



Eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados de Medicina Interna: Meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados

Hugo Fajardo, Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Hernan Ulloa, Diana Neira, Dickens Montañez, Felix Gonzales, Residentes de Medicina Interna tercer año, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

SUMMARY

Records: The effect of the tromboprofilaxis with heparin (HBPM or HNF) in patient of internal medicine has not been evaluated systematically.

Methods: Analysis of studies randomized on tromboprofilaxis in patient of Internal Medicine, excluding those with Sharp Heart attack of the Miocardio or Ischemic Cerebral Illness.

End points: Incidence of TVP, clinical EP, fatal EP and adverse goods.

Result: were selected five studies that corresponded to a total of 15328 patients, they compared heparin like measured tromboprofiláctica with placebo, observing a non significant reduction in the incidence of Fatal Lung Embolism (RR = 0.93 IC (0.87-1.08)). There was a significant decrease in the incidence of TVP and clinical EP with the heparin use, in comparison with the controls (RRA 9% and 0.66%) and a NNT 11 and 151 patients, respectively. it was evidences a significant increase in the incidence of more Hemorrhage in the heparin group (RR = 1.47 IC (1.22-1.73)).

Conclusion: This metaanálisis showed that the tromboprofilaxis with heparin (HBPM or HNF) reduced the incidence of TVP and clinical EP, without any significant effect in fatal EP.

Key words: Heparin, Internal Medicine, Illness Veined Tromboembólica, Tromboprofilaxis, Fatal Lung Embolismo.

RESUMEN

Antecedentes: El efecto de la tromboprofilaxis con heparina (HBPM o HNF) en pacientes de Medicina Interna no ha sido evaluado sistemáticamente.

Métodos. Análisis de estudios aleatorizados sobre tromboprofilaxis en pacientes de Medicina Interna, excluyendo aquellos con Infarto Agudo del Miocardio o Enfermedad Cerebral Isquémica.

Puntos Finales: Incidencia de TVP, EP clínico, EP fatal y efectos adversos.

Resultados: Se seleccionaron cinco estudios que correspondieron a un total de 15328 pacientes, compararon heparina como medida tromboprofiláctica con placebo, observando una reducción no significativa en la incidencia de Embolismo Pulmonar Fatal (RR= 0.93 IC (0.87-1.08)). Hubo una disminución significativa en la incidencia de TVP y EP clínico con el uso de heparina, en comparación con los controles (RRA 9% y 0.66%) y un NNT de 11 y 151 pacientes, respectivamente. Se evidenció un aumento significativo en la incidencia de hemorragia mayor en el grupo de heparina (RR= 1.47 IC (1.22-1.73)).

Conclusión: Este metaanálisis mostró que la tromboprofilaxis con heparina (HBPM o HNF) redujo la incidencia de TVP y EP clínico, sin ningún efecto significativo en EP fatal.

Palabras Claves: Heparina, Medicina Interna, Enfermedad Tromboembólica Venosa, Tromboprofilaxis, Embolismo Pulmonar Fatal.

INTRODUCCIÓN

El 10 % de las muertes observadas en hospitales está relacionada con embolismo pulmonar (EP) y el 75% de estas muertes ocurre en pacientes no quirúrgicos (1-3).

Recibido el 19/07/2002.

Enviado a pares Académicos el 25/07/2002.

Aceptado para publicación el 15/11/2002

La prevención de la enfermedad tromboembólica venosa ha sido evaluada en menor medida en pacientes no quirúrgicos; alrededor de 100.000 pacientes han sido incluidos en estudios relacionados con la prevención de tromboembolismo venoso en cirugía (4-7) mientras que, solo 11.000 pacientes fueron incluidos en estudios similares en atención médica, por esta razón sigue siendo controvertido el uso de tromboprofilaxis en estos pacientes. Para aquellos pacientes que han tenido un Evento Cerebrovascular Isquémico o Infarto Agudo del Miocardio, en quienes la incidencia de Tromboembolismo Venoso fluctúa entre el 30 y 75% se recomienda el uso profiláctico de heparina (8-9). En otros pacientes médicos hospitalizados, la situación es menos clara debido a la heterogeneidad del diseño entre los estudios disponibles, y a la poca evidencia de la eficacia del uso rutinario de tromboprofilaxis para reducir EP fatal y mortalidad total. Además el riesgo de tromboembolismo venoso puede variar de acuerdo con la presencia de factores intrínsecos de riesgo (9, 10) y en consecuencia también puede incidir en los resultados contradictorios (3-11) y dificultar la estimación de la utilidad de la heparina como medida tromboprofiláctica.

