



## EDITORIAL

### SOS al SOX. La evidencia puesta en evidencia

### SOS to SOX. The evidence exposed

F.S. Lozano Sánchez



*Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España*

Recibido el 23 de marzo de 2016; aceptado el 27 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 29 de abril de 2016

El síndrome postrombótico (SPT) es una complicación de la trombosis venosa profunda (TVP) que afecta al 25-50% de los pacientes. La terapia de compresión es uno de los pilares en la prevención y tratamiento del SPT. En este sentido, las medias de compresión elásticas (MCE) están indicadas en la fase aguda, subaguda y crónica de la TVP<sup>1</sup>. Estudios hemodinámicos, de imagen y radioisotópicos avalan los efectos beneficiosos de las MCE<sup>2</sup>.

Hasta hace poco, nadie dudaba de la eficacia de las MCE para la prevención del SPT. Así, el metaanálisis de Musani et al.<sup>3</sup> del 2010, sobre 5 ensayos clínicos aleatorizados con 662 pacientes, concluía que las MCE reducen la incidencia del SPT en general y del SPT grave en particular. Los datos eran aplastantes: el SPT leve/moderado se produjo en el 22% de los pacientes con MCE en comparación con el 37% de los controles y el SPT grave en el 5% de los tratados frente al 12% de los controles. Cualquier SPT ocurrió en 89 de 338 (26%) de los tratados, en comparación con 150 de 324 (46%) de los controles. No obstante, y dados la amplia variación en el tipo de medias utilizadas, el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de la TVP hasta la aplicación de las medias y la duración del tratamiento, los autores concluyen que se necesitan más investigaciones.

Kahn et al., observando que los ensayos existentes (que indican beneficio) eran pequeños, unicéntricos y sin control-placebo, proponen un amplio ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia de las MCE, frente a medias-placebo, en la prevención del SPT<sup>4</sup>. Surge así el ensayo SOX cuyos

resultados son publicados en el 2014, en una revista de elevado impacto y donde se cuestiona por vez primera el beneficio de las MCE en la prevención del SPT<sup>5</sup>.

SOX es un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, y controlado con placebo, realizado en Canadá y EE. UU. Incluyó a 806 pacientes. A los 4,7 días de media después de un primer episodio de TVP proximal sintomática, los pacientes son asignados al azar a 2 grupos: a MCE (30-40 mmHg) o a medias-placebo (< 5 mmHg), durante 2 años. La incidencia acumulada de SPT, según criterios de Ginsberg, fue del 14,2% en el grupo ensayo frente al 12,7% del grupo placebo ( $p=0,58$ ). La interpretación y consecuencias son claras: las MCE no impiden la aparición del SPT después de una primera TVP proximal y, por tanto, no apoyan el uso rutinario de MCE después de la TVP<sup>5</sup>.

Los autores del SOX señalan que el beneficio informado por anteriores ensayos puede deberse, al menos en parte, a la notificación o sesgo del observador, como consecuencia de su diseño abierto. A partir de este momento surge una avalancha de réplicas al SOX. Como refleja el título de este editorial, «la evidencia —científica— había puesto en evidencia el beneficio de las MCE».

Autores de renombre lanzaron un SOS a las MCE<sup>6-11</sup>. Se criticaron los aspectos metodológicos: 1) retraso en el inicio del uso de las MCE, dado que los pacientes fueron asignados al azar una media de 4,7 días después del diagnóstico de la TVP y las medias se enviaron a los pacientes a las 24-48 h de la asignación; 2) falta de cumplimiento, a pesar de las instrucciones a los pacientes y del refuerzo adicional por teléfono, puesto que se consideró buen cumplimiento cuando los pacientes usaban las MCE  $\geq 3$ /días por semana (a

Correo electrónico: [lozano@usal.es](mailto:lozano@usal.es)

**Tabla 1** Ensayos clínicos con MCE en la prevención del síndrome postrombótico

| Estudio-autores (año)                 | Nacionalidad   | N.º de pacientes (Grupos) | Tipo de MCE (presión en mmHg) |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------------|
| Brandjes et al. (1997) <sup>a</sup>   | Holandesa      | 194 (96/98)               | 40                            |
| Ginsberg et al. (2001) <sup>a</sup>   | Estadounidense | 82 (42/40)                | 30-40                         |
| Partsch et al. (2004) <sup>a</sup>    | Austriaca      | 37 (26/11)                | 23-32                         |
| Prandoni et al. (2004) <sup>a</sup>   | Italiana       | 180 (90/90)               | 30-40                         |
| Aschwanden et al. (2008) <sup>a</sup> | Suiza          | 169 (84/85)               | 26,3-36,1                     |
| Roumen-Klappe et al. (2009)           | Holandesa      | 64 (31/33)                | -----                         |
| Kahn et al. (2014)                    | Canadiense     | 803 (409/394)             | 30-40                         |
| Jayaraj et al. (2015)                 | Estadounidense | 69 (36/33)                | 30-40                         |
| Ten Cate-Hoek et al. <sup>b</sup>     | Holandesa      | 864 (432/432)             | 30-40                         |

Ensayos utilizados en el metaanálisis de Tie et al. (2015)<sup>13</sup>.

