

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015;15(10):e6320 doi: 10.5867/medwave.2015.6320

¿Una o dos dosis diarias de heparina de bajo peso molecular para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica?

Low molecular weight heparin in one or two doses for the initial treatment of venous thromboembolic disease?

Autores: Juan Pablo Albornoz[1,4], Andrés Valenzuela[1,2,3,4], Andrés Aizman[1,3,4]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

E-mail: andresaizman@gmail.com

Citación: Albornoz JP, Valenzuela A, Aizman A. Low molecular weight heparin in one or two doses for the initial treatment of venous thromboembolic disease?. *Medwave*2015;15(10):e6320 doi: 10.5867/medwave.2015.6320

Fecha de publicación: 20/11/2015

Resumen

La heparina de bajo peso molecular administrada cada 12 horas es el tratamiento inicial de elección para muchos pacientes con enfermedad tromboembólica. Sin embargo, la administración cada 24 horas podría facilitar el manejo, disminuir costos y mejorar el confort del paciente manteniendo los mismos beneficios y seguridad. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cinco estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la certeza de la evidencia es muy baja para determinar si el riesgo de recurrencia es similar entre ambas opciones y que la administración en dos dosis al día podría asociarse a poca o nula disminución en el riesgo de hemorragia mayor y mortalidad.

Problema

Las heparinas de bajo peso molecular representan una de las opciones preferidas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Clásicamente el tratamiento se administra por vía subcutánea cada 12 horas. Sin embargo, la administración cada 24 horas podría mejorar el confort del paciente, disminuir costos y facilitar el manejo ambulatorio de esta patología en caso de demostrar ser igualmente efectiva y segura.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- No está claro si la heparina de bajo peso molecular administrada cada 24 horas modifica el riesgo de recurrencia respecto a la administración cada 12 horas, debido a que la certeza de la evidencia es muy baja.
- La heparina de bajo peso molecular administrada cada 24 horas podría resultar en un pequeño o nulo aumento en el riesgo de hemorragia mayor, y no tener ningún efecto sobre la mortalidad.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos dos revisiones sistemáticas [1],[2] que incluyen cinco estudios controlados aleatorizados [3],[4],[5],[6],[7].
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes con evento tromboembólico confirmado: trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar. Cuatro estudios incluyeron pacientes con trombosis venosa profunda y uno [5] incluyó pacientes con tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Todos los estudios compararon heparina de bajo peso molecular subcutánea administrada cada 24 horas versus cada 12 horas. Dos estudios utilizaron dalteparina [4],[6], uno utilizó enoxaparina [5], uno nadroparina [3] y uno logiparina[7]. Cuatro estudios utilizaron la misma dosis diaria total en ambas ramas, y un estudio [5] utilizó dosis totales diferentes (75% de dosis total en el grupo intervención).
Qué tipo de desenlaces midieron	Recurrencia tromboembólica sintomática; hemorragia mayor (intracraneal, retroperitoneal, que requiere transfusión, cirugía o suspensión de anticoagulante, causa de muerte) durante y hasta 48 horas posterior al tratamiento; hemorragias totales; mortalidad global y según causa específica (recurrencia, hemorragia); aumento del tamaño del trombo a la venografía.

Resumen de los resultados

La información está basada en cinco estudios aleatorizados que incluyen 1508 pacientes. Cuatro estudios midieron mortalidad de cualquier causa, tres estudios midieron recurrencia sintomática a los tres meses y cinco estudios midieron hemorragia mayor durante el tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

- No está claro si la heparina de bajo peso molecular administrada cada 24 horas modifica el riesgo de recurrencia respecto a la administración cada 12 horas, debido a que la certeza de la evidencia es muy baja.
- La heparina de bajo peso molecular administrada cada 24 horas podría resultar en un pequeño o nulo aumento en el riesgo de hemorragia mayor. La certeza de la evidencia es baja
- La heparina de bajo peso molecular administrada cada 24 horas podría no tener ningún efecto sobre la mortalidad. La certeza de la evidencia es baja.

