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) están avaladas por un gran número de estudios. Incluso algunos metaanálisis han demostrado que las HBPM son más eficaces y seguras que la HNF en este contexto². En el caso de la tromboembolia pulmonar (TEP), el grado de evidencia científica es menor, aunque se han publicado estudios que demuestran, cuando menos, una equivalencia entre las HBPM y HNF en cuanto a seguridad y eficacia³⁻⁸. Sin embargo, estos ensayos fueron realizados con diferentes compuestos (fraxiparina³, dalteparina^{4,8}, reviparina⁵ y tinzaparina^{6,7}), empleando diferentes regímenes –una o dos veces al día– de administración, y es posible que los resultados obtenidos con cada una de las HBPM no sean extrapolables al resto de ellas^{9,10}. Nosotros hemos llevado a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico con la intención de conocer si el tratamiento inicial de la tromboembolia pulmonar con enoxaparina tiene una eficacia y seguridad similares al tratamiento con HNF.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, en el que se compara el tratamiento de TEP submasiva con HNF y enoxaparina (1 mg/kg cada 12 h). El protocolo contempló el diagnóstico objetivo de TEP y TVP, y fue aprobado por el Comité Ético del Servicio Gallego de Salud (SERGAS). El estudio se desarrolló en tres hospitales: el Hospital Xeral-Calde de Lugo, el Hospital Comarcal de Monforte y el Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Se incluyó en él a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TEP que firmaron el consentimiento informado y que no presentaron criterios de exclusión, que fueron: episodio previo de ETV, TEP con repercusión hemodinámica, factor de hipercoagulabilidad conocido, tratamiento anticoagulante, embarazo, contraindicación formal de anticoagulación o enfermedades graves concomitantes.

Los pacientes fueron aleatorizados mediante listados de asignación para cada centro utilizando el programa estadístico SAS. A todos ellos se les realizaron una gammagrafía ventilación-perfusión en las primeras 24 h y una flebografía de las extremidades inferiores. Se consideró probada la presencia de TVP si se observaba un defecto de llenado intraluminal evidente en dos o más proyecciones, o si se apreciaba un corte abrupto en el trayecto de una vena del sistema profundo. Se aceptó el diagnóstico de TEP si el resultado de la gammagrafía era clasificado como “alta probabilidad” de acuerdo con los criterios del PIOPED¹¹ o si la arteriografía era positiva. El resultado de la arteriografía se consideró positivo únicamente si se comprobaba la presencia de un defecto de llenado intraluminal en dos proyecciones y si se objetivaba la oclusión de una arteria pulmonar. También se aceptó el diagnóstico de TEP en aquellos pacientes con flebografía positiva y clínica compatible, sin evidencia de otra enfermedad pulmonar que pudiera causar los síntomas, aunque el resultado de la gammagrafía no fuese de “alta probabilidad”. Ante una gammagrafía normal, el diagnóstico de TEP fue excluido.

Los pacientes fueron asignados a dos grupos de tratamiento: grupo A, que recibió enoxaparina, a dosis de 1 mg/kg de peso cada 12 h, y grupo B, al que se administró heparina sódica Rovi al 5%, pautada en un bolo inicial de 5.000 UI y en perfusión continua mediante bomba IVAC 5910®, ajustada se-

