

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas en enfermedad tromboembólica

Mujika, N
Bermejo, M^a C
Capellán, JF
Dorronsor, S

2003

**Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas
en enfermedad tromboembólica**

Mujika, N
Bermejo, M^a C
Capellán, JF
Dorronsoró, S

Proyecto de Investigación Comisionada

2003

Este documento debe ser citado como:

Mujika, N., Bermejo, M.C., Capellán, JF. y Dorronsoro S. *Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas en enfermedad tromboembólica.* Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe n°: **Osteba** D-02-08.

Edita: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Ordenación Sanitaria.
C/Donostia-San Sebastián, 1 01010- Vitoria-Gasteiz
Tel.: 945 019250
Fax: 945 01 9280
e-mail: osteba-san@ej-gv.es
web: www.euskadi.net/sanidad

Financiación: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Depósito Legal: VI-460-02

© Copyright: Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, **Osteba**. Osasun Saila-Departamento de Sanidad. Eusko Jaurlaritzza-Gobierno Vasco. 2003.

Las conclusiones y recomendaciones de este documento reflejan exclusivamente la opinión de los investigadores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Equipo de Investigación:

Investigadores principales:

Nekane Mujika Atorrasagasti

Servicio de Neumología del Hospital Donostia. Médico Adjunto.

M^a. Carmen Bermejo Navas

Servicio de Neumología del Hospital Donostia. Médico adjunto.

Investigadores:

Silvia Dorronsoro Quintana

Servicio de Neumología del Hospital Donostia

M^a. Teresa Uranga Uranga

Servicio de Hematología del Hospital Donostia. Médico Adjunto

Javier Vivanco Martínez

Servicio de M.Interna del Hospital Donostia. Jefe de Servicio

Angel Abad Oliva Miguel

Director de Gestión Económica del Hospital Donostia

Jose Félix Capellán Pérez

Servicio de M.Interna del Hospital Bidasoa en Hondarribia. Médico Adjunto

Anunciación Urquia Plazaola

Servicio de Hematología del Hospital Bidasoa en Hondarribia. Médico Adjunto

J.V. Escribano Alonso

Servicio de Cirugía Vasculardel Hospital Donostia. Médico Adjunto

Jose María Egaña Barrenechea

Servicio de Cirugía Vasculardel Hospital Donostia. Jefe de Servicio

Ramón Alkiza Basañe

Servicio de Neumología del Hospital de la Antigua en Zumarraga. Médico Adjunto

Jesús Caminero Herrero

Servicio de Neumología del Hospital de Santiago en Vitoria. Jefe de Servicio

Pedro Luis Esteban Gómez

Servicio de Hematología del Hospital de Galdacao. Médico Adjunto

Fernando Uresandi Romero

Servicio de Neumología del Hospital Cruces en Bilbao. Médico Adjunto

Asesoría y apoyo metodológico:

Sarasqueta Eizaguirre Cristina

Master en Epidemiología y Gestión Hospitalaria del Hospital Donostia

Apoyo logístico y administrativo:

Eukene Ansuategi Zengotitabengoa.

Documentalista. Hospital Donostia

Koro Pomar Pastor.

Bibliotecaria. Hospital Donostia

Revisión externa:

Jose Luis Lobo.

Sección de Respiratorio. Hospital de Txagorritxu.

Mikel Oribe.

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao.

Coordinación del Proyecto en Osteba:

M^a Asun Gutiérrez Iglesias

ÍNDICE

	Pag.
ABSTRACT	ix
LABURPENA	xiii
RESUMEN	xix
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODO	13
3.1. Revisión sistemática de la bibliografía sobre la eficacia y seguridad de las HBPM frente a HNF.	13
3.2. Evaluación económica de las distintas pautas de anticoagulación usadas en Hospital Donostia	31
3.3. Estudio descriptivo sobre la situación en los hospitales de la red Osakidetza.	34
4. RESULTADOS	39
4.1. Tratamiento	39
4.2. Profilaxis	49
5. COSTES	61
6. CONCLUSIONES	67
6.1 Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa	67
6.2. Costes sobre el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa	69
6.3. Profilaxis enfermedad tromboembólica	69
6.4. Costes sobre la profilaxis de la enfermedad tromboembólica	70
6.5. Situación de los Hospitales de Osakidetza	71
7. BIBLIOGRAFÍA	75
8. ANEXOS	87
Anexo 1. Plantilla CASPe para artículos sobre tratamiento	87
Anexo 2. Plantilla CASPe para artículos sobre revisiones	89
Anexo 3. Escala de calidad de Jadad	91
Anexo 4. Evaluación crítica de artículo económico publicado	91
Anexo 5. Cuestionarios sobre tratamiento	92

Abstract

Low molecular weight heparins versus traditional heparins.

Title:

Low molecular weight heparins versus traditional heparins in thromboembolic diseases.

Authors. Mujika N, Bermejo MC, Capellán JF, Dorronsoro S..

MeSH: heparin, anticoagulants, embolism and thrombosis, meta-analysis

ANOTHER KEYWORDS: Randomised and controlled and trials, controlled and clinical and trials, double blind or placebo.

Date: 2002 **Pages:** **References:** **Language:** spanish, english and basque abstracts

Legal number: Vi-460-02

INTRODUCTION:

Since the nineteen eighties, a large number of papers have been written endorsing low molecular weight heparins as a treatment which is at least as safe and efficient as non-fractionated heparins in venous thromboembolic diseases, although there has been more experience in prevention.

AIM:

Determine the safety and efficiency of low molecular weight heparins (LMWH) in comparison with non-fractionated heparins (NFH) in the treatment and preparation of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism.

METHODOLOGY:

Systematic review of the bibliography on the efficiency and safety of LMWH compared to NFH:

The strategy followed.

A.- P. I. O. questions (Patients: medical and surgical; Intervention: Treatment or prophylaxis of venous thromboembolic diseases with LMWH compared to NFH; Outcomes: Efficiency and safety.)

B.- Search criteria: Heparin, that includes heparin and low molecular weight heparin, anticoagulants, includes heparin, heparinoids and low molecular weight heparin, embolism and thrombosis, includes venous thrombosis, pulmonary embolism and thromboembolism, randomised and controlled trials, controlled and clinical and trials, double blind or placebo and meta-analysis. MESH terms or free text. Only limit Human. No language restraints.

C.- Sources of information: Books in electronic format (Up to date 8.3, SAM-CD, Clinical Evidence issue 4), databases (Cochrane Library issue 3 2001 - issue 1 2002, Medline via Pubmed, Best Evidence, DARE- NHS-EED-HTA, Teseo, Bandolier) Clinical Practice Guides (from Canada, America, Scotland, New Zealand, Catalonia), papers presented at conferences, inverse search.

