

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Dr. Pablo Javier Marchena Yglesias
Departamento de Medicina Interna y Urgencias
Hospital General de Sant Boi
Parc Sanitari Sant Joan de Déu
VI Forum Multidisciplinar de la ETV



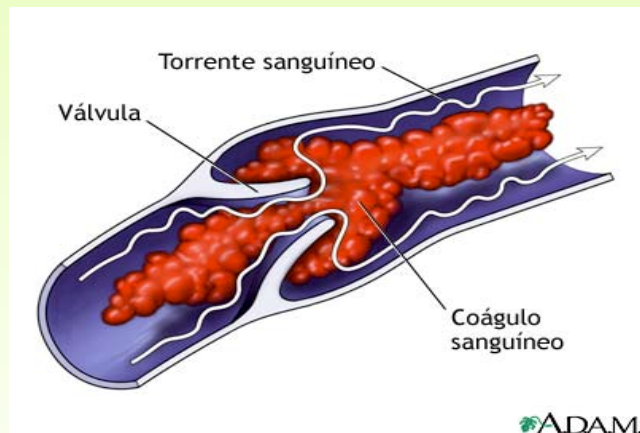
INTRODUCCIÓN

Tratamiento Agudo

Los 10 primeros días

Evitar progresión

Evitar la recidiva local



Tratamiento a largo plazo

> 10 días

Prevención de las recurrencias ETV

Recuperar permeabilidad venosa

Preservar la función valvular

- Disminución sd. postrombótico
- Disminuir HTAP secundaria

3-6-12 meses
(población general)

12 meses ó indefinido mientras
la enfermedad esté activa
(pacientes con cáncer)

8th ACCP

- **1.4 LMWH for the Initial Treatment of DVT / PE**
 - 1.4.1. In patients with **acute DVT**, we recommend **initial treatment with LMWH SC** once or twice daily, as an outpatient if possible (Grade 1C), or as an inpatient if necessary (Grade 1A), rather than treatment with IV UFH.
 - 1.4.2. In patients with acute DVT treated with LMWH, we recommend against routine monitoring with anti-factor Xa level measurements (Grade 1A).
 - 1.4.3. In patients with acute DVT and severe renal failure, we suggest UFH over LMWH (Grade 2C).
- **2.1 Duration of Anticoagulant Therapy**
 - 2.1.1. For patients with DVT secondary to a transient (reversible) risk factor, **we recommend treatment with a VKA for 3 months** over treatment for shorter periods (Grade 1A).
 - 2.1.2. For patients with unprovoked DVT, we recommend **treatment with a VKA for at least 3 months** (Grade 1A). We recommend that after 3 months of anticoagulant therapy, all patients with unprovoked DVT should be evaluated for the risk-benefit ratio of long-term therapy (Grade 1C). For patients with a first unprovoked VTE that is a proximal DVT, and in whom risk factors for bleeding are absent and for whom good anticoagulant monitoring is achievable, we recommend long-term treatment (Grade 1A).
 - For patients with a second episode of unprovoked VTE, we recommend long-term treatment (Grade 1A). For patients with a first isolated distal DVT that is unprovoked, we suggest that 3 months of anticoagulant therapy is sufficient rather than indefinite therapy (Grade 2B).
 - 2.1.3. For patients with **DVT and cancer**, we recommend **LMWH for the first 3 to 6 months of long-term anticoagulant therapy** (Grade 1A). For these patients, we recommend subsequent anticoagulant therapy with VKA or LMWH indefinitely or until the cancer is resolved (also, see Section 2.4) [Grade 1C].
 - 2.1.4. In patients who receive long-term anticoagulant treatment, the risk-benefit ratio of continuing such treatment should be reassessed in the individual patient at periodic intervals (Grade 1C).

La ACCP aconseja el tratamiento inicial con HBPM y la profilaxis secundaria con AVK el tiempo que requiera

¿Tratamos pacientes con HBPM a largo plazo?

HBPM	AVK	Sin tto a largo plazo	Otros
7015 (24.62%)	19989 (70.23%)	1221 (4.28%)	237 (0.83%)

N=28462 (Nov 2009)



Table 1 Clinical characteristics, treatment details, and 3-month clinical outcome of 14 391 patients with acute venous thromboembolism (VTE) according to the presence or absence of cancer

Patients, <i>n</i> (%)	Cancer, <i>n</i> = 2945 (%)	No cancer, <i>n</i> = 11 446 (%)	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i> -value
Clinical characteristics				
Gender (males)	1617 (55)	5542 (48)	1.3 (1.2–1.4)	< 0.001
Age > 65 years	1997 (68)	7353 (64)	1.2 (1.1–1.3)	< 0.001
Body weight < 60 kg	466 (16)	1205 (11)	1.6 (1.4–1.8)	< 0.001
Outpatients	2009 (69)	8092 (72)	0.9 (0.8–0.9)	0.001
Underlying conditions				
Recent major bleeding	100 (3.4)	269 (2.4)	1.5 (1.2–1.8)	0.001
Serum creatinine > 1.2 mg dL ⁻¹	495 (17)	1541 (14)	1.3 (1.2–1.5)	< 0.001
Risk factors for VTE				
Immobility ≥ 4 days	573 (20)	3014 (26)	0.7 (0.6–0.7)	< 0.001
Surgery	479 (16)	1420 (12)	1.4 (1.2–1.5)	< 0.001
Prior VTE	440 (15)	1840 (16)	0.9 (0.8–1.0)	0.133
VTE characteristics				
Symptomatic PE	1295 (44)	5216 (46)	0.9 (0.9–1.0)	0.120
For patients with DVT only				
Proximal DVT	1287 (89)	4708 (81)	1.8 (1.5–2.2)	< 0.001
Bilateral DVT	111 (6.8)	140 (1.2)	3.1 (2.4–4.1)	< 0.001
Initial therapy				
LMWH	2717 (92)	10332 (90)	1.3 (1.1–1.5)	< 0.001
UFH	192 (6.5)	951 (8.3)	0.8 (0.7–0.9)	0.001
Inferior vena cava filter	113 (3.8)	180 (1.6)	2.5 (2.0–3.2)	< 0.001
Long-term therapy				
AVK drugs	1349 (49)	8670 (80)	0.3 (0.2–0.3)	< 0.001
LMWH	1371 (50)	2326 (21)	3.4 (3.1–3.7)	< 0.001
3-month clinical outcome				
Fatal PE	78 (2.6)	156 (1.4)	2.0 (1.5–2.6)	< 0.001
Recurrent VTE	155 (5.3)	229 (2.0)	2.7 (2.2–3.4)	< 0.001
Fatal bleeding	30 (1.0)	40 (0.3)	2.9 (1.8–4.7)	< 0.001
Major bleeding	127 (4.3)	224 (2.0)	2.6 (1.8–2.8)	< 0.001
Overall death	656 (22)	509 (4.4)	6.2 (5.4–7.0)	< 0.001

