

VASCULAR PERIFERICO

COMPARACION ENTRE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR** Y LA HEPARINA NO FRACCIONADA

A Encke, K. Breddin*

SUMMARY:

In a prospective, randomized multicentre trial the efficacy and safety of the low molecular weight heparin (LMWH) fraction and unfractionated calcium heparin were compared for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Of 1909 patients included in the trial 1896 underwent abdominal surgery and received either one daily subcutaneous injection of 7500 anti-Xa units L.M.W.H. or 5000 units calcium heparin three times a day subcutaneously. Elastic compression stockings were worn by both groups of patients in the postoperative period. Before randomization the patients were stratified in two subgroups with or without malignant disease. To assess the rate of deep

vein thrombosis (DVT), ¹²⁵I-labelled fibrinogen leg scanning was performed daily for 7 postoperative days. Positive results were confirmed by phlebography whenever possible. Venous thrombosis occurred in 27 of 960 patients (2.8 per cent) given L.M.W.H. and in 42 of 936 patients (4.5 per cent) given calcium heparin (P= 0034) : The rates of proximal vein thrombosis were 0.4 per cent (4 patients) and 1.4 per cent (13 patients) respectively (P>0.05). Pulmonary embolism occurred in 2 of 960 patients (0.2 per cent) treated with L.M.W.H. and in 5 of 936 patients (0.5 per cent) treated with calcium heparin. The two treatments were equally well tolerated. Intra and postoperative blood loss, the number of wound haematomas as well as frequency and volume of transfusions were similar in both groups. The present trial demonstrates that a single daily subcutaneous injection of L.M.W.H. is more effective than the established low dose subcuta-

*Department of Surgery, University of Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main 70, RFA

**Fraxiparine. Heparina de bajo peso molecular. Sanofi-Winthrop

neous heparin prophylaxis with 500 units three times per day in preventing postoperative DVT after abdominal surgery in patients wearing compression stockings.

Keywords: Low molecular weight heparin, L.M.W.H., Heparin, Vein thrombosis, Pulmonary embolism, ¹²⁵I-labelled fibrinogen leg scanning, Thrombosis prevention, Abdominal surgery.

INTRODUCCION:

En los últimos años las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han atraído cada vez más el interés científico y clínico como fármacos antitrombóticos. Su investigación clínica se ha centrado principalmente en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) después de una intervención quirúrgica¹⁷⁻²⁸. Las HBPM poseen un perfil farmacológico distinto del de la heparina no fraccionada⁶. Tienen una vida media más prolongada, una mayor biodisponibilidad¹² y se ha descrito que presentan efectos antitrombóticos cuando se administran por vía subcutánea una vez al día. Sin embargo, en comparación con la heparina no fraccionada, muestran una inhibición de la trombina considerablemente inferior, por lo que su actividad antifactor Xa es relativamente más intensa²¹⁻¹⁵. Además las HBPM tienen una menor interacción con las plaquetas²⁴⁻¹³ y pueden inducir un efecto profibrinolítico²⁹⁻⁸. Experimentalmente, las HBPM producen menos hemorragia para idéntico efecto antitrombótico⁵⁻⁴. En base a estas propiedades, se consideró que las HBPM resultaban prometedoras como antitrombóticos para la prevención de las enfermedades tromboembólicas¹³. Los primeros datos clínicos obtenidos con el Fraxiparin® (Código: CY 216; Choay, París) fueron los de un estudio publicado en 1982¹⁷. Más recientemente, esta sustancia ha sido objeto de otras investigaciones en un ensayo a doble ciego en el que se incluyó a 395 pacientes de cirugía general y en estudio