Por lo anterior se decide realizar un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados llevados a cabo en pacientes de Medicina Interna con el fin de evaluar la eficacia profiláctica de la heparina en reducir la incidencia de EP fatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura científica publicada y disponible sobre el tema de tromboprofilaxis venosa en pacientes con patología médica hospitalizados, asistida por computador en la "Cochrane Library", volumen 4 de 2001; "Best Evidence 5"; Medline 1980-2001; "Pubmed" e índices médicos. Además se revisaron los índices de publicaciones como JAMA, Arch Med, The Lancet, BMJ, N Engl J Med, Ann Int Med, Post Grade Med, de estudios clínicos aleatorios que compararon profilaxis con Heparina (HNF ó HBPM) con un control en la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes de Medicina Interna y que incluyeran análisis de mortalidad por embolismo pulmonar. Se utilizaron las palabras claves: heparina, Medicina Interna, enfermedad tromboembólica venosa, tromboprofilaxis y embolismo pulmonar fatal.

Se tomaron los artículos publicados de estudios aleatorizados, controlados y prospectivos que reunieran los requisitos de sentido científico y relevancia clínica establecidos por Sackett (12) y que evaluaran las dosis de heparina correspondientes a tratamiento profiláctico para enfermedad tromboembólica venosa, desde 1970 hasta el 2000, en lengua inglesa.

Se excluyeron estudios que involucraban patología quirúrgica, gineco-obstétrica, traumática y pediátrica.

La selección y extracción de los estudios individuales fue realizada por un revisor, y chequeada y aprobada por otro revisor, quienes de manera independiente evaluaron la calidad de los artículos y los clasificaron de acuerdo a los criterios de Valdez, Importancia y Aplicabilidad, descritos por Sackett (12); en el supuesto caso de existir discrepancias entre los resultados obtenidos por dichos revisores se realizó "una reunión de consenso" para tomar una decisión final.

Criterios de Evaluación.

El principal evento final evaluado fue la incidencia de embolismo pulmonar fatal confirmado por autopsia. También se estudió la incidencia de TVP detectada en forma sistemática al final de período del tratamiento por ultrasonografía, Doppler, venografía o estudios isotópicos; embolismo pulmonar clínico confirmado por gammagrafía V/Q, angiografía pulmonar o necropsia y hemorragia mayor definida como la presencia de hemorragia intracraeana, sangrado gastrointestinal, sangrado retroperitoneal, necesidad de transfundidos o más unidades de Glóbulos Rojos Empaquetados y sangrado evidente asociado a una disminución de la hemoglobina de más de 2gr/dl comparado con el nivel basal y no explicado por hemodilución.

Análisis Estadísticos. Los resultados de cada estudio fueron resumidos utilizando tablas 2x2 para cada evento final. Si, no estaba disponible la evaluación para TVP, el criterio se consideró como dato no evaluado, pero el estudio no se excluyó si otro criterio estaba disponible (EP clínico, EP fatal o hemorragia mayor). Puesto que los resultados obtenidos por los diferentes métodos fueron similares (logaritmo de Riesgo Relativo, Método Mantel Haenszel), el metaanálisis fue realizado utilizando el logaritmo del Riesgo Relativo y su intervalo de confianza del 95% calculado para cada uno de los estudios y utilizando el programa de EPIDAT, EPIMETA y EPIINFO (13). Se realizó la prueba de homogeneidad, siendo considerada heterogénea cuando la P fue menor de 0.05 ($P < 0.05$).

RESULTADOS

Se encontraron 11 estudios que evaluaron la eficacia profiláctica de la heparina versus placebo (14-24). Seis de los cuales fueron excluidos ya que no cumplieron los requisitos de Valdez, Importancia y Aplicabilidad establecidos por Sackett (12) y no analizaron incidencia de embolismo pulmonar fatal. Finalmente, quedaron cinco estudios aleatorizados (cuatro con HBPM y uno con HNF), lo que correspondió a un total de 15028 pacientes (15-19). Un resumen del diseño y los resultados de los diferentes estudios incluidos y excluidos, se muestra en las Tablas 1, 2 y 3.

Heparinas vs. Control

En los cinco estudios seleccionados se evalúo EP clínico y fatal (15.328 pacientes), hemorragia mayor en cuatro estudios (12854 pacientes) y en tres estudios TVP (1.161 pacientes). Tabla 2.