AVK, anti-vitamin K; DVT, deep vein thrombosis; LMWH, low-molecular-weight heparin; NS, not significant; PE, pulmonary embolism; UFH, unfractionated heparin; 95% CI, 95% confidence interval.

**¿HBPM es una alternativa
segura y eficaz a los
anticoagulantes orales en el
tratamiento a largo plazo de
la ETEV?**

Comparación HBPM vs AVK

- Pini et al. Thromb Haemost 1994: recurrencias
- González-Fajardo et al. J Vasc Surg 1999 y 2008 : regresión trombo mejor con enoxaparina
- López-Beret et al. J Vasc Surg 2001: recanalización trombo con nandroparina
- Veiga F et al. Thromb Haemost 2000
- Van der Heiden et al. Cochrane Syst Rev. 2002
- Iorio et al. J Thomb Haemost 2003

Comparación HBPM y AVK

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular. Estudio comparativo con anticoagulación oral
 - Alonso et al. AN. MED. INTERNA (Madrid) 2008 Vol. 25, N.º 1, 4-8.

Evento	HBPM N=65	AVK N=118
Hemorragia	1.5%	3.4%
Fractura	7.5%	11%
Recidiva precoz	1.5%	5%
Recidiva tardía	3%	3.4%

- A randomised open-label trial comparing long-term subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis
 - Romera A et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 ;37(3):349-56.

Evento	HBPM N=119	AVK N=122
Hemorragia	0.84%	2.67%
Recurrencia	5%	10.7%
Recurrencia con cáncer	5.5%	21.2%
Recanalización vena 6m/12m	73.1% / 91.5%	47.5% / 69.2%

ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON HBPM VS ACO EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Departamento de Medicina Interna y Urgencias. Hospital de Sant Boi.

MÁS HBPM (n=39)

- > 75 años
- Con más riesgo de sangrado al diagnóstico
- Inmovilización médica
- TEP alto riesgo de complicaciones por PESI
- Más fallecimientos y complicaciones en general

MÁS ACO (n=49)

- < 75 años
- Bajo riesgo sangrado al diagnóstico
- TEP de bajo riesgo de complicaciones por PESI
- Más sangrados aunque menos complicaciones en general

SIN DIFERENCIAS HBPM /ACO

- En la forma de presentación
- Cáncer
- Idiopática
- Inmovilización quirúrgica
- ETEVE previa

¿A quién tratamos con HBPM?

- Cáncer
- Embarazadas
- Insuficiencia renal
- Situaciones especiales:
 - Contraindicación o dificultad para control de AVK
 - Alto riesgo de sangrado
 - Ancianos: deterioros cognitivos, dificultad a la movilidad

Embarazadas

- 6.1.1. For pregnant women with **acute VTE**, we recommend initial therapy with either adjusted dose **subcutaneous LMWH** or adjusted-dose UFH (IV bolus, followed by a continuous infusion to maintain the aPTT within the therapeutic range or subcutaneous therapy adjusted to maintain the aPTT 6 h after injection into the therapeutic aPTT range) for at least 5 days (Grade 1A).
- 6.1.2. **For pregnant women with acute VTE, after initial therapy, we recommend that subcutaneous LMWH or UFH should be continued throughout pregnancy (Grade 1B).**
- 6.1.3. For pregnant women with **acute VTE**, we suggest that anticoagulants should be **continued for at least 6 weeks postpartum (for a minimum total duration of therapy of 6 months)** [Grade 2C].
- 6.1.4. For pregnant women receiving adjusted dose LMWH or UFH therapy, we recommend discontinuation of the heparin at least 24 h prior to elective induction of labor (Grade 1C).