abierto de 910 pacientes¹⁸. En el ensayo controlado se observó una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de la TVP. Esta frecuencia se redujo desde el 7,5 % en los pacientes a quienes se administraban 5.000 unidades de heparina no fraccionada dos veces al día por vía subcutánea al 2,5% en los pacientes que habían recibido una única inyección subcutánea diaria de 7.500 unidades anti-Xa de Fraxiparin. El presente estudio se ha realizado para investigar la eficacia de la HBPM en comparación con la pauta de dosis bajas de heparina (5.000 unidades 3 veces al día por vía subcutánea). Esta última pauta constituye un modelo estandar actualmente válido para la evaluación de la eficacia de una HBPM, puesto que la eficacia de la heparina no fraccionada se ha establecido en un amplio ensayo multicéntrico¹⁶.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes: Se incluyó en el estudio a hombres y mujeres de más de 40 años en los que se había programado una intervención quirúrgica abdominal electiva. Otros criterios de inclusión predefinidos fueron los siguientes: duración esperada de la intervención de más de 30 minutos y duración prevista de la hospitalización de al menos 7 días. Las causas de exclusión fueron las siguientes: embarazo; hipersensibilidad a la heparina, el yodo o los medio de contraste; intervención no electiva; trastornos de la glándula tiroides; disfunción renal grave; trastornos de la coagulación preexistentes; trombocitopenia; tratamiento simultáneo con fármacos antitrombóticos como los dextranos; úlcera péptica activa; TVP preexistente, y episodios tromboembólicos en los 3 meses previos a la entrada en el estudio. Se registró la presencia o ausencia de los siguientes factores de riesgo: enfermedad maligna, cardiopatía, enfermedad respiratoria y obesidad. Dado que en los centros participantes se utilizaban de forma habitual las medias elásticas de compresión, se estableció que su uso sería obligatorio para todos los pacientes durante el período postope-

ratorio hasta que la movilización fuera completa. En la mayoría de los casos se utilizó un mismo tipo (proporcionado por Weihermuller and Voigtmann, Bayreuth, República Federal de Alemania). El protocolo del ensayo fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Frankfurt y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Diseño del estudio: Todos los datos disponibles en la literatura durante la fase de planificación del estudio indicaban una mayor eficacia del Fraxiparin por comparación tanto directa como histórica con la heparina cálcica a dosis bajas. En base a estos datos se supuso, para el cálculo del número de pacientes, que un 7,7% de los recibieron heparina cálcica presentarían una TVP postoperatoria¹⁹ y que el tratamiento con Fraxiparin debería reducir esta frecuencia a la mitad (3,9%)^{1,3}. Por razones éticas, la administración de fibrinógeno marcado radiactivamente se limitó al mínimo número de pacientes necesario para confirmar o rechazar esta hipótesis. Se eligió, por tanto, un enfoque de un solo lado y se calculó que serían necesarios 900 pacientes por grupo para detectar una diferencia estadísticamente significativa al nivel del 5% utilizando el cálculo exacto de Fisher (comparación de un lado, tasa de error tipo I = tasa de error tipo II = 0,05). El ensayo se diseñó en forma de estudio prospectivo, controlado, randomizado, multicéntrico y estratificado. Participaron en él un total de 21 departamentos de cirugía de Alemania⁹, España⁴, Bélgica² y Francia⁶, que aportaron 1.444, 178, 173 y 114 pacientes, respectivamente. El período de inclusión fue de 27 meses, desde enero de 1985 hasta marzo de 1987. La asignación de los pacientes al tratamiento con Fraxiparin o heparina cálcica se hizo según un esquema de distribución aleatoria. Antes de esta distribución se estratificó a los pacientes en 2 subgrupos según presentaran o no una enfermedad maligna. La distribución aleatoria se efectuó individualmente en cada subgrupo y cada centro. El ensayo no se realizó a doble ciego por

varios motivos. La dosificación y el ritmo de administración de los dos fármacos eran distintos y desde un punto de vista ético no podrían justificarse 2 inyecciones diarias de placebo en el grupo de HBPM. Además, las trombosis se valoraron con métodos objetivos.

Tratamiento: La HBPM Fraxiparin (número de lote 84114 DP) se obtuvo por extracción con etanol. Tenía un peso molecular medio de 4.500, según lo determinado por la cromatografía líquida de alto rendimiento, y una actividad específica de 200 unidades anti-Xa/mg (Institute Choay; Yin et al²⁰). En un análisis del tiempo parcial de tromboplastina activada la actividad fue de 50 unidades/mg. En el grupo de control se utilizó un preparado comercial de heparina cálcica no fraccionada. (Calciparin®, Choay, París, número de lote 84111 DP). La actividad específica de esta heparina era de 170 unidades/mg. Ambos fármacos se suministraron en jeringas ya llenas que contenían una solución acuosa de 7.500 unidades anti Xa de Fraxiparin en 0,3ml o 5.000 unidades de Calciparin en 0,2 ml. La primera inyección subcutánea de 7.500 unidades anti-Xa de Fraxiparin se administró 2 horas antes de la intervención. La segunda dosis se administró 8 horas después de la misma. Las posteriores inyecciones de 7.500 unidades anti-Xa se efectuaron cada 24 horas, entre las 7,00 y las 10,00 horas desde el primer día hasta el séptimo día del período postoperatorio. El Calciparin se administró por vía subcutánea 2 horas antes de la intervención en una dosis de 5.000 unidades. La segunda inyección subcutánea se administró a las 8 horas de la intervención en la misma dosis. Las posteriores inyecciones de 5.000 unidades se iniciaron por la mañana del primer día del período postoperatorio y se mantuvieron cada 8 horas hasta llegar al séptimo día del período postoperatorio.