Heparina de bajo peso molecular en una versus dos dosis diarias para el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica				
Pacientes	Tratamiento inicial de tromboembolismo pulmonar y/o trombosis venosa profunda			
Intervención	Heparina de bajo peso molecular administrada en una dosis diaria			
Comparación	Heparina de bajo peso molecular en dos dosis diarias			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON 2 dosis al día	CON 1 dosis al día		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Recurrencia a 3 meses	44 por 1000	41 por 1000	RR 0,92 (0,37 a 2,27)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	Diferencia: 3 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 28 menos a 56 más)			
Hemorragia	11 por 1000	14 por 1000	RR 1,26 (0,51 a 3,12)	⊕⊕○○ ² Baja
	Diferencia: 3 pacientes más por 1000 (Margen de error: 28 menos a 56 más)			
Mortalidad	27 por 1000	31 por 1000	RR 1,13 (0,60 a 2,13)	⊕⊕○○ ² Baja
	Diferencia: 4 pacientes más por 1000 (Margen de error: 11 menos a 31 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON dos dosis al día** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON una dosis al día** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1- Se encontró alta heterogeneidad para este desenlace ($I^2 = 66\%$).
 2- Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel para recurrencia y en dos niveles para hemorragia y mortalidad debido al amplio intervalo de confianza, que incluye tanto una disminución como un aumento considerable del evento.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Se aplica a pacientes con evento tromboembólico (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda o ambos) que inician anticoagulación con heparina de bajo peso molecular subcutánea.
 - La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios aleatorizados eran portadores de trombosis venosa profunda, por lo que existe algún grado mayor de incertidumbre sobre su aplicabilidad a los pacientes con tromboembolismo pulmonar. No se aplica a pacientes con contraindicación de heparina de bajo peso molecular como insuficiencia renal avanzada o eventos masivos.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen incluye los desenlaces que a juicio de los autores constituyen elementos críticos para la toma de decisiones terapéuticas en este tipo de pacientes y que son también considerados en estudios y guías clínicas [8],[9],[10].
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Dado la baja y muy baja certeza de la evidencia, no es posible realizar un adecuado balance sobre cuál es el riesgo/beneficio del esquema de dosis diaria por sobre el esquema convencional cada 12 horas.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- El uso de una dosis diaria única podría mejorar el confort de los pacientes, y eventualmente podría facilitar la implementación del tratamiento ambulatorio, por lo que algunos podrían inclinarse por esta opción. Es especialmente importante informar sobre la incertidumbre existente en estos casos.
-

Consideraciones de recursos

- No es posible realizar un adecuado balance entre el costo y el beneficio porque existe un alto grado de incertidumbre sobre este último. Se necesitaría mayor información para estimar los costos asociados a recurrencia, hemorragias y mortalidad.
 - La intervención propuesta podría contribuir en la descongestión de los equipos de enfermería y disminuir la cantidad de insumos necesarios para la administración.
 - En el caso de enoxaparina los costos disminuirían dado que la dosis diaria total utilizada es menor en el esquema cada 24 horas que en el esquema cada 12 horas.
 - En casos seleccionados, facilitar el tratamiento ambulatorio disminuiría los gastos asociados a la hospitalización.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

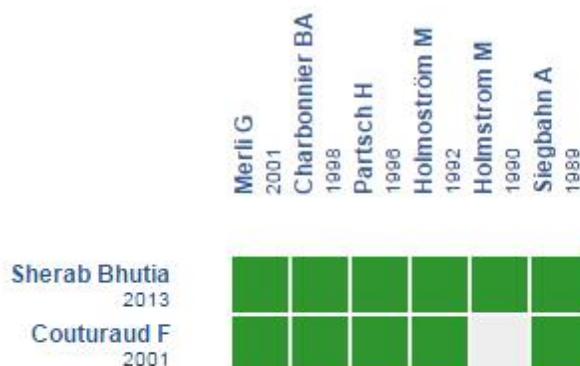
- Las conclusiones de este resumen son concordantes con las de las revisiones sistemáticas identificadas.
 - Nuestro resumen es parcialmente concordante con las principales guías; la guía del *American College of Chest Physicians* [8] recomienda el uso de los esquemas cada 24 horas por sobre esquemas cada 12 horas siempre y cuando la dosis diaria total de heparina de bajo peso molecular no sea modificada. La guía de la *American Heart Association* [9] y la *European Society of Cardiology* [10], si bien también recomiendan la administración de heparina de bajo peso molecular cada 24 horas, en el caso de enoxaparina recomiendan utilizar 1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg cada 24 horas (75% de la dosis diaria total de referencia).
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que nuevos estudios cambien las conclusiones de este resumen es alta, debido a la baja o muy baja certeza de la evidencia.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos.

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva** [Heparina de bajo peso molecular administrada una versus dos veces al día para enfermedad tromboembólica](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 16;7:CD003074. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2001 Oct;86(4):980-4. | [PubMed](#) |
- Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, d'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *FRAXODI group. Thromb Haemost.* 1998 May;79(5):897-901. | [PubMed](#) |
- Holmoström M, Berglund MC, Granquist S, Bratt G, Törnebohm E, Lockner D. Fragmin once or twice daily subcutaneously in the treatment of deep venous thrombosis of the leg. *Thromb Res.* 1992 Jul 1;67(1):49-55. | [PubMed](#) |

5. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 6;134(3):191-202. | [PubMed](#) |
6. Partsch H, Kechavarz B, Mostbeck A, Köhn H, Lipp C. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once- or twice-daily low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg.* 1996 Nov;24(5):774-82. | [PubMed](#) |
7. Siegbahn A, Y-Hassan S, Boberg J, Bylund H, Neerstrand HS, Ostergaard P, Hedner U. Subcutaneous treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. A dose finding study with LMWH-Novo. *Thromb Res.* 1989 Sep 15;55(6):767-78. | [PubMed](#) |
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Apr 26;123(16):1788-830. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2276-315. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.