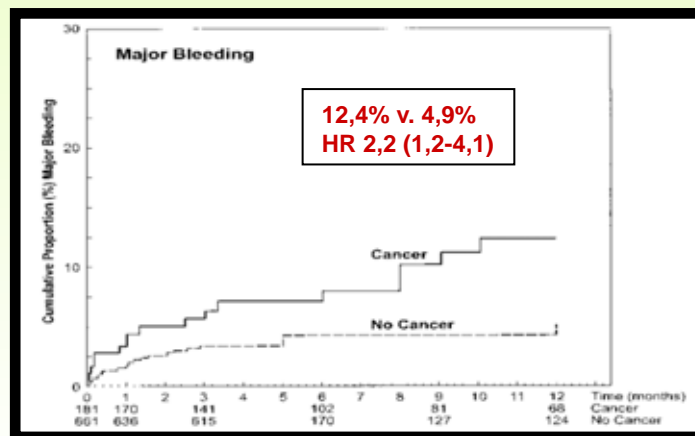
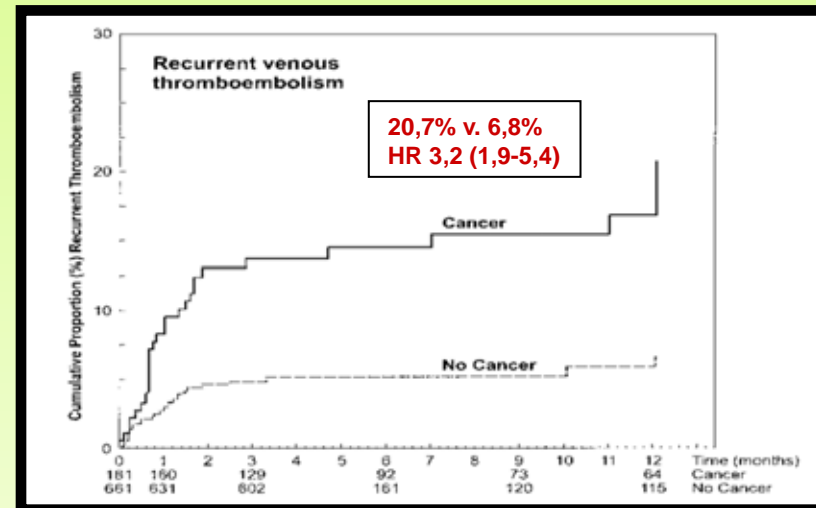
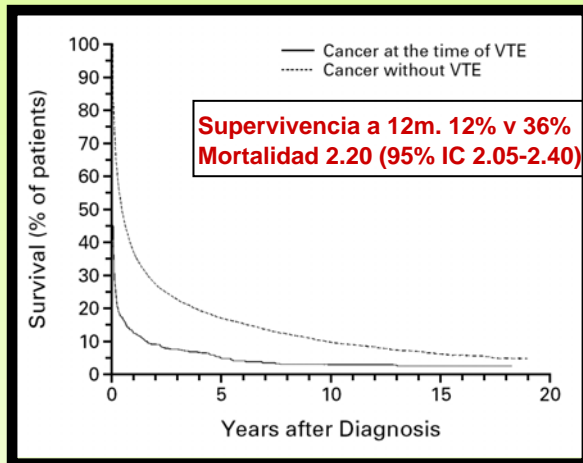
Tratamiento ETEV en ancianos

- Dificultad de controles de AVK
- Polifarmacia
- En la mayoría de ancianos existe un cierto grado de insuficiencia renal
- Mayor riesgo de sangrados

Cáncer y HBPM

HBPM y Cáncer

- Los paciente con ETEV se mueren más, recurren más y sangran más que los no oncológicos



Prandoni. *Blood* 2002; 100: 3484-8

Sorensen HT. *NEJM* 2000; 343: 1846-50.

Canthanox

- Enoxaparina (1.5 mg/Kg/d v. warfarina * 3 meses)
- Reducción eventos (ETEV recurrentes + sangrados)
21.1% → 10.5%. RR 2.02 (0.88-4.65)
- Tendencia reducción mortalidad 22.7% → 11.3%

ONCEROX

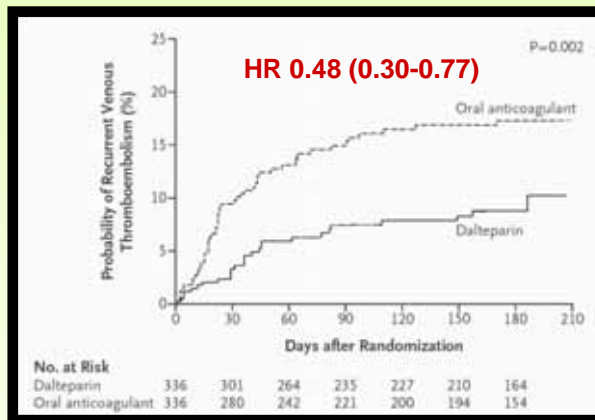
- Enoxaparina inicial +
 - AVK → 180 días
 - Enoxaparina 1 mgr/Kg
 - Enoxaparina 1.5 mgr/Kg } → 175 días
- No diferencias significativas en referencia a los sangrados

CLOT

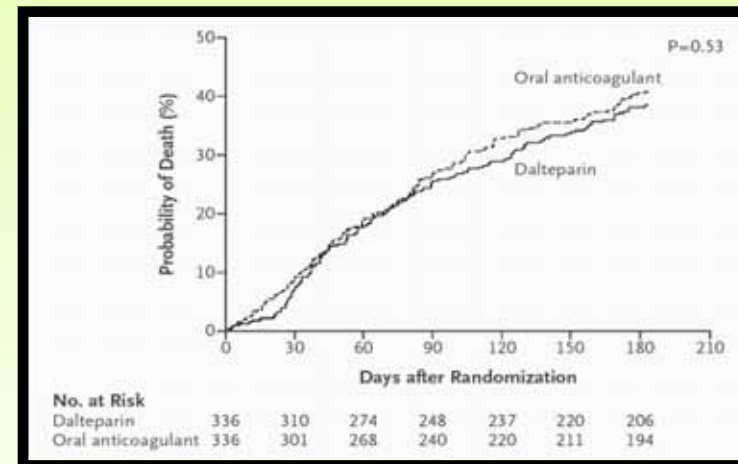
- Dalteparina (200 UI/Kg/d * 1 mes + 150 UI/Kg/d * 5 meses v. warfarina * 6 meses)
- Menores eventos con dalteparina

Table 3. Primary Efficacy Outcome Events.

Event	Dalteparin (N=336)	Oral Anticoagulant (N=336)
	<i>no. of patients</i>	
Deep-vein thrombosis alone	14	37
Nonfatal pulmonary embolism	8	9
Fatal pulmonary embolism	5	7
Total	27	53