D.- Selection of articles: Reading of title and abstracts; discarding those unrelated to our subject, protocols and abstracts and clinical tests.

E.- Critical reading of selected articles: The CASP template is used for clinical trials and for systematic reviews. The Jadad quality scale is applied. The Michael F. Drummond model is used for articles on cost analysis.

F.- Conclusions: The efficiency and safety of both drugs are similar, both in treatment and in the prophylaxis of venous thromboembolic diseases.

RESULTS:

Treatment: The population analysed suffers basically from deep vein thrombosis of the lower extremities. There is a great deal of variability with regard to treatment (type of low molecular weight heparin, method of administering, dosage and posology). Very low percentage of clinical trials (63%) with high quality (Jahad scale greater than 3). None shows greater efficiency or safety with non-fractionated heparin. **Costs:** All the articles find a higher cost effectiveness in the treatment of deep vein thrombosis with LMWH, and no articles have been found on a cost analysis with pulmonary thromboembolism.

Prophylaxis: The predominant population analysed is the one treated with abdominal or orthopaedic surgery. Treatment is variable with regard to the type of LMWH and dosage, although it is uniform with regard to the posology and method of administering (63%). With regard to efficiency, two clinical trials (0.5%) show greater efficiency with non-fractionated heparin; 25% greater efficiency with LMWH and the rest is similar. As far as safety is concerned, the use of HBPM is 10% safer with non-fractionated heparin compared to 15% greater safety with LMWH, and the rest is similar. With regard to costs, 66% show that prophylaxis with LMWH is more cost effective than non-fractionated heparin. One trial concludes that the costs of prophylaxis with LMWH are too high to recommend their indiscriminate use.

RECOMMENDATIONS:

According to the scientific evidence, the efficiency and safety of LMWH is at least similar or greater both in prophylaxis and in the treatment of thromboembolic diseases. More long-term surveys are required to assess the phlebitic complications in both treatments.

Laburpena

IZENBURUA:

Pisu molekular gutxiko heparinak versus klasikoak, gaixotasun tronboenbolikoei dagokienez.

AUTOREAK. Mujika N, Bermejo MC, Capellán JF, Dorronsoro S.

MeSH: Heparin, anticoagulants. embolism and thrombosis, meta-analysis

BESTE HITZ GAKOAK: randomized and controlled and trials, controlled and clinical and trials, double blind or placebo.

Data: 2002 **Pages:** **Erreferentziak:** **Hizkuntza:** gaztelera, euskera eta ingelesaren laburpenak.

Lege gordailua: Vi-460-02

SARRERA:

80ko hamarkadatik hona, lan asko agertu dira zera abalaten dutenak, pisu molekular baxuko heparinak -tratamendu gisa- gutxienez heparina ez-zatikatuak bezain seguru eta efikazak direla, gaixotasun tronboenboliko benosoari dagokionez, nahiz eta esperientziarik handiena prebentzio-arloan izan den.

HELBURUAK:

Pisu molekular baxuko heparinen (PMBHen) segurtasuna eta efikazia ezagutzea, heparina ez-zatikatuekin (HEZekin) konparatuta, tronbosi benoso sakona eta biriketako tronboenbolismoa tratatu eta prebenitzaerakoan.

METODOAK:

PMBHen efikazia eta segurtasunari buruzko bibliografiaren berrikusketa sistematikoa, HEZen aurrean. Izandako estrategia:

A.- Galderen egitura P. I. E. (Pazienteak: Medikak eta kirurgikoak; Interbentzioa: Gaixotasun tronboenboliko benosoaren PMBHko tratamendu edo profilaxia versus HEZkoa; Emaizak: Efikazia eta segurtasuna.).

B.- Bilaketa-terminoak: Heparin, heparina eta pisu molekular baxuko heparina bilduz; anticoagulants, heparina, heparinoideak eta pisu molekular baxuko heparina bilduz: embolism and thrombosis, tronbosi benosoa, biriketako enbolismoa eta tronboenbolismoa bilduz; randomized and controlled trials; controlled and clinical and trials; double blind or placebo eta meta-analysis.

Osteba 02-08

MESH terminoa edo testu librea. Límite bakarra Human. Ez dago hizkuntza-murrizketarik.

C.- Informazioko iturriak: Formato elektronikoko liburuak (Up to date 8.3, SAM-CD, Clinical Evidence issue 4), datu-baseak (Cochrane Library issue 3 2001 - issue 1 2002, Medline delakoa Pubmed-en bidez, Best Evidence, DARE-NHS-EED-HTA, Teseo, Bandolier), Praktika klinikoko gidak (Canadiense, Americana, Escocesa, Neozelandesa, Catalana), Kongresuetarako komunikazioak, Alderantzizko bilaketa.

D.- Artikuluen aukeraketa: Izenburuaren eta abstracts-en irakurketa, gure gaiarekin zerikusirik ez dutenak baztertuz, eta saiakuntza klinikoen protokoloen eta abstracts-en irakurketa.

E.- Aukeratutako artikuluen irakurteta kritikoa: Saiakuntza klinikoetarako eta berrikusketa sistematikoetarako, CASP txantiloia erabiltzen da. "Jadad" kalitate-eskala aplikatzen da. Kostuen artikuluetarako, Michael F. Drumond delako txantiloia erabiltzen da.

F.- Ondorioak: Antzerakoak dira bi farmakoen efikazia eta segurtasuna, gaixotasun tronboenboliko benosoaren tratamenduari zein profilaxiari dagokionez.

EMAITZAK:

Tratamendua: Aztertzen den biztanleriak, funtsez, tronbosi benoso sakona du beheko gorputzadarretan. Aldakortasun handia dago interbentzioari dagokionez (pisu molekular baxuaren motari, administrazio-bideari, dosi eta posologiari dagokionez). Saiakuntza klinikoen oso portzentaje baxua (%63) kalitate onarekin (3tik gorakoarekin, Jadad-eskalan). Batek ere ez du erakusten efikazia edo segurtasun handiagorik heparina ez-zatituarekin. Kostuak: Artikulu guztiek dute kostu-efektibitate handiagoa PMBHdun sakoneko tronbosi benotsua (STB)zko tratamenduan, eta ez da aurkitu Biriketako tronbosia (BT)dun kostu-artikularik

Profilaxia: Gehien aztertu den biztanleria, kirurgia abdominal edo ortoprotesikoaz interbenitutakoa da. Interbentzio aldakorra PMBHren motari eta dosiari dagokienez, baina uniforme da posologiari eta administrazio-bideari dagokienez. Saiakuntza klinikoen oso portzentaje baxua (%63) kalitate onarekin. Efikaziari dagokionez, 2 saiakuntza klinikok (% 0,5ak) efikazia handiagoa erakusten du HEZarekin. %25ak efikazia handiagoa erakusten du PMBHarekin. Gainerakoak antzerako efikazia. Kostuen arlora joanda, %66ak zera erakusten du, PMBHdun profilaxia kostu-efektiboagoa dela HEZduna baino. Saiakuntza baten ondorioa hauxe da: PMBHdun profilaxiaren kostuak altuegiak dira bere erabilera bereizi gabe gomendatzeko.