Tabla 1. Resumen del diseño de los estudios.

Autor/Año	Tipo y Dosis Heparina UI/día	Duración días promedio	Características Pacientes	Número de Pacientes	Desenlace/ diagnostico	Evaluación mortalidad (días)
Gårdlund y col. 1996 (17)	HNF 10000	8.2	Enfermedades infecciosas	11693	EP fatal /necropsia	60
Bergmann y col. 1996 (19)	HBPM 3075 Nadroparina 0.3 cc/día	21	ICC 25.5% Neumonías 22% Cáncer 14% Sepsis no pulmonar 23%	2474	EP fatal/ necropsia	21
Samama y col. 1999 (15)	HBPM 2000 Enoxaparina 40mg/día	7	ICC; Insuficiencia Respiratoria Aguda sin VM; Factores de Riesgo para TVP más Infección Aguda sin choque séptico; Enfermedades reumáticas; Enfermedad inflamatoria Intestinal	722	TVP/ Doppler y venografía. EP necropsia y Gammagrafía, Angiografía, TAC, Helicoidal	110
Fraisse y col. 2000 (16)	HBPM 3800 o 5700 Nadroparina 0.4 cc/día P 45-70 kg, 0.6cc/día P>70 Kg	11	EPOC agudo descompensado con requerimiento de VM	169	TVP/ venografía y Doppler	21
Danan y col. 1986 (18)	HBPM 6300 Enoxaparina 60mg/día	10	Paciente mayor de 65 años con patología médica	270	TVP/isótopos	10

HNF: Heparina no fraccionada . TVP: Trombosis venosa profunda. SD: Desviación standard. EP: Embolismo pulmonar

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. VM: Ventilación Mecánica.TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Tabla 2. Resumen de los resultados de los estudios.

Autor/año	TVP (n/N)		TEP		EP fatal		Hemorragia Mayor	
	Heparina	Control	Heparina	Control	Heparina	Control	Heparina	Control
Danan y col 1986 (18)	4/132	12/131	0/1305	3/135	1/135	6/135	0/135	3/135
Gårdlund y col 1996 (17)	NE	NE	34/5776	74/5917	95/5776	94/5917	14/5776	6/5917
Bergmann y col 1996 (19)	NE	NE	10/1230	17/1244	10/1230	17/1244	NE	NE
Samama y col 1999 (15)	19/272	45/263	0/272	2/263	2/272	1/263	7/360	12/362
Fraisse y col 2000 (16)	13/84	24/85	0/108	0/113	0/108	0/113	5/108	3/113
Total	36/488 7%	81/479 16%	44/752 0.585%	96/7672 1.24%	108/7521 1.43%	118/7672 1.74%	26/6379 0.4%	24/6527 0.36%

n/N: Número de cuentos. Número total de pacientes.

NE: No evaluado.

Tabla 3. Resumen de estudios excluidos.

Autor/Año	Tipo y Dosis Heparina UI/día	Duración días Promedio	Características Pacientes	Número de Pacientes	Desenlace/ Diagnóstico	Evaluación Mortalidad (días)
Halkin y col. 1982 (14)	HNF 10000	8	ICC, Infección, Malignidad, IAM	1358	Mortalidad General	>30
Harenberg y col 1996 (20)	HNF 15000HBPM	10	ICC, ECV, Enfermedad coronaria, Cáncer, DM, EPOC e Infecciones	1968	TVP/Doppler TEP/ Gamagrafía V/Q	NO
Harenberg y col 1990 (21)	HNF 15000HBPM 1500UaPTT	10	Malignidad, ICC, Enfermedad, coronaria, ECV, Infecciones, asma bronquial	164	TVP/Pletismografía, Doppler y Venografía	NO
Ibarra-Pérez y col 1988 (22)	HNF 10000	Hasta su egreso	Varios	85	TVP/P. De captación del fibrinógeno	NO
Cade y col 1982 (23)	HNF 10000	5 a 9	ICC	234	TVP/ P. Captación fibrinógeno	NO
Belch y col 1981 (24)	HNF 15000	9	Infecciones pulmonares e ICC	100	TVP/ P captación fibrinógeno	NO

HNF: Heparina no fraccionada . TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolismo pulmonar

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. ECV: Enfermedad Cerebrovascular. DM: Diabetes Mellitus.

Tabla 4. Prueba de homogeneidad

Punto final	Chi2	Valor Dep
TVP	0.91	0.63
TEP CLINICO	0.94	0.91
EP FATAL	12.35	0.014
HEMORRAGIA MAYOR	41.13	0.00001

TVP: Trombosis Venosa Profunda. TEP: Tromboembolismo Pulmonar. EP: Embolismo Pulmonar.