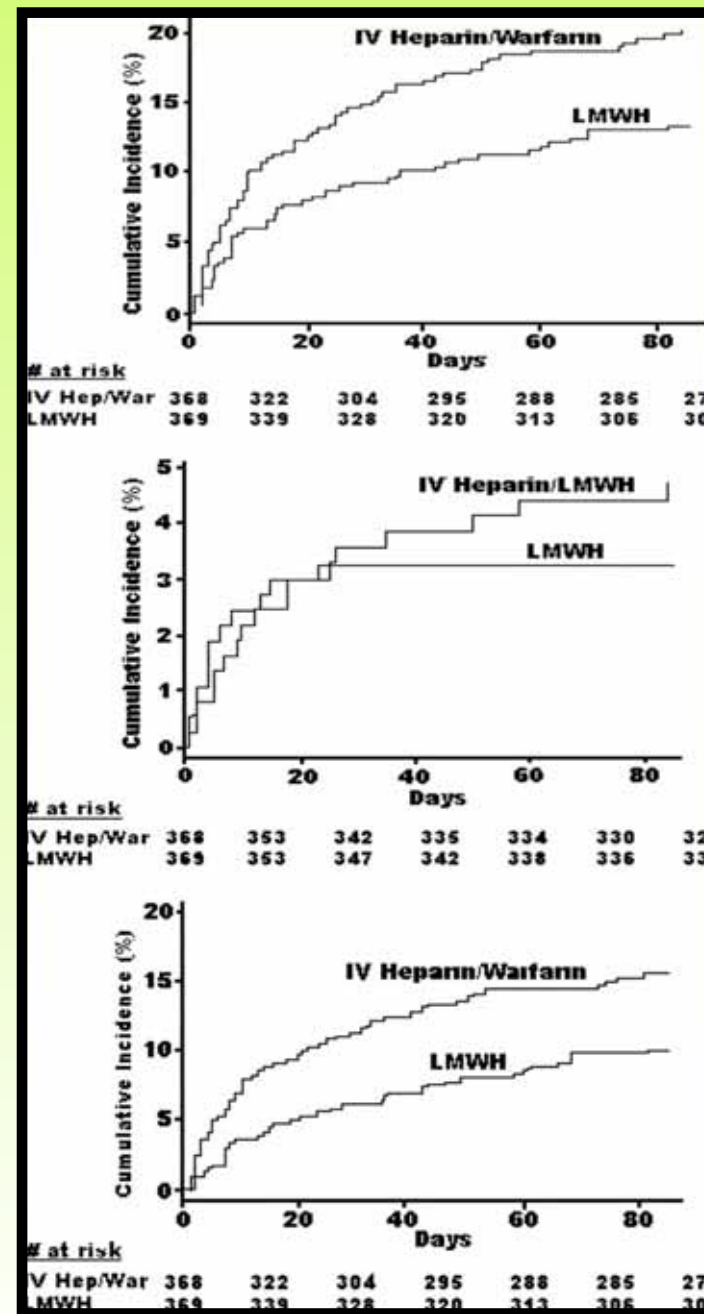
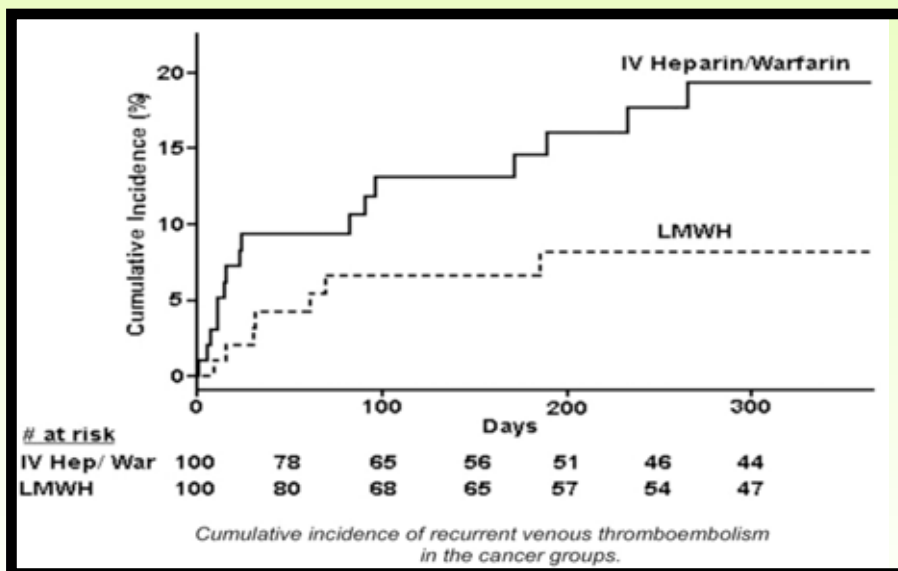
-Menores recurrencias



- Misma mortalidad

Main- LITE

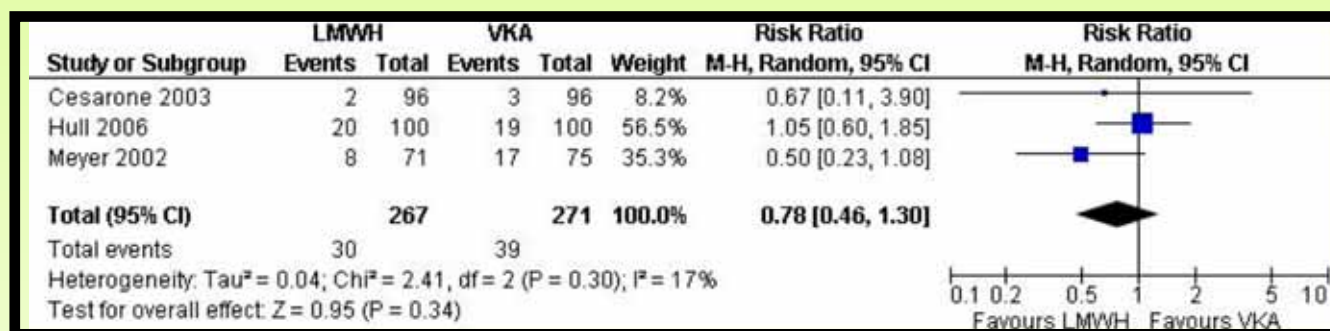
- Tinzaparina vs AVK 3 meses
- Menores recurrencia
- Menores sangrados