ONDORIOAK ETA AHOLKUAK:

Ebidentzia zientifikoaren arabera, PMBHaren efikazia eta segurtasuna, gutxienez antzerakoa da edo handiagoa, gaixotasun tronboenbolikoaren profilaxian zein tratamenduan. Epe luzeko ikerlan gehiago behar dira flebitis-konplikazioak bi tratamenduetan baloratzeko.

Resumen

TITULO:

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas en enfermedad tromboembólica.

AUTORES. Mujika N, Bermejo MC, Capellán JF, Dorronsoro S..

*** Dirección de contacto:**

MESH: heparin, anticoagulants, embolism and thrombosis, meta-analysis.

OTRAS PALABRAS CLAVE: Randomised and controlled and trials, controlled and clinical and trials, double blind or placebo.

FECHA: 2002 **Páginas:** **Referencias:** **Idioma:** catellano, resúmenes en euskera e inglés.

Depósito legal: VI-460-02

INTRODUCCIÓN:

Desde la década de los años 80 han aparecido múltiples trabajos que avalan las heparinas de bajo peso molecular como un tratamiento cuando menos tan seguro y eficaz como las heparinas no fraccionadas en la enfermedad tromboembólica venosa, aunque la mayor experiencia ha sido en la prevención.

OBJETIVOS:

Conocer la seguridad y eficacia de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en comparación con las heparinas no fraccionadas (HNF) en el tratamiento y prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar.

METODOLOGÍA:

Revisión sistemática de la bibliografía sobre la eficacia y seguridad de las HBPM frente a HNF:

A.- Planteamiento de preguntas P. I. O. (Pacientes: Médicos y quirúrgicos; Intervención: Tratamiento o profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa con HBPM versus HNF; Outcomes: Eficacia y seguridad.)

B.- Términos de búsqueda: Heparin, que engloba heparina y heparina de bajo peso molecular, anticoagulants, engloba heparina, heparinoides y heparina de bajo peso molecular, embolism and thrombosis, que engloba trombosis venosa, embolismo pulmonar y tromboembolismo, randomized and controlled trials,

Osteba 02-08

controlled and clinical and trials, double blind or placebo y meta-analysis. Término MESH o texto libre. Unico límite Human. No hay restricciones de lenguaje.

C.- Fuentes de información: Libros en formato electrónico (Up to date 8.3, SAM-CD, Clinical Evidence issue 4), bases de datos (Cochrane Library issue 3 2001 - issue 1 2002, Medline a través de Pubmed, Best Evidence, DARE- NHS-EED-HTA, Teseo, Bandolier) Guías de práctica clínica (Canadiense, Americana, Escocesa, Neozelandesa, Catalana), Comunicaciones en congresos, búsqueda inversa.

D.- Selección de artículos: Lectura de título y abstracts; desechando los que no están relacionados con nuestro tema, los protocolos y los abstracts de ensayos clínicos.

E.- Lectura crítica de los artículos seleccionados: Se utiliza la plantilla CASP para ensayos clínicos y para revisiones sistemáticas. Se aplica la escala de calidad de Jadad. Para los artículos de costes se usa la plantilla de Michael F. Drumond.

F.- Conclusiones: La eficacia y seguridad de ambos fármacos es similar tanto en tratamiento como en profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

Análisis económico: SI **Opinión de Expertos:** SI

RESULTADOS:

Tratamiento: La población que se analiza está, fundamentalmente, afecta de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Existe una gran variabilidad en cuanto a la intervención (tipo de heparina de bajo peso molecular, vía de administración, dosis y posología). Muy bajo porcentaje de ensayos clínicos (63%) con buena calidad (escala de Jadad de mayor de 3). Ninguno demuestra eficacia o seguridad mayor con heparina no fraccionada. Costes: Todos los artículos encuentran un mayor coste-efectividad en el tratamiento de TVP con HBPM, sin haber encontrado artículos de costes con TEP

Profilaxis: La población predominantemente analizada es la intervenida de cirugía abdominal u ortopédica. Intervención variable en cuanto al tipo de HBPM y dosis, aunque es uniforme en cuanto a la posología y vía de administración. Muy bajo porcentaje de ensayos clínicos con buena calidad (63%). En cuanto a eficacia 2 ensayos clínicos (0,5%) demuestran mayor eficacia con HNF; el 25% eficacia mayor con HBPM y el resto similar. En cuanto a seguridad el 10% mayor seguridad con HNF frente al 15% mayor seguridad con HBPM, resto similar. En cuanto a costes el 66% demuestra que la profilaxis con HBPM es más coste-efectiva que la HNF. Un ensayo concluye

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

que los costes de la profilaxis con HBPM son demasiado altos para recomendar su uso indiscriminado.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

Según la evidencia científica la eficacia y seguridad de la HBPM es por lo menos similar o superior tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Se precisan más estudios a largo plazo que valoren las complicaciones flebíticas en ambos tratamientos.

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) son dos manifestaciones de la misma enfermedad, el tromboembolismo venoso (TEV) o enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

El embolismo pulmonar es el responsable de aproximadamente 150.000 a 200.000 muertes en EEUU por año. La tasa de mortalidad intrahospitalaria se aproxima al 12% (1). A pesar de los avances en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica, el embolismo pulmonar sigue siendo la causa más común de muerte hospitalaria prevenible. Por ello es vital que los esfuerzos continúen en buscar la manera de manejar con más seguridad y efectividad el tromboembolismo venoso.

El tromboembolismo venoso a menudo es una complicación en el curso clínico de un paciente hospitalizado por otro motivo, pero a veces lo vemos en pacientes ambulatorios y por lo demás sanos. Las medidas profilácticas, seguras y efectivas son válidas para la mayoría de los enfermos de alto riesgo. La profilaxis es más segura para prevenir la muerte y morbilidad que el tratamiento una vez instaurada la enfermedad.