gún resultados del tiempo de tromboplastina parcial (TTPA), para una dosis aproximada de 35.000 UI/día. Cuando se estableció el diagnóstico de certeza de TEP y no fue necesario realizar otras pruebas diagnósticas, se comenzó la anticoagulación oral con acenocumarol. Ambos tratamientos se simultanearon hasta lograr un INR de 2-3. Se programaron visitas ambulatorias al cabo de 1, 3 y 6 meses del alta hospitalaria para conocer la evolución clínica y evaluar si la anticoagulación era suficiente (INR mayor de 2 en más del 70% de los controles). Los pacientes fueron aleccionados para acudir al hospital en cualquier momento en que presentasen clínica sospechosa de un nuevo episodio de TEP o TVP. Se consideró probada la recurrencia si la gammagrafía ponía de manifiesto defectos de perfusión inexistentes en la exploración inicial, si la arteriografía evidenciaba nuevos defectos de llenado intraluminales, si la flebografía demostraba afectación de un territorio venoso diferente del previo o si se constataba una extensión proximal del trombo mayor de 5 cm. Se clasificó una hemorragia como “mayor” en caso de que fuese intracraneal, retroperitoneal, de que requiriese transfusión o ante una disminución de la hemoglobina en dos o más puntos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico descriptivo se emplearon la media y la desviación típica, y el porcentaje para las variables cualitativas. Las variables continuas de los pacientes en los dos grupos de tratamiento se compararon mediante las pruebas de la t de Student o de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de la variable. Las variables cualitativas se compararon entre ambos grupos mediante el estadístico exacto de Fisher.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 56 pacientes con TEP. Seis pacientes fueron excluidos del estudio, en dos casos por diagnóstico inadecuado, en otros dos por antecedentes de ETV y en dos más por pérdida en el seguimiento. De los 50 pacientes restantes (34 varones y 16 mujeres, con una edad media de 66,2 ± 16,1 años), 29 fueron asignados al grupo A (enoxaparina) y 21 al grupo B (HNF). Las características clínicas de la población objeto de estudio se resumen en la tabla I. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad ($p =$

TABLA I
Características de los pacientes del estudio de acuerdo con el grupo de tratamiento

Características	Grupo A (enoxaparina)	Grupo B (HNF)
Sexo		
Varón	20 (69%)	14 (66,7%)
Mujer	9 (31%)	7 (33,3%)
Edad (años)	66,5 ± 16,2	65,9 ± 16,3
Factor predisponente temporal	13 (44,8%)	9 (42,9%)
Presencia de TVP	7/29 (39%)	12/21 (71%)
PaO ₂	60,6 ± 15,0	63,5 ± 11,5
DAaO ₂	43,9 ± 15,5	40,7 ± 14,7
Frecuencia respiratoria	21,6 ± 6,1	20,2 ± 6,8
PAS	134 ± 21,8	136,9 ± 25,1
S1Q3T3	3 (18,8%)	5 (35,7%)
Radiografía de tórax anormal	18 (62,1%)	9 (42,9%)

HNF: heparina no fraccionada; TVP: trombosis venosa profunda; PAS: presión arterial sistólica.

TABLA II
Factores predisponentes de acuerdo con los grupos de tratamiento

Tipo de factor	HBPM		HNF	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Traumatismo	2	16,7	2	28,6
Cirugía	4	33,3	2	28,6
Inmovilización por enfermedad	4	33,3	3	42,9
Estados de hipercoagulabilidad	1	8,3	–	–
Traumatismo y cirugía	1	8,3	–	–
Total	12	100,0	7	100,0

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparinas no fraccionadas.

TABLA III
Distribución de los defectos encontrados en la gammagrafía pulmonar, arteriografía y flebografía, especificados por grupo de tratamiento

	HBPM		HNF	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Defectos en la gammagrafía				
Defecto de perfusión lobar	7	24,1	7	33,3
Defecto de perfusión segmentario	5	17,2	2	9,5
Dos o más defectos segmentarios	17	58,6	12	57,2
Total	29	100,0	21	100,0
Defectos en la arteriografía				
Defectos de perfusión periféricos	–	–	1	16,7
Tronco principal de la AP	4	33,3	2	33,3
Rama lobar de la AP	8	66,7	2	33,3
Rama segmentaria de la AP	–	–	1	16,7
Total	12	100,0	6	100,0
Defectos en la flebografía				
Trombosis venosa				
Unilateral	5	83,3	8	88,9
Bilateral	1	16,7	1	11,1
Trombosis venosa				
Proximal	5	100,0	8	80,0
Territorio sural	–	–	2	20,0
Normal	22	71,0	9	29,0

En el caso de la arteriografía y de la flebografía, se puede encontrar más de un defecto en un mismo paciente. HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparinas no fraccionadas; AP: arteria pulmonar.