MCE: medias de compresión elástica.

<sup>a</sup> Ensayos empleados en el metaanálisis de Musani et al. (2010)<sup>3</sup>.

<sup>b</sup> El protocolo del ensayo DVT-IDEAL fue presentado en 2014 y está en fase de realización<sup>15</sup>.

los 2 años, solo el 55,6% de los pacientes reportaron ese cumplimiento); 3) efecto del enmascaramiento del tratamiento recibido (el 41% del grupo MCE frente al 17% del grupo placebo adivinó su asignación al tratamiento); 4) problemas de seguimiento (retirados) antes de cumplir los 2 años; 5) las medias placebo utilizadas pudieron tener algún efecto terapéutico y 6) la incidencia de SPT, en ambos grupos del SOX (<15%), distan mucho de la incidencia de SPT reportada en la literatura (25-50%).

Lógicamente, Kahn et al. replicaron<sup>12</sup>. A personas tan conocidas como Labropoulos, Caprini o Partsch les dijeron literalmente «estos autores parecen estar consternados porque SOX no confirme la supuesta eficacia de las MCE». Conjuntamente defendieron su ensayo con diversos argumentos: SOX es el mayor ensayo aleatorizado realizado hasta el momento sobre MCE; supera el potencial sesgo inherente a cualquier ensayo abierto mediante el uso de un placebo y el doble ciego; emplea las medidas utilizadas en otros ensayos clínicos de SPT; es generalizable, dado el gran número de centros implicados; etc. Además, las tasas de cumplimiento son consistentes con la experiencia clínica. Muchos pacientes encuentran las MCE intolerables por diversas razones, ya que tienen el potencial de causar molestias, y pueden ser difíciles de colocar. Por ello, y aunque algunos podrían encontrar los resultados negativos del ensayo SOX como decepcionantes, los pacientes pueden estar más aliviados al encontrar que rutinariamente no necesitan el uso de MEC, durante 2 años después de la TVP.

Pero la realidad es que las MCE se siguen indicando ampliamente después de la TVP. Para poner orden, Tie et al.<sup>13</sup> realizan otro metaanálisis que evalúa el efecto de las MCE en la prevención del SPT. Ocho ensayos con 1.598 pacientes fueron evaluados (incluido SOX) (tabla 1). Globalmente, las MCE reducen la incidencia de SPT ( $p=0,007$ ). Sin embargo, solo se asoció con una reducción en la incidencia de SPT leve/moderado, pero no del grave. Además, la terapia de compresión no logró reducir la incidencia de TVP recurrente o de ulceración. Los autores concluyen que la terapia de compresión es una práctica clínica habitual para la profilaxis del SPT después de TVP; sin embargo, los resultados deben ser interpretados con cautela debido a la heterogeneidad y diseño de los ensayos.

¿Cómo explicar estas controversias? Un reciente análisis crítico realizado por Perrin y Eklöf<sup>14</sup> concluye que la prescripción de MCE para la prevención del SPT está actualmente en duda. Sabíamos que la compresión inmediata después del diagnóstico de la TVP aguda controla la inflamación y reduce el dolor, lo que permite la deambulacion precoz en combinación con una adecuada anticoagulación, aunque un análisis secundario del estudio SOX también refuta esta creencia.

Para resolver estas dudas, proponen contestar a 2 cuestiones: 1) ¿la falta de resultados positivos de las MCE puede deberse a diferencias entre sectores afectados por las trombosis (ilíaco, femoral o poplíteo)?; y 2) ¿cómo abordar el tema del cumplimiento?, que fue muy superior en los ensayos controlados aleatorios previos (80-90%), aunque sabemos que en la práctica diaria la adhesión está más cerca del SOX, máxime en MCE con presiones tan elevadas (30-40 mmHg).