Existen dos grandes grupos de medidas: las físicas, dirigidas a combatir el éstasis venoso, y las farmacológicas, dirigidas a reducir la hipercoagulabilidad. Entre las medidas físicas tenemos: la movilización precoz, las medias elásticas de compresión gradual y la compresión neumática intermitente. Entre las farmacológicas estarían: la heparina no fraccionada (HNF), la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la anticoagulación oral. El tratamiento estándar consiste en la administración de heparina durante 5-10 días con la finalidad de inhibir el crecimiento del trombo, favorecer su resolución y prevenir posibles recaídas, junto a la administración de anticoagulantes orales en un tiempo variable que está por definir sobre todo en ETV idiopática.

La prevención del tromboembolismo venoso estaría dirigida a pacientes médicos y quirúrgicos. En estos últimos se sabe el riesgo si no se realiza profilaxis: así tenemos un riesgo de embolismo fatal 0,1-0,8% en pacientes de cirugía general programada; 2-3 % en reemplazamiento de cadera programada; 4-7% en cirugía de fractura de cadera (2). La situación para los enfermos hospitalizados con patologías médicas es más incierta, debido a las diferencias existentes entre ellos y los pacientes quirúrgicos, una menor incidencia de TVP, la mayor utilización de la aspirina y la ausencia de heridas que active la

cascada de la coagulación en los pacientes no quirúrgicos, son algunas de estas diferencias. Por ello no pueden extrapolarse los resultados de los estudios de uno a otro tipo de pacientes. Sin embargo la profilaxis con heparina a bajas dosis se ha recomendado a los pacientes hospitalizados con patologías médicas con factores de riesgo tromboembólico. No se ha demostrado que disminuya la mortalidad como consecuencia de realizar profilaxis tromboembólica en pacientes médicos aunque reduce la incidencia de TVP y TEP no habiéndose demostrado todavía su beneficio(3,4,5). Los pacientes médicos deben ser clasificados de bajo, moderado o alto riesgo de enfermedad tromboembólica.

Entre los factores de riesgo de trombosis venosa se incluyen la edad avanzada, malignidad, trombosis venosas previa, obesidad, fallo cardíaco, parálisis o presencia de una trombofilia.

Hasta hace pocos años, la mayoría de los enfermos eran tratados con heparinas no fraccionadas (HNF), en su forma endovenosa (sódica) o subcutánea (cálcica). Sin embargo desde la década de los años 80, han aparecido múltiples trabajos que avalan a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como un tratamiento cuando menos tan seguro y eficaz como las heparinas no fraccionadas (HNF) en la TVP y en el TEP . A esto hay que añadir algunas ventajas de tipo farmacológico y otras de fácil manejo con menores efectos secundarios que las hacen atractivas. No obstante hay cuestiones que no están del todo resueltas, como la neutralización parcial con sulfato de protamina, la falta de comparación con los distintos preparados comerciales en cuanto resultados clínicos , las dosis de las diferentes HBPM han sido establecidas empíricamente, la dosis en la obesidad y en la insuficiencia renal y la falta de experiencia en su uso durante el embarazo. Comparado con las HNF, las HBPM tiene una vida media plasmática más larga, menos variabilidad interindividual en la respuesta anticoagulante a dosis fija y más actividad antitrombótica que hemorrágica. Como resultado de sus propiedades farmacocinéticas, el efecto anticoagulante estable y sostenido se logra cuando se administra subcutáneamente (sc) , 1 o 2 veces al día sin monitorización del laboratorio.

Aunque la mayor experiencia con HBPM ha sido en la prevención del tromboembolismo venoso, donde se ha demostrado que son seguras y efectivas, estos anticoagulantes son también seguros y eficaces en el tratamiento de los eventos tromboembólicos venosos ya establecidos.

Nuestro trabajo consiste en una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de la HBPM frente a HNF en la profilaxis y tratamiento de la ETV y además si es coste/efectiva. También hemos querido conocer de manera somera

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

cuál es la realidad de nuestros hospitales de la red pública en relación al tratamiento y profilaxis de la ETV.

2. Objetivos

2.- OBJETIVOS

1.- Conocer la eficacia valorada por la recurrencia de TEV, y la seguridad valorada por disminución de sangrado, reducción de la mortalidad de las heparinas de bajo peso molecular en comparación con las heparinas no fraccionadas tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (TVP y TEP).

2.- Realizar un análisis económico de las distintas pautas usadas, con el fin de conocer cuál es la mejor en relación a su coste/efectividad.

3.- Conocer la situación de los hospitales de la red de Osakidetza en cuanto a la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa; para ello la desglosaremos en función de las especialidades que tratan estos problemas.

3. Material y métodos

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISION SISTEMATICA DE LA BIBLIOGRAFIA SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS HBPM FRENTE HNF

En base al objetivo de nuestro trabajo (conocer la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en comparación con heparina clásica en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica), realizamos una revisión sistemática de la bibliografía hasta el momento publicada sobre el tema. Para ello:

-Nos planteamos 3 preguntas PIO (Pacientes-Intervención-Outcome) que englobasen el objetivo de nuestro tema.

-De estas preguntas extrajimos los términos para realizar la búsqueda de artículos.

-Posteriormente se procedió a la selección de artículos que respondían a nuestras preguntas PIO iniciales.

-Lectura crítica de los artículos seleccionados.

-Se comprueba si los resultados que aporta cada artículo son estadísticamente significativos; para ello hemos calculado el riesgo relativo (RR), reducción del riesgo absoluto (RRA), reducción del riesgo relativo (RRR), odds ratio (OD) y número de pacientes a tratar para cada evento (NNT).

-Finalmente se extrajeron las conclusiones.

A- PLANTEAMIENTO PREGUNTAS PIO

1-) Pacientes: Adultos diagnosticados de trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

Intervención: Tratamiento con heparina no fraccionada versus heparina de bajo peso molecular.

Outcome: Eficacia (medida en recurrencia tromboembólica, mortalidad) y seguridad (medida en sangrado).

Tipo de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados controlados (RCT), meta-análisis y revisiones sistemáticas.

2-) Pacientes: Adultos sin/con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica que ingresan en un hospital para cirugía programada y /o urgente.

Intervención: Profilaxis de trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar con heparina no fraccionada versus heparina de bajo peso molecular.

Outcome: Eficacia y seguridad.

Tipo de estudio: RCT, meta-análisis y revisiones sistemáticas.