Valoraciones: Se efectuó a los pacientes una gammagrafía de las piernas con fibrinógeno marcado con ¹²⁵I el día de la intervención y luego diariamente durante 7 días consecutivos.

Se bloqueó la glándula tiroides antes de la intervención y durante el período de observación utilizando yoduro potásico o Endojodin® (Bayer, Leverkusen, República Federal de Alemania). Todos los pacientes reci-

TABLA 1.
Pacientes e intervenciones

Características	Grupo de tratamiento	
	H.B.P.M.	Heparina cálcica
Número de pacientes	968	941
Admitidos	8	5
No tratados	960	936
Analizados		
Sexo		
Varones	486	493
Mujeres	474	443
Edad (años)*	61 ± 12	61 ± 11
Peso (kg)*	70 ± 13	70 ± 13
Enfermedad maligna	355 (37,0%)	349 (37,3%)
Otros pacientes con al menos un factor de riesgo	270	252
Tipo de cirugía**		
Gástrica	104	128
Biliar	300	280
Pancreática	20	26
Colon/recto	214	199
Resto de intestino	71	87
Herniotomía	185	169
Varios	147	117
Duración de la intervención (min)*	121 ± 78	123 ± 82

*Media ± DE; ** son posibles respuestas múltiples.

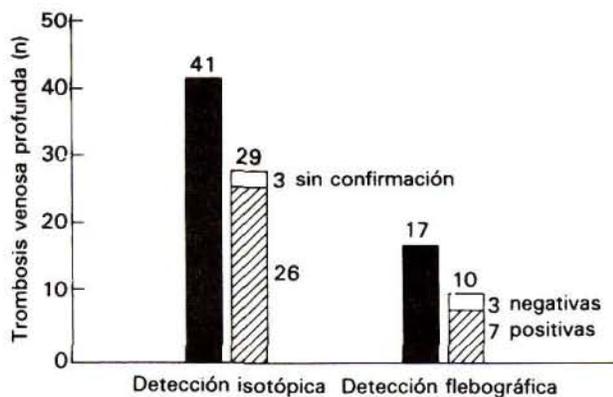


Figura 1. Gammagrafías positivas de las piernas y número de flebografías en los 2 grupos de tratamiento. ■ heparina cálcica; ▨ H.B.P.M.

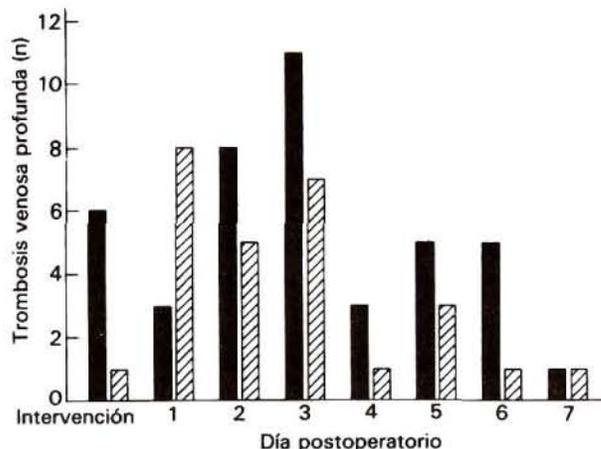


Figura 2. Día de inicio de la trombosis venosa profunda en los 2 grupos de tratamiento. ■ heparina cálcica; ▨ H.B.P.M.