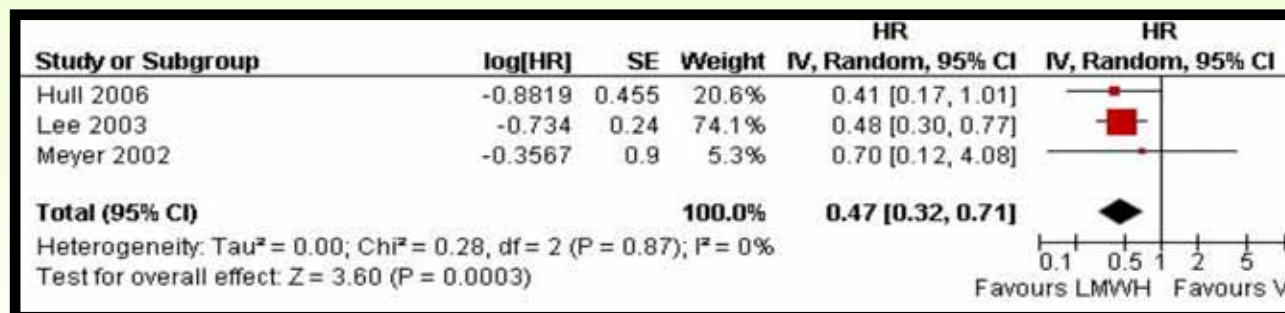
Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review

Elie A Akl*1, Maddalena Barba2, Sandeep Rohilla3, Irene Terrenato2, Francesca Sperati2, Paola Muti2 and Holger J Schünemann2

Comparison of the effects of LMWHs and vitamin K antagonists on survival (time to event analysis) in patients with cancer and venous thromboembolism.



Comparison of the effects of LMWHs and vitamin K antagonists on recurrent venous thromboembolism (survival analysis) in patients with cancer and venous thromboembolism.



**¿ Qué dosis de HBPM a largo
plazo en pacientes con
cáncer?**

Recomendaciones

- **ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) Ann Oncol 2009; 20: (suplemento 4): iv 182-iv 184**

El tratamiento recomienda en fase aguda con HBPM a dosis ajustadas al peso (200 UI/ Kg / día o 100 mgr /Kg / 12 horas basada en dalteparina) a dosis plenas durante los 5 primeros días y después AVK con INR entre 2-3 como tratamiento estándar. Los AVK tienen problemas en los pacientes con cáncer (recurren más y sangrán más) además de interacciones con otros fármacos. Por tanto y en función de de los ensayos clínicos randomizados (CLOT y LITE-Main/ LITE-Cancer +/- Canthanox) se recomienda que en los pacientes con cáncer se administre tras la fase aguda, un 75-80% de la dosis inicial hasta completar 6 meses de tratamiento (profilaxis secundaria) .

En ningún caso se puede saber que pasa más allá de esos 6 meses si bien estaría indicada la anticoagulación mientras hubiera evidencia de actividad maligna.

- **Italian Guidelines Clin Rev Oncol Hemol 2006; 59: 194-204**
- **French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Report from the working group. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 73: 31-46.**

- **ASCO GUIDELINE (Sociedad Americana de Oncología) J Clin Oncol 2007; 25: 5490-5505**

Basándose nuevamente en los tres ensayos clásicos, la ASCO recomienda la aplicación de HBPM para el tratamiento inicial y para el tratamiento crónico al menos 6 meses con reducción de dosis. Se basa en dalteparina (única HBPM aprobada por la FDA para el tratamiento a largo plazo en paciente con cáncer : 200 UI Kg/Kg/ día durante un mes y después 150 UI / Kg/ día los 5 meses restantes. El LITE se basa en aplicar tinzaparina 175 UI/ Kg/ día los 3 meses del ensayo en la rama de HBPM y el Canthanox lo hace con enoxaparina 1.5 mgr/ Kg / día durante los tres meses sin reducción de dosis.

- **NCCN Guideline (2009)**

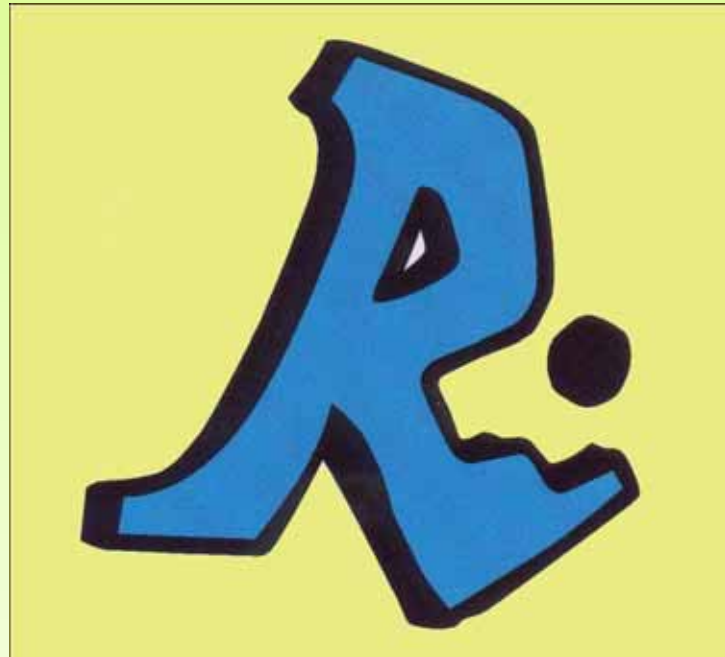
El tratamiento inicial se hará con dalteparina (200 UI/Kg/ día) , tinzaparina (175 UI/ Kg/ día) y enoxaparina (1 mgr /Kg / 12 horas). Cuando esté indicado el tratamiento a largo plazo con HBPM éste se realizará con disminución de dosis (que no especifica) . Por otra parte y aunque es un estudio de supervivencia el FAMOUS, aplica a la rama de HBPM 5000 UI fijas de dalteparina que en un análisis inicial, no logra más supervivencia en estudios posteriores en paciente con mejor pronóstico vital, la rama de HBPM tiene mejor supervivencia al año. De toda formas no está recomendado la aplicación de HBPM para mejorar la supervivencia.

LONG-TERM USE OF DIFFERENT DOSES OF LMWH VS AVK IN THE TREATMENT OF VTD

- Metanálisis 17 ensayos clínicos
 - 7 estudios : rebajaron la dosis hasta dosis profilácticas
 - 5 estudios: continuaron a dosis plenas
 - 3 estudios: redujeron 25% la dosis
 - 2 estudios: redujeron entre 25-50%
- Dosis plenas son igual que las reducidas en términos de hemorragias y recidivas en tratamientos 3-6 meses.
- En los pacientes con cáncer hay más recurrencias con dosis reducidas que con dosis plenas sin más hemorragias

Pacientes con cáncer

Estudios	HBPM dosis plenas / AVK	HBPM dosis reducidas / AVK
Recurrencias en tratamiento	6.5 % / 17.9 % (p= 0.005)	7.1% / 13.4% (p= 0.002)
Recurrencias tras fin de tratamiento	1.6% / 9.5% (RR 0.25 (IC 0.06-1.1)	12% / 7.4% (RR 1.49 (IC 0.3-7.48)
Hemorragias	5.1%	6.3%



Long-term therapy with low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism.