Así las cosas, un grupo holandés liderado por Ten Cate-Hoek<sup>15</sup> piensa en una indicación individualizada de las MCE para prevenir el SPT. Su hipótesis es que no todos los pacientes se benefician de la misma medida, incluyendo la duración óptima de tratamiento. Así, han diseñado el estudio DVT-IDEAL, con el objetivo de evaluar si la adaptación de la duración de la MCE a los signos y síntomas de cada paciente es un método seguro y eficaz para prevenir el SPT, en comparación con la terapia estándar. Se trata de un ensayo multicéntrico, simple ciego, con distribución oculta, aleatorizado, de no inferioridad. Un total de 864 pacientes consecutivos con TVP proximal aguda documentada objetivamente se asignan al azar a una duración estándar de 24 meses o a una duración adaptada después de un período terapéutico inicial de 6 meses. En los controles se registrarán los signos y síntomas de SPT. Además, se medirá la calidad de vida, costos, preferencias del paciente y cumplimiento. El resultado primario será la proporción de pacientes con SPT a los 24 meses; ello permitirá contestar a la pregunta: ¿qué pacientes se benefician de la MCE y cuál es la duración óptima de tratamiento individual?

Hasta que tengamos los resultados del DVT-IDEAL (que probablemente tarde años) una reciente actualización, del año 2016, de las conocidas guías del ACCP<sup>16</sup> recomienda: «que para la TVP no se aconseja el uso de MCE de forma

rutinaria para prevenir el SPT» (grado 2B). Lo llamativo de estas guías es que, de 54 recomendaciones, ninguna se basó en pruebas de alta calidad. Destacan la necesidad de seguir investigando.

Evidentemente la evidencia es la evidencia, pero nuestros pacientes con TVP o SPT requieren respuestas. Si no existe evidencia para las MCE, o es baja para los fármacos venoactivos, etc., entonces ¿qué ofrecemos a nuestros pacientes? Somos de la opinión de que el criterio y la experiencia, los conocimientos fisiopatológicos, etc., deben complementar a la medicina basada en la evidencia; esta última no puede sustituir por completo a la primera. Por ello, las MCE que son una intervención de bajo riesgo (los eventos adversos asociados al uso MCE son raros y menores) puede ser útil para controlar los síntomas y algunos signos de la TVP y SPT en muchos pacientes. Aunque muchos presenten algún grado de incumplimiento, con la adecuada educación sobre su uso puede mejorarse la adherencia del paciente, que se ve alterada como resultado de las dificultades para ponerse la media, del malestar y del coste económico.

En resumen, debido a que el riesgo de un daño mayor con la terapia de MCE es bajo y algunos pacientes refieren una mejoría clínica con su uso, parece razonable su indicación en pacientes con TVP y SPT. Indudablemente, la adaptación a las necesidades individuales mejorarán los inconvenientes referidos y ahorrarán costes.

Seguirá teniendo razón DeBaakey cuando, en 1955, al referirse al SPT dijo: «Pocas enfermedades en medicina han estado sujetas a tantos análisis con resultados tan pobres».

## Bibliografía

1. Ten Cate-Hoek AJ, Henke PK, Wakefield TW. The postthrombotic syndrome: Ignore it and it will come back to bite you. *Blood Rev.* 2015.
2. Partsch H, Flour M, Smith PC. International Compression Club. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol.* 2008;27:193-219.
3. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: A meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123:735-40.
4. Kahn SR, Shbaklo H, Shapiro S, Wells PS, Kovacs MJ, Rodger MA, et al., and the SOX Trial Investigators. Effectiveness of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome (The SOX Trial and Bio-SOX biomarker substudy): A randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:21.
5. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383:880-8.
6. Ten Cate-Hoek AJ. Elastic compression stockings-is there any benefit? *Lancet.* 2014;383:851-3.
7. Galanaud JP, Righini M, Quéré I. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome. *Lancet.* 2014;384:129.
8. Labropoulos N, Gasparis AP, Caprini JA, Partsch H. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome. *Lancet.* 2014;384:129-30.
9. Bergeson K, Prasad S, Benson J. PURLS: Skip the compression stockings following DVT. *J Fam Pract.* 2014;63:388-90.
10. Kanaan A. Elastic compression stockings fail to prevent post-thrombotic syndrome after a first deep vein thrombosis. *Evid Based Nurs.* 2015;18:22.
11. Berger VW. A note on making in the SOX trial. *Clin Trials.* 2015;12:177.
12. Kahn SR, Shapiro S, Ginsberg JS. SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome - Authors' reply. *Lancet.* 2014;384:130-1.
13. Tie HT, Luo MZ, Luo MJ, Li K, Li Q, Wu QC. Compression therapy in the prevention of postthrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1318.
14. Perrin M, Eklöf B. Does prescription of medical compression prevent development of post-thrombotic syndrome after proximal deep venous thrombosis? *Phlebology.* 2016;31:160-9.
15. Ten Cate-Hoek AJ, Bouman AC, Joore MA, Prins M, Ten Cate H, IDEAL DVT trial investigators. The IDEAL DVT study, individualised duration elastic compression therapy against long-term duration of therapy for the prevention of post-thrombotic syndrome: Protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014;4:e005265.
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149:315-52.