TABLA 2.
Incidencia de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar

	Grupo de tratamiento	
	H.B.P.M. (n = 960)	Heparina cálcica (n = 936)
Dosis de tratamiento por día	1 x 7.500 unidades anti-Xa	3 x 5.000 unidades
Trombosis venosa profunda	27 (2,8%)*	42 (4,5%)*
Trombosis venosa proximal	4	13
TVP con síntomas clínicos	3	9
Embolia pulmonar		
Días 0-7	1	2
Después del día 7	1	3
Total	2	5

*p <0,05 prueba exacta de Fisher (H.B.P.M.) en comparación con heparina cálcica; n: número de pacientes.

bieron 4 MBq de fibrinógeno marcado con ¹²⁵I (Amersham, Reino Unido) por vía intravenosa en las 2 horas siguientes a la operación. Las gammagrafías de las piernas según la técnica descrita por Kakkar et al²¹. Una gammagrafía de las piernas positiva debía confirmarse mediante flebografía salvo que estuviera contraindicada o el paciente se negara a que se le practicara. En el protocolo del estudio se definió previamente que en los pacientes con

TABLA 3.
Incidencia de la trombosis venosa profunda
de los diversos centros

Centro	Tratamiento con (H.B.P.M.) (n = 960)		Tratamiento con heparina cálcica (n = 936)	
	Número de pacientes	Pacientes con TVP	Número de pacientes	Pacientes con TVP
1: Frankfurt	24	-	28	-
2: Bremen	110	-	108	-
3: Mainz	89	2	88	7
4: Heidelberg	22	-	27	1
5: Wuerzburg	108	5	110	5
6: Bruchsal	91	2	89	1
7: Munich	109	4	110	5
8: Tuebingen	80	1	80	5
9: Berlín	85	11	79	14
10: Lyon	26	-	23	-
11: Marsella I	4	-	5	-
12: Marsella II	10	-	7	-
13: París I	8	-	7	-
14: París II	3	-	3	-
15: Toulouse	6	-	6	-
16: Pamplona	27	-	23	-
17: Madrid	25	-	23	-
18: Valencia	26	-	24	-
19: Barcelona	17	2	13	3
20: Auvelais	42	-	36	-
21: Brujas	48	-	47	1
Total	960	27	936	42

TVP: trombosis venosa profunda; n: número de pacientes.

signos clínicos de trombosis pero sin una gammagrafía de las piernas positiva debería practicarse una flebografía. Si la gammagrafía era positiva en zonas situadas por debajo de la rodilla, se admitía la presencia de una trombosis venosa distal. Si la gammagrafía era positiva por encima de la rodilla o si lo era por encima y por debajo de la misma, se diagnosticaba una trombosis venosa proximal. Se registró la aparición de embolias pulmonares. Cuando se sospechaba esta situación, se exigía su confirmación mediante gammagrafía de perfusión-ventilación o angiografía. Se utilizaron varios métodos para valorar la pérdida hemática per y postoperatoria. EL cirujano valoraba una pérdida peroperatoria excesiva en base a su impresión visual. La pérdida postoperatoria se valoró objetivamente registrando el volumen de drenaje y el número y volumen de las transfusiones sanguíneas realizadas. Además, se do-

cumentó la aparición de hematomas en la herida y de microhematuria. Se determinaron las cifras de hemoglobina antes de la intervención y a los 3 y 7 días de practicada ésta. En el caso de que un paciente falleciera se investigaba la causa y se confirmaba en la autopsia si podía obtenerse el consentimiento de sus familiares para practicarla. Los datos de laboratorio obtenidos fueron los siguientes: número de plaquetas, tiempo de trombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y antitrombina III. Estos análisis se efectuaron el día antes de la intervención y al tercero y séptimo días del período postoperatorio. Las muestras de sangre se obtuvieron 3-4 horas después de la inyección de heparina. La mayoría de los centros participantes utilizaron reactivos Behring (Marburg, República Federal de Alemania) para el tiempo de trombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada y la antitrombina III. El estudio de la bioquímica sanguínea incluyó la determinación de la aspartato aminotransferasa, la alanino aminotransferasa y la gammaglutamil transpeptidasa.

Análisis estadísticos: Se comparó la homogeneidad de los 2 grupos de pacientes en cuanto a la edad, sexo, peso corporal, presencia de enfermedad maligna y tipo de intervención mediante métodos estadísticos descriptivos. Las frecuencias de la TVP en ambos grupos se compararon mediante la prueba exacta de Fisher (nivel de significación $p = 0,05$; comparación de un solo lado). En los análisis de eficacia y tolerancia se incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una parte de la medicación del estudio. Se valoraron las concentraciones de hemoglobina, los hemogramas y la bioquímica sanguínea utilizando el análisis de la varianza de mediciones repetidas.