3-) Pacientes: Adultos sin / con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica que ingresan en un hospital por patología no quirúrgica.

Intervención: Profilaxis de trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar con heparina no fraccionada versus heparina de bajo peso molecular.

Outcome: Eficacia y seguridad.

Tipo de estudio: RCT, meta-análisis y revisiones sistemáticas.

B- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

B-1: Preguntas PIO:

Para realizar la búsqueda, a partir de las 3 preguntas PIO, en primer lugar, se extraen los siguientes términos de búsqueda:

HEPARIN como término Mesh en Pubmed y texto libre en Cochrane (engloba heparina y low molecular weight heparin)

ANTICOAGULANTS como término Mesh en Pubmed (engloba heparin, heparinoides y low molecular weight heparin)

EMBOLISM and THROMBOSIS como término Mesh en Pubmed y como texto libre en Cochrane (engloba venous thrombosis, pulmonary embolism y thromboembolism)

(RANDOMIZED and CONTROLLED and TRIALS) or (CONTROLLED and CLINICAL and TRIALS) or (DOUBLE BLIND or PLACEBO) com texto libre, META-ANALYSIS como Mesh.

Unico limite: Human. No se limitó por el idioma

B-2: Fuentes de información:

Conocidos los términos se realiza la búsqueda en diferentes fuentes de información:

- 1- Libros en formato electrónico
 - Up to date (8.3)
 - SAM-CD
 - Clinical Evidence (issue 4).
- 2- Bases de datos
 - Cochrane Library (issue 3, 2000; issue 1, 2001)
 - Medline a través de Pubmed
 - Best Evidence
 - DARE -NHS-EED-HTA
 - Teseo
 - Bandolier
- 3- Guías de práctica clínica:
 - Canadiense, Americana, Escocesa, Neozelandesa, Catalana.

Osteba 02-08

4- Comunicaciones en congresos.

5- Búsqueda inversa de los artículos encontrados.

De cada artículo considerado para la realización de una lectura crítica (CASP) se ha revisado de manera manual la bibliografía y se han extraído los artículos que pudieran responder a nuestra pregunta.

B-3: Selección de artículos:

Con la búsqueda realizada se procede a la selección de artículos:

-Tras leer el título y/o abstract, se desechan los artículos que claramente no están en relación con nuestro tema.

-El resto se procede a una lectura completa del artículo y desechándose los que no responden a nuestras 3 preguntas PIO iniciales, así como los abstracts de ensayos clínicos y los protocolos.

-Con los artículos restantes se procede a la lectura crítica con la plantilla CASPe para ensayos clínicos (anexo 1) y para revisiones sistemáticas (anexo 2) y se aplica a los ensayos clínicos la escala de calidad de Jadad (anexo 3).

Para los artículos sobre costes se procede a lectura crítica con la plantilla de Michael F. Drumond (anexo 4).

BUSQUEDA COCHRANE

Se realizan 2 búsquedas: En Mayo 2000: Cochrane Library 2000 issue 3 y en Enero 2001: Cochrane Library 2001 issue 1.

Se obtienen en total **174** citas que tras leer el título:

-119 DESECHADOS porque claramente no están relacionados con nuestro tema:

9 no son ensayos clínicos.

25 artículos no hacen referencia a TVP o embolismo pulmonar (11 artículos se refieren a patología cerebral, 6 cardiaca, 1 próstata, 5 cirugía y anestesia, 2 arterias).

52 se refieren a otros tipos de tratamientos (10 métodos físicos, 1 filtro de vena cava, 4 fibrinolíticos, 6 dextrano, 5 antiplaquetarios, 3 hirudina, 4 defibrotide, 1 heparinoide, 3 plasminógeno, 2 vitamina K, 3 a anticoagulación en general, 1 clivarin, 1 baclofeno, 4 antitrombina III, 2 calcio y 2 ro 11).

18 Otras comparaciones: 9 heparina sola, 3 placebo, 5 anticoagulantes, 1 compara HBPM frente a no profilaxis.

4 se refieren a métodos de diagnóstico.

11 hacen referencia a dosis o duración del tratamiento con HNF sin comparar con HBPM.

-55 están relacionados con nuestro tema:

+17 sobre TRATAMIENTO

4 desechados tras leer el abstra:

Agnelli 90: Es una revisión narrativa.

De Valk 95: Compara HNF con Danaparoide (heparinoide que no pertenece al grupo de HBPM).

Martineau 98: Revisión narrativa, no sistemática.

Schraibman 2000: Protocolo sobre el tratamiento de TVP en pacientes ingresados frente a no ingresados.

13 se realiza lectura crítica:

Bratt 85, Dolovich 2000, Gould 99 (costes), Hirsh 95, Lamy 99, Leizorovicz 94, Leizorovicz 96, Lensing 95,

Lindmarker 94, Nielsen 94, Ninet 91, Simonneau 97
y Van del Belt 99.

+38 sobre PROFILAXIS

2 no podemos recuperarlos (tenemos exclusivamente el título);
aparecen en la primera búsqueda (2000 issue 3) pero no en la segunda (2001
issue 1) Cochrane los ha retirado:

" Prevention of postoperative venous thrombosis. A randomized trial
comparing low dose heparin and low molecular weight heparin in gynaecological
oncology".

" Prospective randomized clinical study in general surgery comparing a
new low molecular weight heparin with unfractionated heparin in the
prevention of thrombosis".

8 desechados:

Daures 89: Mal diseño (6 ensayos no randomizados)

Decousus 98: Se refiere a los filtros de vena cava.

Feigin 2000: Es un protocolo.

Haas 89: Revisión narrativa.

Harenberg 92: Aporta datos preliminares del estudio.

Leizorovicz 2000: Es un protocolo.

Pezzuoli 89: Compara con placebo.

Toulemonde 89: Se refiere sólo a la Nadroparina.

28 se realiza lectura crítica:

Adolf 89, Anonimus 88, Bergman 96, Bergqvist 88,
Bergquist 96 (costes), Borstard 88, Caen 88, Colwell
95, Etchelles 99 (costes), Green 90, Handoll 98,
Harenberg 96, Hartl 90, Heilman 89, Howard 98,
Koch 97, Koller 86, Levine 91, Palmer 97, Palmer 97,
Pini 89, Planes 88, Planes 90, Poniewierski 88,
Samama 89, Samama 90, Sarasin 98 (costes),
Schmitz 84.

BUSQUEDA MEDLINE (PUBMED)

Se realizan 2 búsquedas: En Mayo 2000 y en Septiembre 2000.