Findings from the RIETE Registry.

- Usando la base de datos del RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, observacional, multinacional y multicéntrica) se analizan el número y el tipo de eventos clínicos definidos como recidivas de ETEV, hemorragias y defunciones en el subgrupo de **pacientes con cáncer en función de la dosis de HBPM** a largo plazo dividida en cuartiles en un seguimiento a tres meses.
- Se define tratamiento a largo plazo aquel que comprende desde el día 8 del inicio del tratamiento hasta al menos tres meses.



Table I.
Clinical characteristics of 2,513 cancer patients with VTE who received long-term therapy with fixed doses of LMWH.

	First quartile	Second quartile	Third quartile	Forth quartile	p value
Patients, N	625	630	626	612	
<i>LMWH doses,</i>					
Range doses (IU/kg/day)	40-122.4	122.5-153.7	153.8-181.7	181.8-300	-
<i>Clinical characteristics,</i>					
Gender (males)	343 (55%)	346 (55%)	333 (53%)	293 (48%)	0.034
Age (years±SD)	66±14	67±14	67±13	68±13	N.S.
Body weight (kg±SD)	75±15	71±11	69±12	66±13	<0.001
Body weight <65 kg	163 (26%)	164 (26%)	262 (42%)	311 (51%)	<0.001
<i>Underlying conditions,</i>					
Chronic heart failure	27 (4.3%)	25 (4.0%)	17 (2.7%)	22 (3.6%)	N.S.
Chronic lung disease	43 (6.9%)	48 (7.6%)	45 (7.2%)	54 (8.8%)	N.S.
Recent major bleeding	26 (4.2%)	23 (3.7%)	14 (2.2%)	13 (2.1%)	0.027
Abnormal creatinine levels	112 (18%)	83 (13%)	93 (15%)	85 (14%)	0.077
Anemia	346 (56%)	370 (59%)	313 (50%)	326 (54%)	N.S.
<i>Risk factors for VTE,</i>					
Surgery	102 (16%)	120 (19%)	93 (15%)	87 (14%)	N.S.
Immobility ≥4 days	133 (21%)	132 (21%)	145 (23%)	131 (21%)	N.S.
Prior VTE	28 (4.5%)	26 (4.1%)	21 (3.4%)	21 (3.4%)	N.S.
<i>Initial VTE presentation,</i>					
Clinically overt PE	258 (41%)	229 (36%)	236 (38%)	286 (47%)	0.001
<i>If only DVT signs,</i>					
Proximal DVT	393 (87%)	413 (92%)	386 (90%)	356 (89%)	N.S.
Upper-extremity DVT	39 (7.8%)	75 (14%)	53 (11%)	54 (12%)	0.026
<i>Cancer characteristics,</i>					
Metastatic	316 (55%)	340 (54%)	336 (54%)	359 (63%)	0.029
Diagnosis >3 months earlier	348 (56%)	373 (59%)	355 (57%)	325 (53%)	N.S.



Table II.
Therapeutic strategies and 3-month outcome

	First quartile	Second quartile	Third quartile	Fourth quartile	p value
Patients, N	625	630	626	612	
<i>Initial therapy,</i>					
LMWH	594 (95%)	612 (97%)	593 (95%)	575 (94%)	N.S.
UFH	27 (4.3%)	14 (2.2%)	29 (4.6%)	34 (5.6%)	0.017
Inferior vena cava filter	44 (7.0%)	15 (2.4%)	24 (3.8%)	17 (2.8%)	<0.001
<i>Long term therapy,</i>					
Mean LMWH dose (IU/kg/day)	93±21	137±14	167±11	200±23	<0.001
Mean LMWH dose (IU/day)	7053±2193	9728±1743	11470±2148	13045±3142	<0.001
<i>Outcome from day 8 to 90</i>					
Recurrent DVT	21 (3.4%)	16 (2.5%)	10 (1.6%)	7 (1.1%)	0.041
Recurrent PE	7 (1.1%)	10 (1.6%)	11 (1.8%)	14 (2.3%)	N.S.
Major bleeding	11 (1.8%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)	26 (4.2%)	0.003
Overall death	133 (21%)	120 (19%)	146 (23%)	172 (28%)	0.001
<i>Causes of death:</i>					
Fatal PE	4 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	12 (2.0%)	0.026
Bleeding	8 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)	7 (1.1%)	N.S.
Disseminated cancer	82 (13%)	68 (11%)	82 (13%)	101 (17%)	N.S.
Sudden, unexpected death	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	N.S.
Respiratory insufficiency	3 (0.5%)	6 (1.0%)	6 (1.0%)	6 (1.0%)	N.S.
Heart failure	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	N.S.
Infection	4 (0.6%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)	11 (1.8%)	N.S.
Myocardial infarction	0	0	2 (0.3%)	0	N.S.
Ischemic stroke	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	N.S.
Renal insufficiency	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	N.S.
Other	7 (1.1%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	N.S.



Table III.
Univariate analysis
for fatal PE or fatal
bleeding.

