

Análisis crítico de un artículo

Mauricio Burotto P^{1,2}, Luigi Gabrielli N^{1,2}, Nicolás Crossley K².

Heparina no-fraccionada subcutánea versus heparina de bajo peso molecular en el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators. Arch Intern Med 2004; 164: 1077-83.

Critical appraisal: Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators. Arch Intern Med 2004; 164: 1077-83.

Department of Medical and Surgical Sciences,
University of Padua, Via Ospedale Civile 105, 35128 Padua, Italy.
paoloprandon@tin.it

Background: Few reports have addressed the value of unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin in treating the full spectrum of patients with venous thromboembolism (VTE), including recurrent VTE and pulmonary embolism. **Methods:** In an open, multicenter clinical trial, 720 consecutive patients with acute symptomatic VTE, including 119 noncritically ill patients (16.5%) with pulmonary embolism and 102 (14.2%) with recurrent VTE, were randomly assigned to treatment with subcutaneous UFH with dose adjusted by activated partial thromboplastin time by means of a weight-based algorithm (preceded by an intravenous loading dose), or fixed-dose (adjusted only to body weight) subcutaneous nadroparin calcium. Oral anticoagulant therapy was started concomitantly and continued for at least 3 months. We recorded the incidence of major bleeding during the initial heparin treatment and that of recurrent VTE and death during 3 months of follow-up. **Results:** Fifteen (4.2%) of the 360 patients assigned to UFH had recurrent thromboembolic events, as compared with 14 (3.9%) of the 360 patients assigned to nadroparin (absolute difference between rates, 0.3%; 95% confidence interval, -2.5% to 3.1%). Four patients assigned to UFH (1.1%) and 3 patients assigned to nadroparin (0.8%) had episodes of major bleeding (absolute difference between rates, 0.3%; 95% confidence interval, -1.2% to 1.7%). Overall mortality was 3.3% in each group. **Conclusions:** Subcutaneous UFH with dose adjusted by activated partial thromboplastin time by means of a weight-based algorithm is as effective and safe as fixed-dose nadroparin for the initial treatment of patients with VTE, including those with pulmonary embolism and recurrent VTE.

¹Departamento de Medicina Interna.

²Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES:

La heparina no fraccionada, ajustada según peso y TTPK administrada por vía subcutánea, es igual de efectiva y segura que el uso de nadroparina en el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica.

PREGUNTA CLÍNICA:

¿Es igualmente efectiva y segura la heparina no fraccionada administrada por vía subcutánea que la heparina de bajo peso molecular, en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica?

CONTEXTO:

Numerosos estudios randomizados han demostrado que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es igual de efectiva y segura que la heparina no fraccionada (HNF) para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica^{1,2}. En todos los trabajos, excepto uno³, la heparina no fraccionada fue administrada por vía iv en infusión continua mediante bomba de infusión y ajustada según TTPK. Se ha validado un algoritmo basado en el peso y TTPK, para el uso de HNF por vía subcutánea con el que se pueden alcanzar rápidamente niveles adecuados de anticoagulación⁴. Considerando la dificultad de administrar heparinas de bajo peso molecular por su alto costo y la escasa disponibilidad de bombas de infusión en centros hospitalarios con recursos limitados, el inicio de terapia anticoagulante con HNF por vía subcutánea facilitaría el inicio de la anticoagulación y permitiría la movilización precoz de los pacientes con enfermedad tromboembólica.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio: randomizado. Pacientes: 720 pacientes mayores de 18 años con enfermedad tromboembólica y sin terapia anticoagulante, 119 de ellos tenían embolia pulmonar y 102 presentaban recurrencia de enfermedad tromboembólica. Intervención: 360 pacientes fueron randomizados para recibir heparina no fraccionada por vía subcutánea según algoritmo. Comparación: otros 360 pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular (nadroparina). La terapia anticoagulante oral se inició paralelamente y se continuó al menos por tres meses en ambos grupos. Outcome primario: recurrencia de la enfermedad tromboembólica durante los 3 meses de seguimiento. Secundario: incidencia de hemorragia mayor durante las primeras 48 h de la terapia.