Las incidencias de TVP y EP clínico en el grupo control se estimaron en 16% y 1.24% respectivamente. La tasa de embolismo pulmonar fatal fue de 1.54%.

Teniendo en cuenta los estudios que evaluaron la incidencia de EP fatal, no se observó un efecto significativo sobre mortalidad (RR 0.97 IC 95% (0.87-1.08)) P = 0.60. Figura 1. En el grupo de pacientes que recibió tratamiento con Heparina (HNF o HBPM) se observó una reducción del Riesgo Absoluto de embolismo pulmonar clínico 0.6% (RR 0.49 y IC 95% 0.34-0.69), P < 0.00001 con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir la ocurrencia de un evento de 151 pacientes.

Los estudios que evaluaron sistemáticamente la incidencia de

TVP al final del período de tratamiento con heparina, mostraron una reducción en el Riesgo Absoluto del 9% (RR 0.44 IC 95% (0.28-0.60)) P < 0.00001 con un NNT de 11 pacientes. Adicionalmente hubo un incremento significativo en la incidencia de hemorragia mayor (RR 1.47 IC 95% (1.22-1.73)).

DISCUSIÓN

Los resultados muestran un efecto no benéfico de la tromboprophylaxis con Heparina en reducir embolismo pulmonar fatal verificado por necropsia, comparable con lo observado en el metaanálisis de Mismetti (25). Sin embargo, se requieren nuevos estudios ya que los resultados de los ensayos clínicos incluidos son ambiguos, lo cual fue demostrado por una prueba de heterogeneidad significativa. Tabla 4.

La incidencia de embolismo pulmonar fatal fue 1.54 % en el grupo placebo de los pacientes que estuvieron en riesgo moderado de trombosis venosa, de acuerdo con la clasificación del Grupo de Consenso sobre Factores de Riesgo Tromboembólico (3), estos valores caen dentro del rango conformado por estudios más pequeños (26-28).

El riesgo para TVP de los miembros inferiores en los pacientes de Medicina Interna fue del 16 % comparable con lo observado en pacientes con patología quirúrgica (4, 5, 7), e Infarto Agudo del