En total se obtienen **215** citas que tras leer el título:

-144 DESECHADOS por que claramente no están relacionados con nuestro tema.

-1 no podemos obtener: Chylarecki 98.

-70 están relacionados con nuestro tema:

+ 24 sobre TRATAMIENTO:

8 ya evaluados en la búsqueda Cochrane:

Agnelli 90, Dolovich 2000, Gould 99 (Costes), Hirsh 95, Lamy 99, Leizorovicz 94, Lensing 95, Martineau 98.

2 nuevos que se realiza lectura crítica:

Gould 99, Hettiarachchi 98.

14 desechados tras leer el abstract, y/o el artículo:

Agnelly 95: Revisión no sistemática.

Boneu 94: No es un ensayo clínico.

Cereza 99: Revisión narrativa de ensayos clínicos.

Hirsh 96: Revisión narrativa.

Hirsh 97: Revisión no sistemática.

Hull 98: Revisión no sistemática.

Iorio 2000: Se compara HNF ó HBPM frente a placebo

Lockner 99: Revisión narrativa.

Mismetti 97: Revisión narrativa.

Nurmohamed 97: Guía de recomendaciones.

Ruiz Manzano 98: Revisión narrativa.

Ten Cate 95: Comentario de opciones terapéuticas.

Toulemonde 92: Comentario de meta-análisis.

Turkstra 97: Revisión narrativa de 13 ensayos.

+ 46 sobre PROFILAXIS:

14 artículos ya evaluados en la búsqueda Cochrane:

Bergqvist 88, Daures 89, Green 90, Haas 89, Hartl 90, Heilman 89, Howard 98, Koch 97, Palmer 97, Palmer 97, Pezzuoli 89, Pini 89, Samama 89, Toulemonde 89.

26 desechados:

Amstutz 97: Incidencia TEP tras IQ de cadera.
Bergqvist 98: Revisión no sistemática.
Breyer 91: Revisión narrativa.
Carter 93: Revisión narrativa.
Clark-Pearson 90: Compara HNF con placebo.
Force 97: No compara HBPM y HNF.
Gallus 90: Revisión narrativa.
Haas 96: Revisión narrativa.
Iorio 2000: Compara placebo vs HBPM-HNF.
Jorgensen 94: Artículo en danés sin abstra.
Kakkar 95: Revisión no sistemática.
Kakkar 98: Revisión narrativa de ensayos.
Lassen 91: Revisión no sistemática.
Lassen 99: Revisión narrativa.
Lederle 98: Hace referencia sólo a HNF.
Med Letter 97: Heparinoides.
Schneider 97: No es un ensayo clínico.
Simoneau 92: No responde a nuestra pregunta.
Skardi 98: Arritmias cardiacas.
Skoutakis 97: Revisión narrativa.
Tseng 99: Compara Enoxaparina vs placebo.
Turpie 97: Revisión narrativa.
Van Gorp 98: Revisión narrativa.
Wade 98: Compara 2 tipos de HBPM.
Wade 2000: Profilaxis vs no profilaxis.
William 97: No responde a nuestra pregunta.

6 nuevos con lectura crítica:

Borris 94, Freedman 2000, Kakkar 93, Mismetti 2000, Nurmohamed 92, Thomas 94.

BÚSQUEDA EN MEDLINE (PUBMED) REALIZADA POR DOCUMENTALISTA

Damos nuestras preguntas a la documentalista de nuestro hospital totalmente ajena a nuestro estudio, para que realice una búsqueda en PubMed.

Utiliza como términos (mesh o texto libre):

Pulmonary embolism o venous thrombosis
AND
Heparina
AND
Recurrence o hemorrhage o death o mortality
AND
Double blind o placebo.

Consigue **145** citas.

Tras leer el título 95 no están relacionados con nuestras preguntas PIO:
50 relacionadas:

13 de TRATAMIENTO:

3 desechados:

Uresandi 95: Es una editorial.
Hull 93: Revisión narrativa.
Encke 92: Es un comentario, no un ensayo clínico.

5 ya evaluados:

Dolovich 2000 (Medline)
Gould 99 (Medline)
Hirsh 96 (Medline)
Hirsh 95 (Cochrane)
Agnelli 90 (Cochrane)

5 artículos nuevos:

Albada 89, Holm 86, Hull 98 (costes), Lopaciuk 92, Hull 92.

37 de PROFILAXIS:

20 ya evaluados en anteriores búsquedas.

7 Desechados:

Bergqvist 96: Compara Enoxaparin frente a placebo.
Clagett 88: No hace referencia a HBPM.

Fraisse 2000: Compara Nadroparin frente a placebo.
Jensen 93: Artículo en danés del que no tenemos abstra.
Onarheim 86 Se compara con placebo.
Pezzuoli 90: Compara Nadroparin con placebo.
Spiro 94: Se compara 3 dosis de Enoxaparina.

10 Se realiza lectura crítica: Bergqvist 90, Bergqvist 97, Creperio 90, Farkas 93, Hoffman 92, Kakkar 2000, Leizorovicz 92, Liezorovicz 91, Verhaeghe 94, Voth 92.

BUSQUEDA BEST EVIDENCE

Utilizando la palabra Heparin se obtienen 17 citas:

9 TRATAMIENTO que tras leer el título:

1 Desechado:

Hombres 92: Compara HNF endovenosa versus subcutánea.

3 ya evaluados en anteriores búsquedas:

Hull 92 (Medline)

Lensing 94 (Cochrane)

Simonneau 97 (Cochrane)

5 artículos nuevos, con lectura crítica:

Hull 97 (Costes)

Koopman 96

Levine 96

Prandoni 92

Rodger 98 (Costes).

8 PROFILAXIS que tras leer el título:

6 ya evaluados en anteriores búsquedas:

Bergquist 96 (Costes Cochrane)

Green 90 (Cochrane)

Koch 97 (Medline)

Thomas 94 (Medline)

Handoll 98 (Cochrane)

Nurmohamed 92 (Medline)

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

2 nuevos, con lectura crítica:
Bergquist 93 (Costes)
Warketin 95

BUSQUEDA EN DARE--NHS--EED--HTA

Los términos utilizados son (embolism and thrombosis) and heparin.
Se obtienen 38 citas que tras leer el título:

7 no están relacionados con nuestro tema.

14 no responden claramente a nuestra pregunta.

17 responden a nuestra pregunta:

8 TRATAMIENTO

6 ya evaluados en búsquedas anteriores:

Gould 99 (Medline)

Gould 99 (Costes Medline)

Hirsh 95 (Cochrane)

Leizorovicz 94 (Cochrane)

Leizorovicz 96 (Cochrane).