*p <0.05;
†p <0.01;
‡p < 0.001

	Fatal PE	No fatal PE	Fatal bleeding	No fatal bleeding
<i>Patients, N</i>	23	2470	22	2471
<i>Clinical characteristics,</i>				
Gender (males)	11 (48%)	1304 (53%)	17 (77%)*	1298 (53%)
Age <65 years	9 (39%)	960 (39%)	12 (55%)	957 (39%)
Body weight <65 kg	11 (48%)	889 (36%)	12 (55%)	888 (36%)
<i>Underlying conditions,</i>				
Chronic heart failure	0	91 (3.7%)	1 (4.5%)	90 (3.6%)
Chronic lung disease	3 (13%)	187 (7.6%)	2 (9.1%)	188 (7.6%)
Recent major bleeding	0	76 (3.1%)	1 (4.5%)	75 (3.0%)
Abnormal creatinine	7 (30%)*	366 (15%)	6 (27%)	367 (15%)
Anemia	11 (48%)	1344 (55%)	16 (73%)	1339 (55%)
<i>Risk factors for VTE,</i>				
Surgery	0*	402 (16%)	2 (9.1%)	400 (16%)
Immobility ≥4 days	4 (17%)	537 (22%)	9 (41%)*	532 (22%)
Prior VTE	5 (22%)	300 (12%)	1 (4.5%)	304 (12%)
<i>Initial VTE presentation,</i>				
Clinically overt PE	15 (65%)*	994 (40%)	8 (36%)	1001 (41%)
<i>Cancer characteristics,</i>				
Metastatic	18 (78%)	1333 (58%)	17 (81%)*	1334 (58%)
Diagnosis >3 months earlier	14 (61%)	1387 (56%)	12 (55%)	1389 (56%)
<i>Long-term therapy,</i>				
LMWH dose, first quartile	4 (17%)	621 (25%)	8 (36%)	617 (25%)
LMWH dose, second quartile	2 (8.7%)*	649 (26%)	3 (14%)	648 (26%)
LMWH dose, third quartile	5 (22%)	600 (24%)	4 (18%)	601 (24%)
LMWH dose, fourth quartile	12 (52%)*	600 (24%)	7 (32%)	605 (25%)

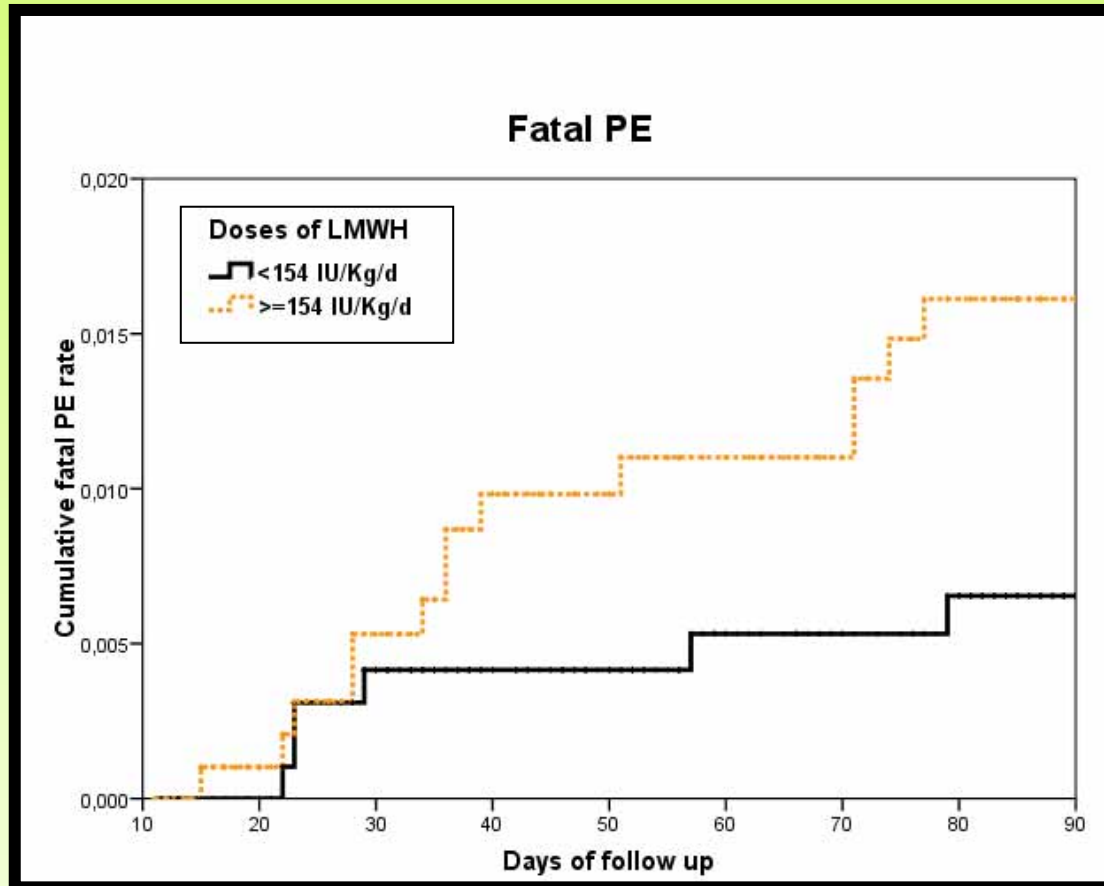


Table IV
Multivariate analysis.

*p <0.05;
†p <0.01;
‡p < 0.001

	Fatal PE OR (95% CI)	p value	Fatal bleeding OR (95% CI)	p value
<i>Clinical characteristics,</i>				
Gender (males)	-		3.1 (1.1-8.9)	0.030
Body weight <65 kg	-		2.1 (0.9-5.1)	0.098
<i>Underlying conditions,</i>				
Abnormal creatinine	2.5 (1.0-5.0)	0.055	2.0 (0.7-5.0)	0.192
<i>Risk factors for VTE,</i>				
Immobility ≥4 days	-	-	2.4 (1.0-5.9)	0.048
<i>Initial VTE presentation,</i>				
Clinically overt PE	2.5 (1.0-5.9)	0.043	-	-
<i>Cancer characteristics,</i>				
Metastatic	2.3 (0.9-6.3)	0.097	2.9 (0.97-8.6)	0.058
<i>Long-term therapy,</i>		0.061		-
LMWH dose, first quartile	0.3 (0.1-1.1)	0.070	-	-
LMWH dose, second quartile	0.2 (0.04-0.8)	0.025	-	-
LMWH dose, third quartile	0.5 (0.2-1.4)	0.164	-	-
LMWH dose, forth quartile	1 (ref.)	-	-	-