0,783), sexo ($p > 0,999$), ausencia o presencia de factor predisponente ($p > 0,999$), frecuencia respiratoria ($p = 0,286$), presión arterial sistólica ($p = 0,661$), anomalías electrocardiográficas ($p = 0,768$), PaO_2 ($p = 0,710$) o alteraciones radiológicas ($p = 0,252$). En la tabla II se especifican los factores predisponentes en ambos grupos de tratamiento. En el grupo A, el 29% de los pacientes fueron diagnosticados de TVP, frente al 71% en el grupo B, lo que sí constituye una diferencia significativa ($p = 0,030$). Fue necesario realizar una arteriografía en 10 pacientes del grupo A y en 6 pacientes del grupo B. En la tabla III se indican la localización y extensión de los defectos hallados en la gammagrafía, arteriografía y flebografía.

Tres pacientes del grupo A (10,7%) fueron diagnosticados de recurrencia tromboembólica, mientras que dicha complicación se constató en dos pacientes del grupo B (9,5%) (tabla IV). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,878$). En todos los casos, las recurrencias fueron pulmonares y ocurrieron entre el alta hospitalaria y la primera revisión, un mes después. Ningún paciente falleció como consecuencia de una recurrencia. Sólo en un caso la recurren-

TABLA IV
Recurrencias, hemorragias mayores y muerte en los pacientes del estudio, de acuerdo con el grupo de tratamiento

Acontecimiento y momento de la incidencia	Grupo A (enoxaparina)	Grupo B (HNF)
Recurrencia		
Ingreso inicial	0	0
Ingreso inicial-1 mes	3	2
1-3 meses	0	0
3-6 meses	0	0
Total	3 (10,7%)	2 (9,5%)
Hemorragia mayor		
Ingreso inicial	1	0
Ingreso inicial-1 mes	0	0
1-3 meses	0	0
3-6 meses	0	0
Total	1	0
Muerte		
Ingreso inicial	2	0
Ingreso inicial-1 mes	0	0
1-3 meses	0	0
3-6 meses	0	0
Total	2 (6,89%)	0 (0%)

cia coincidió con una anticoagulación por debajo del rango terapéutico (INR < 2), hecho constatado en un paciente perteneciente al grupo B.

Dos pacientes fallecieron, ambos pertenecientes al grupo A. En un caso, la muerte se produjo durante el ingreso inicial, como consecuencia de una aspergilosis pulmonar. El otro falleció 7 días después de la inclusión en el estudio por un shock hipovolémico achacado a una hemorragia masiva retroperitoneal secundaria a la anticoagulación oral (tabla IV). Éste fue el único episodio de hemorragia mayor documentado a lo largo del estudio. En la tabla IV aparecen detallados el número de recurrencias, hemorragias y muertes en ambos grupos a lo largo del estudio.

La estancia media hospitalaria fue de 10,4 días en el grupo A y de 10,2 días en el B ($p = 0,903$).

Discusión

A pesar de que las HBPM se han impuesto como el tratamiento inicial de la ETV desbancando el uso de la HNF, son compuestos con diferentes pesos moleculares, distinta afinidad por las proteínas plasmáticas, una vida media plasmática variable y diferente acción inhibitoria frente al factor Xa y trombina. Nuestro estudio compara la eficacia y la seguridad de la enoxaparina y la HNF en el tratamiento inicial de TEP submasiva. Para ello, los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tratamiento inicial, grupos comparables en cuanto a edad, sexo, presencia o ausencia de un factor desencadenante temporal (inmovilización) o el valor de la PaO₂ en el momento de la inclusión. Se incluyó a un número significativamente mayor de varones que de mujeres, lo que no está en consonancia con los hallazgos de Stein et al¹², quienes por encima de los 50 años de edad (la edad media en nuestra serie fue de 66 años) observaron una mayor incidencia en mujeres. Además, es necesario reseñar que se observó un número de pacientes con TVP significativamente mayor en el grupo tratado con HNF, probablemente por azar. Algún estudio apunta a la posibilidad de que el riesgo de recurrencia sea mayor en aquellos pacientes con TVP proximal en el momento de iniciar el tratamiento¹³, pero esto no fue corroborado en el nuestro.