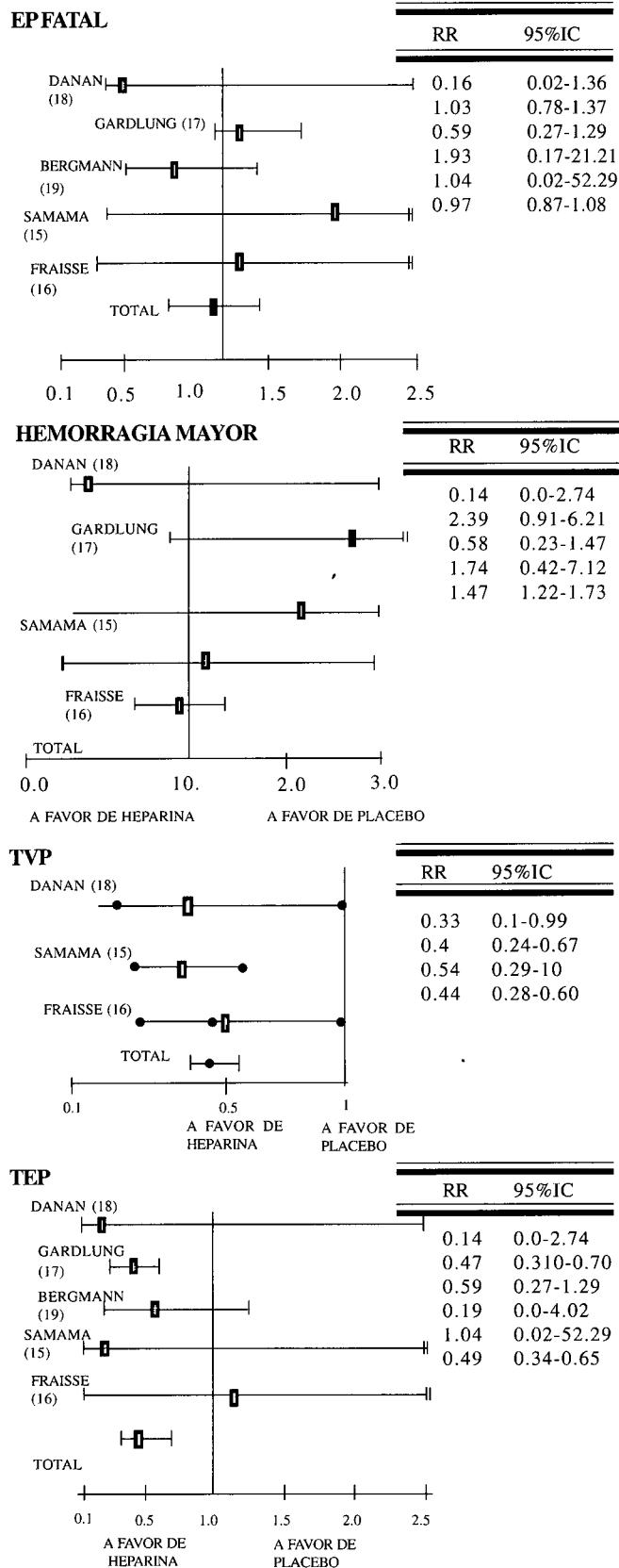


Figura 1. Representación gráfica de los resultados del meta-análisis (RR) para TVP, TEP clínico, EP fatal y hemorragia mayor cuando se comparó heparina (HNF y HVPM) con un control. (II) Denota un valor mayor de cuatro para el límite superior del intervalo de confianza.

Miocardio (29), pero menor que lo observado en casos de Enfermedad Cerebral Isquémica (30) y Cirugía Ortopédica (5, 7).

Hasta ahora existe poca evidencia de la eficacia de la heparina como tromboprotectora en pacientes de Medicina Interna hospitalizados. Este meta-análisis mostró una reducción significativa de los episodios de Trombosis Venosa Profunda y Embolismo Pulmonar Clínico; cuestionándose la importancia clínica de la detección de TVP, ya que la mayoría de estos eventos son asintomáticos y distales (31).

Además este meta-análisis encontró un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor en pacientes que recibieron heparina, esto es cuestionable por las diferentes definiciones de hemorragia mayor entre los estudios y una prueba de heterogeneidad significativa. Tabla 4.

La evidencia acumulada no recomienda el uso rutinario de heparina (HBPM o HNF) como medida tromboprotectora en todos los pacientes de Medicina Interna, sin tener en cuenta previamente el nivel de riesgo trombótico al cual el paciente está expuesto. De tal manera que se hace necesaria la realización de nuevos estudios que categoricen el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y determinen hasta qué nivel el índice riesgo-beneficio aún está a favor de la administración de heparina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandler DA, Martin JF: Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients are we detecting enough deep vein thrombosis. J Royal Soc Med 1989; 82:198-200. (Abstract)
2. Goldhaber SL, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Golleski JJ. Factors associated with an antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982; 73: 822-6.
3. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Br Med J 1992; 305: 567-74.
4. Collins R, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 1988; 318: 1162-73.
5. Heicoroviez A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Buisson JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. Br Med J 1992; 305: 913-20.
6. Mismeth P, Laporte Simitsidis S, Tardy B, Queneau P, Decousus H. Prophylaxis of post operative venous thrombosis and pulmonary embolism by oral anticoagulants e meta-análisis. Clinical Trials Meta-análisis 1993; 28:227-40.
7. Nurmoniamed MT, Rosendaal FR, Buller HR et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery meta-analysis. Lancet 1992; 340: 152-156.
8. William H, Patrick JA, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2001; 119: 132 - 175.

9. **Sndercock PAG, Vanden B, AGM, Lindley RI, Starter J.** Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke an overview of the completed randomised trials. *J Neurol* 1993; 56:17-25.
10. **Anderson FA. Et al.** Prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 160-164.
11. **Samama MM, et al**, Study epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis of the lower limbs in community practice. *Thrombosis- Haemostasis* 1993; 69: 763 (Abstract)
12. **Sackett**. Evidence - Based Medicine. How to practice and Teach EBM. Churchill Livingstone.2000.
13. Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados. Organización Panamericana de la Salud. Xunta. Galicia. 1997.
14. **Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B**, Reduction of Mortality in General Medical in-patients by Low-Dose Heparin Prophylaxis. *Ann of Int Med* 1982; 96: 562-565.
15. **Samama MM, Cohen TA**, A comparison Enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
16. **Fraisse E, Holzapfel L, Michel J.** Nadroparin in the prevention of deep-vein thrombosis in acute decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Res Crit Care Med* 2000; 161: 1109-1114.