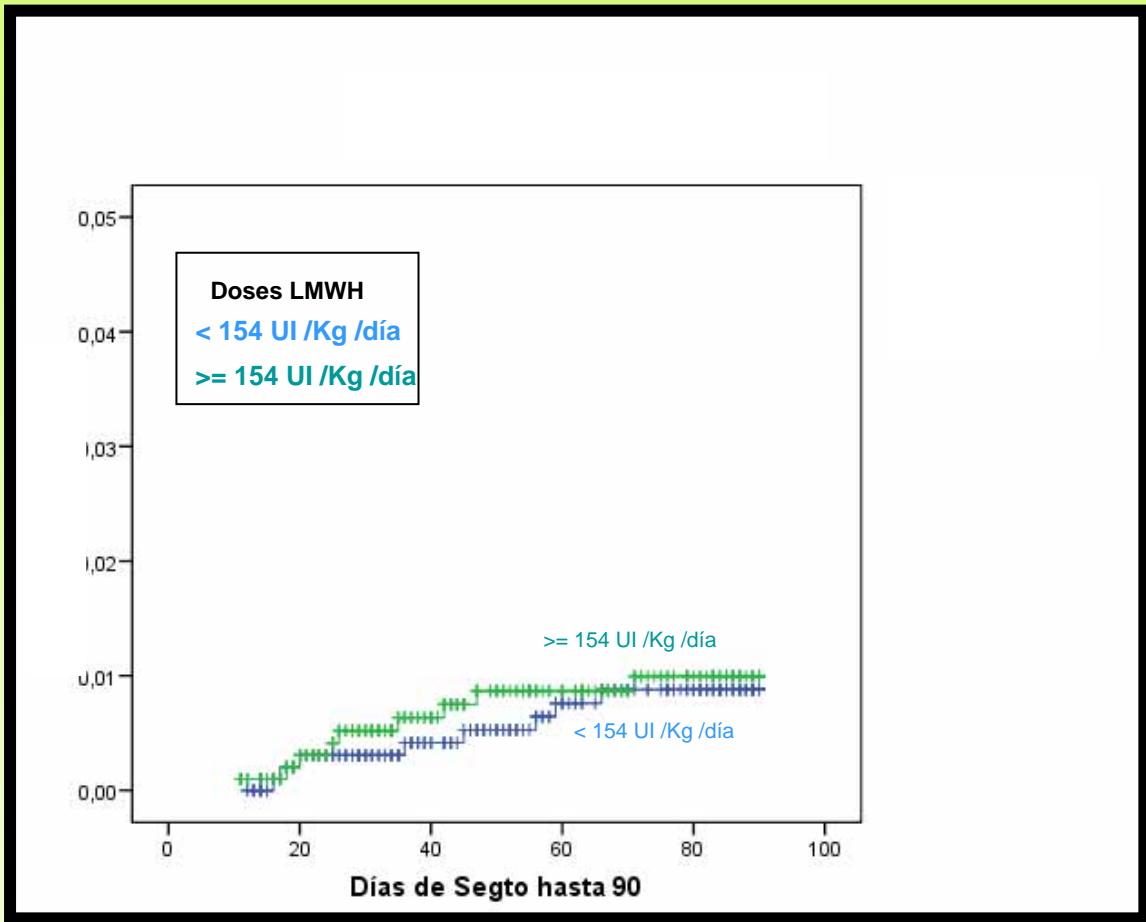


Kaplan-Meier de
EP fatales
entre los días 8 y 90
según dosis de HBPM

$p=0.06$
(log-rank test)

	Fatal PE OR (95% CI)	p value
Abnormal creatinine levels	2.3 (0.9-6.1)	0.083
Metastatic cancer	2.9 (1.1-8.1)	0.04
Clinically overt PE	2.2 (0.9-5.3)	0.09
LMWH doses ≥ 154 IU/Kg/d in long-term therapy	2.4 (0.9-6.2)	0.075





Kaplan-Meier de Hemorragias fatales entre los días 8 y 90 según dosis de HBPM

p=0.76 (log-rank test)

	Fatal bleeding OR (95% CI)	p value
Gender (males)	3.5 (1.1-11.1)	0.03
Age <65 years	2.4 (0.9-6.6)	0.085
Body weight <65 kg	3.2 (1.2-8.5)	0.02
Immobility ≤4 days	3.6 (1.4-9.4)	0.009
Metastatic cancer	2.6 (0.8-8.0)	0.11
LMWH doses ≥154 IU/Kg/d in long-term therapy	--	N.S.



Conclusiones

Las dosis de HBPM a largo plazo influyen en los pacientes con cáncer

- Dosis menores (1Q,2Q) recurren más en forma de TVP pero no de TEP y menor incidencia TEP fatal.
- Dosis altas (4Q) más recurrencias y TEP fatales
- Dosis altas (4Q) más sangrados mayores
- Dosis altas (4Q) mayor mortalidad en general
- No hay diferencias de sangrados fatales entre las cuatro dosis en los pacientes con más riesgo de ello.



Aconsejaría reducir la dosis > 8^o día

Conclusiones

**¿HBPM es una alternativa segura
y eficaz a los anticoagulantes
orales en el tratamiento a largo
plazo de la ETEV?**

Sí

Conclusiones

- HBPM en el tratamiento a largo plazo de ETEV
 - Es tratamiento de elección en una serie de escenarios clínicos a largo plazo
 - Cáncer: dosis de tratamiento iniciales con dosis de 150 UI/Kg/día y a largo plazo reducir la dosis hasta completar tratamiento.
(¿120-140 UI/Kg/día (< 10000 UI/ día)?)
 - Embarazo
 - Ventajas respecto a AVK
 - Menos efectos secundarios
 - Más supervivencia en pacientes con cáncer
 - Menos insuficiencia valvular y menos síndrome postrombótico
 - No monitorización
 - Inconvenientes
 - Vía administración
 - Precio

¿ Qué dosis de HBPM a largo plazo en los pacientes con cáncer?

Reducción de dosis respecto de las de la fase aguda asumiendo el riesgo de recurrencia de TVP

MUCHAS GRACIAS POR
SU ATENCIÓN