VALIDEZ:

Randomizado		Sí
Ocultamiento de la secuencia de aleatorización		Sí
Seguimiento		100%
Análisis con intención de tratar		Sí
Fueron ciegos a la intervención:	Pacientes	No
	Tratantes	No
	Recolectores de datos	No descrito
	Adjudicadores de eventos	SI
	Analistas de datos	No descrito
Grupos similares respecto a variables pronósticas conocidas		Sí

RESULTADOS:

Evento	Tasa eventos grupo HNF	Tasa eventos grupo HBPM	RR 95% IC	RAR 95% IC
Recurrencia evento tromboembólico	15/360 4,2%	14/360 3,9%	1,07 (0,56-2,19)	0,3% (-2,5±3,1)
Hemorragia mayor a las 48 h	4/360 1,1%	3/360 0,8%	1,3 (0,30-5,92)	0,3% (-1,2±1,7)

RR: riesgo relativo. RAR: reducción absoluta del riesgo. IC: intervalo de confianza.

Además los resultados no arrojaron diferencias en cuanto al momento de la recurrencia de enfermedad tromboembólica.

COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA

- Este estudio no fue «ciego» para los pacientes ni los clínicos tratantes, probablemente por la dificultad práctica de enmascarar este tipo de intervención. Pese a ello el estudio cumple con todos los otros criterios de validez y la falta de ciego no es tan gravitante, considerando que quien evaluó la ocurrencia de los eventos en estudio desconocía la intervención recibida por los pacientes.
- Otra consideración metodológica es la elección de la recurrencia de eventos tromboembólicos como *outcome* primario, dado que ésta depende principalmente del tratamiento anticoagulante a largo plazo. En este sentido sólo se puede concluir que el inicio de la terapia anticoagulante con una u otra modalidad, no mostró ventajas comparativas en términos de recurrencia a 3 meses. Por otro lado, el riesgo de sangrado en las primeras 48 h, que es un *outcome* clínicamente relevante para decidir una u otra modalidad de anticoagulación inicial, fue considerado como *outcome* secundario. Dado que el tamaño muestral se calcula para el *outcome* primario, el poder del estudio podría ser insuficiente para detectar diferencias de sangrado.
- La inclusión de un amplio espectro de pacientes con enfermedad tromboembólica, nos permite aplicar estos resultados a una gran variedad de pacientes con esta patología.
- No se reportan efectos adversos menores, como equimosis o dolor en sitios de punción, con el uso de altas dosis de HNF subcutánea. Esta consideración es importante al momento de decidir aplicar esta intervención.
- En el estudio se usó heparina cálcica en vez de heparina sódica. Al respecto no hemos encontrado evidencia de diferencias en el efecto anticoagulante entre ellas, pero deberá evaluarse cuidadosamente el uso del mismo algoritmo con heparina sódica.
- Este estudio utilizó la nadroparina como comparador, por lo que es importante destacar que la literatura avala el posible «efecto de clase» de las heparinas de bajo peso molecular⁵⁻⁷.
- En suma, a pesar de las consideraciones expuestas, este ECR parece evidencia suficiente para recomendar esta modalidad de uso de HNF en casos en que no se cuenta con heparina de bajo peso o bombas de infusión.

REFERENCIAS

1. COLUMBUS INVESTIGATORS. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-62.
2. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B, PAGE Y, LAABAN JP, AZARIAN R ET AL. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
3. LOPACIUK S, MEISSNER AJ, FILIPECKI S, ZAWILSKA K, SOWIER J, CIESIELSKI L ET AL. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb Haemost* 1992; 68: 14-8.
4. PRANDONI P, BAGATELLA P, BERNARDI E, GIROLAMI B, ROSSI L, SCARANO L ET AL. Use of an algorithm for administering subcutaneous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 299-302.
5. PLANES A, SAMAMA MM, LENSING AW, BULLER HR, BARRE J, VOCHELLE N ET AL. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost* 1999; 81: 22-5.
6. MORRIS TA, MARSH JJ, KONOPKA R, PEDERSEN CA, CHILES PG. Anti-thrombotic efficacies of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in venous thrombo-embolism. *Thromb Res* 2000; 100: 185-94.
7. THE TIFDED STUDY GROUP. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis* 1999; 29: 310-7.