En esta serie se demostraron 5 episodios de recurrencia: tres en el grupo de enoxaparina o HBPM y dos en el grupo de HNF. Los pacientes que los sufrieron (4 mujeres y un varón) tenían una edad media de 63 años (rango, 44-80), y en 4 de los 5 casos existía un factor predisponente previo (cirugía o traumatismo). Esta notoria prevalencia de factores predisponentes temporales en los pacientes con recurrencia no concuerda con los datos publicados¹⁴, que atribuyen un porcentaje de recurrencias menor a este subgrupo (1,4%) respecto al subgrupo de ETV idiopática (6,7%). Nuestros resultados ofrecen un porcentaje de recurrencia similar entre ambos grupos de tratamiento: un 10,7% en el grupo A y un 9,5% en el grupo B ($p = 0,878$). Todas las recurrencias fueron pulmonares, se produjeron entre el ingreso inicial y la primera revisión (un mes) y fueron diagnosticadas basándose en criterios estrictos. En todos los casos los

pacientes estaban recibiendo anticoagulación oral y en ninguno fue causa de muerte. Estos porcentajes de recurrencia superan los publicados en el estudio Columbus⁵ (5,9% de recurrencias con reviparina), en el de Simmoneau et al⁶ (1,6% con tinzaparina) y en el de Hull et al⁷ (ninguno con tinzaparina), y se encuentran en el límite alto de lo hallado en otros estudios^{15,16}. Este hecho no se puede explicar por una inadecuada anticoagulación oral (INR < 2), ya que esta circunstancia sólo se constató en un paciente. Tampoco parece haber influido la duración del tratamiento (4-7 días) con enoxaparina o HNF, similar al habitualmente empleado, y es improbable que la causa resida en el empleo de enoxaparina como tratamiento de TEP, dado que el porcentaje de recurrencias no fue significativamente diferente del observado en el grupo que recibió HNF.

Si bien es cierto que la utilización de HBPM permite una disminución de los costes evitando o acortando el período de ingreso^{1,8}, nosotros no encontramos diferencias significativas en la duración de la hospitalización, debido a que ésta no era la intención del estudio, diseñado para dotar de similares características a ambos grupos de tratamiento.

La principal limitación de este estudio es el número de pacientes incluidos, escaso para hacer una valoración definitiva. De todas formas, los resultados obtenidos en este estudio apuntan en la dirección de los ya publicados, y consideramos que la enoxaparina es un tratamiento inicial eficaz y seguro en pacientes con TEP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hull RD, Pineo GF, Raskob GE. The economic impact of treating deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects. *low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin*. *Haemostasis* 1998;28 (Suppl 3):8-16.
2. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-9.
3. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85:1380-9.
4. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet Juvin K, Charbonnier B, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-5.
5. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
6. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
7. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *American-Canadian*

PÉREZ DE LLANO LA, ET AL. ESTUDIO MULTICÉNTRICO, PROSPECTIVO, DE COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR SUBMASIVA CON ENOXAPARINA Y HEPARINA NO FRACCIONADA

- Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:229-36.
8. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000;83:209-11.
 9. Van der Heijden JF, Prins MH, Buller HR. Low-molecular-weight heparins: are they interchangeable? *Haemostasis* 2000;30(Suppl 2):148-57; discussion 146-7.
 10. Monreal Bosch M. Tratamiento del embolismo pulmonar submasivo de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:943-6.
 11. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
 12. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest* 1999;116:909-13.
 13. 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. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
 14. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-6.
 15. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
 16. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.