Van den Belt 2000 (Cochrane)

2 artículos nuevos:

Siragusa 96: Se realiza lectura crítica.

Moreira 2000: Desechado: Protocolo sobre
tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa.

9 PROFILAXIS:

6 ya evaluados en anteriores búsquedas:

Bergquist 96: Costes (Best Evidence)

Etchelles 99: Costes (Cochrane)

Handoll 2000 (Cochrane)

Koch 97 (Cochrane)

Palmer 97 (Cochrane)

Palmer 97 (Cochrane)

3 artículos nuevos:

Anderson 98 (Costes)

Bergquist 93 (Costes)

Drummond 94: (Costes)

CONGRESO-SIMPOSIUM DE NEUMOLOGIA Burgos Octubre, 2000.

13 citas bibliográficas:

7 ya evaluadas en búsquedas anteriores: Bratt 85 (Cochrane), Doroux 91 (Cochrane), Prandoni 92 (Best Evidence), Simonneau 97 (Cochrane), Levine 96 (Best Evidence), Koopman (Best Evidence), Gould 99 (Costes Medline)

6 nuevos (todos sobre tratamiento) sobre los que realizamos lectura crítica: The Columbus Investigator 97, Kuijer 95 (se desecha por ser un abstra de un ensayo clínico), Meyer 95, Monreal 94, Rocha 2001(pendiente de ser publicado), Thery 92.

BÚSQUEDA INVERSA DE LA BIBLIOGRAFÍA DE LOS ARTICULOS

Se revisan todas las citas de la bibliografía de los artículos que hemos realizado lectura crítica seleccionando los relacionados con nuestro tema y del 6° ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis.

Tras leer el título y/o abstra de 38 artículos:

17 nuevos sobre tratamiento:

9 se realiza lectura crítica: Bratt 90, Fraivre 88, Fiesinger 96, Handeland 90, Luomanmäki 96, Nieuwenhuis 91, Prandoni 90, Simonneau 93, Van den Belt 98 (Costes).

8 desechados y motivo:

Abramowicz 93: Es una revisión narrativa Enoxaparin.

Charland 98: Revisión narrativa

Green 94: Revisión narrativa de ensayos.

Gregg 99: Se refiere a trombos arteriales.

Hull 98: Revisión no sistemática.

Leizorovicz 94: Comentario meta-análisis del mismo autor

Levine 96: Carta al director sobre 2 ensayos clínicos.

Vogel 87: Es un abstra de un ensayo clínico.

21 nuevos sobre profilaxis:

17 se realiza lectura crítica:

Anderson 93 (Costes), Bergqvist 86, Bergqvist 86, Dechavanne 89, Eriksson 91, Fauno 94, Fricker 88, Geerts 96, Harenberg 90, Kakkar 85, Kakkar 93, Koppenhagen 92, Leyraz 91, Monreal 89, Nurmohamed 95, Samama 88, Verardi 88.

4 desechados y motivo:

Collings 88: Compara HNF con placebo.

Fiessinger 94: Es un abstra de un ensayo clínico.

Turpie 86: Compara Enoxaparina con placebo.

Wolf 91: Insuficiente calidad metodológica.

BÚSQUEDA EN BASE DE DATOS DE TESIS DOCTORALES: TESEO

Se realiza una búsqueda sobre el tema, encontrando 3 tesis doctorales que hacen referencia al tema:

1.-) " Estudio comparativo de la eficacia antitrombótica de 4 heparinas de bajo peso molecular con 3 métodos distintos de trombosis venosa experimental" 1990. Universidad autónoma de Barcelona.

Comparan la eficacia antitrombótica y potencia de 4 HBPM, 1 HNF y placebo en conejos. No encuentran diferencias entre HBPM y HNF en cuanto a reducción del trombo. La HNF demostró actividad antitrombótica débil. Una de las HBPM (Enoxaparina) demostró ser menos efectivas que las restantes.

2.-) " Estudio sobre el mecanismo de acción de las HBPM" 1993. Universidad complutense de Madrid.

Estudian la acción de de una serie de HBPM sobre la generación de trombina y la capacidad para prevenir la generación del trombo en un modelo de estasis venosa en conejos. Concluyen que las actividades antiXa in vitro no son un buen pronóstico de la acción antitrombótica. Las actividades anti Iia y la inhibición de la generación de trombina en el sistema intrínseco se correlacionana bien con los efectos antitrombóticos de las HBPM.

3.-) Se desecha porque se basa en el tratamiento de las congelaciones.

GUIAS

Se utilizan para la búsqueda de nuevos ensayos.

CMA Infobase: CANADIENSE:

Término de búsqueda: Heparin.

1 cita: " Outpatient management of deep venous thrombophlebitis (DVT) with low molecular weight heparin (LMWH)". June 1997, College of Physicians and Surgeons of Manitoba. No podemos conseguir el artículo.

NATIONAL GUIDELINE CLERINGHOUSE: AMERICANA:

Término de búsqueda:

Antithrombotic therapy: Se obtienen 5 artículos pero 2 son los que hacen referencia a nuestro tema:

-5° concenso de la ACCP conferencia en terapia antitrombótica del año 1998. Actualmente tenemos el 6° concenso del año 2001 y aporta las siguientes recomendaciones:

Sobre profilaxis no se recomienda aspirina por existir otras medidas de profilaxis más eficaces; en pacientes que con cirugía menor: si bajo riesgo no se recomienda profilaxis salvo la deambulacion precoz; si riesgo moderado o alto profilaxis con HBPM, HNF, medias de compresión o compresión neumática intermitente. En cirugía ginecológica mayor por proceso benigno HBPM 2 veces al día y la debida a proceso maligno 3 veces al día. En cirugía ortopédica (recambio total de cadera o de rodilla o fractura de cadera) HBPM comenzando 2 horas antes de la intervención y durante 7-10 días. En neurocirugía HBPM o HNF o métodos físicos como la compresión intermitente.

En pacientes con patología médica como IAM, accidente vascular cerebral o los que tengan factores de riesgo recomiendan HBPM o HNF.

En cuanto al tratamiento la HBPM ofrece mayores beneficios y manejo extrahospitalario y puede ofrecer mayor supervivencia en pacientes con neoplasias por lo que se recomienda frente a HNF iv o sc. Este tratamiento se debe mantener durante al menos 5 días y se debe solapar con la anticoagulación oral durante 4-5 días.

-Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. Paralyzed veterans of America/consortium for spinal cord medicine 1997; Feb.

-Los otros 3 artículos se desechan porque no están relacionados con nuestro tema: Accidente cerebro vascular agudo, alteración válvulas cardiacas, resonancia cerebral.

Venous thromboembolism: Se obtienen 10 artículos de los cuales 5 no están relacionados con nuestro tema (guías para la evaluación cardiovascular perioperatoria en cirugía no cardiaca, cateterización arterial pulmonar, terapia sistémica adyuvante en el cáncer de pulmón, capacidad de difusión del monóxido de carbono y guías para la aplicación de ecocardiograma). Los otros 5 hacen referencia a nuestro tema:

- 1- Practice management guidelines for the management of venous thromboembolism in trauma patients. Eastern Association for the Surgery of trauma. 1998.

Concluyen que la efectividad global de HBPM para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes de trauma no está clara. La mayoría de estudios no muestran efecto y además tienen severos errores metodológicos, pobre diseño de estudio y pequeña muestra que conduce a errores estadísticos.

- 2- Venous thromboembolism. University of Michigan Health Systems. 1998 Jun. Aporta las siguientes recomendaciones:

Iniciar el tratamiento anticoagulante ante sospecha clínica de embolismo pulmonar sin esperar test de diagnósticos mientras que en sospecha clínica de TVP el tratamiento puede esperar hasta realizar los test diagnósticos.

El método estándar de diagnóstico para TVP es el duplex venoso (Weinmann EE, Salzman EW. Deep-Vein thrombosis. N Engl J Med 1994;331: 793-800) y para embolismo pulmonar a la sospecha clínica se une la gammagrafía de ventilación/ perfusión de alta probabilidad o con angiografía cuando la gammagrafía no es diagnóstica y el doppler de pierna es negativo.

Para TVP el tratamiento con HBPM se prefiere frente a HNF por razones de seguridad y de costes. El tratamiento de embolismo pulmonar debe de ser con dosis completas iv de HNF. También se

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

indican las HBPM para continuar tratamiento en casa y puede ser apropiado su uso para determinados pacientes que no ingresan pero los criterios de selección no están todavía claramente definidos. El tratamiento con heparina debe mantenerse durante al menos 5 días para minimizar el riesgo de extensión de la trombosis o recurrencia de embolismo pulmonar.

La warfarina debería comenzar en el día 1 y debe mantenerse el INR 2-3. Los pacientes no candidatos a tratamiento con heparina (riesgo de sangrado o alérgicos a heparina) debería colocarse filtro de vena cava para prevenir embolismo pulmonar.

Cuando la warfarina no puede tomarse (embarazo), el tratamiento debe de ser con heparina subcutánea preferiblemente HBPM.

- 3- Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. Paralyzed Veterans of America/Consortium for spinal cord Medicine 1997 Feb. Recomendaciones: Describen los métodos mecánicos y la profilaxis anticoagulante bien con HBPM o con HNF a dosis ajustadas.
- 4- Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians 1998. Actualmente tenemos el 6° consenso del año 2001. Ya comentado anteriormente.
- 5- Deep vein thrombosis. Institute for clinical Systems Improvement 1998 Jun (revisado 1999). Recomendaciones acerca del diagnóstico y tratamiento (HBPM se prefiere a HNF por ser tan segura y efectiva como la HNF continua).

Heparin: Se obtienen 10 citas de las cuales 4 están en relación con nuestro tema pero son repetidas de la búsqueda hecha con "venous thromboembolism", 1 trata de la fibrinólisis y los otros 5 no están en relación con nuestro tema.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN): GUIA ESCOCESA

Encontramos 46 guías pero solo 1 hace referencia a nuestro tema:

"Antithrombotic therapy" Marzo 1999. Ella se refiere a las alteraciones isquémicas o arritmias cardíacas, cerebrovasculares, arteriales periféricas. Sobre el tromboembolismo venoso comentan que el diagnóstico debe ser confirmado por test de imagen, el tratamiento con HBPM es una alternativa a HNF para TVP o embolismo pulmonar y también hacen referencia a otras

Osteba 02-08

terapias antitrombóticas como las medias de compresión, filtros de vena cava y anticoagulantes orales.

Se revisan las 186 citas de su bibliografía no encontrando referencias nuevas.

NEW ZEALAND GUIDELINES GROUP

Aporta una guía del manejo de los pacientes con posible trombosis venosa profunda, para establecer un manejo uniforme de los pacientes que ingresan y de los que no.

BANDOLIER

Se utiliza con término de búsqueda " **Venous thromboembolism**" y se obtienen 16 citas pero sólo 1 responde a nuestro tema: Comenta el Meta-análisis de Leizorovicz 94 en el que se compara HBPM con HNF en el tratamiento de TVP. Este meta-análisis ya está revisado por nosotros.

AGENCIA CATALANA

Encontramos únicamente este trabajo: Eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico en el tromboembolismo pulmonar. No es objetivo de nuestra revisión.

3.2. EVALUACION ECONOMICA DE LAS DISTINTAS PAUTAS DE ANTICOAGULACION USADAS EN HOSPITAL DONOSTIA

1.-) En primer lugar hemos desglosado los pasos a seguir ante ambas actuaciones (experimental y control) en cuanto a terapéutica y profilaxis se refiere.

2.-) Posteriormente el servicio de contabilidad del Hospital Donostia nos ha facilitado los costes, para el año 2000, de los medicamentos y de los controles analíticos.

3.-) Ofrecemos a nivel orientativo los costes del personal en nuestro hospital, aunque no incluimos estos costes en el precio total.

Coste de enfermería/ hora para realizar análisis (INR o APTT): 3400 pesetas.

Coste médico/ hora para interpretar análisis: 5300 pesetas.

PASOS A SEGUIR EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

I- TRATAMIENTO DE INICIO (5 a 10 DIAS; 7 DE MEDIA):

- Los costes de INR no se incluyen porque son comunes a ambas actuaciones (experimental y control). El tratamiento de mantenimiento (anticoagulantes orales) no es el objetivo de nuestro estudio. A nivel informativo el precio, por ejemplo de un comprimido de Acenocumarol de 4 mg es de 11,300 pesetas.

A.- Heparina no fraccionada: Posibilidades de tratamiento:

***Pauta 1:** Heparina sódica iv bolo de 5000 U seguido de perfusión continua endovenosa de Heparina sódica 24.000 U/24 horas.

COSTE MEDICACION

Precio bolo de Heparina sódica 5.000 U:	127,600 pesetas/ bolo.
Precio perfusión Heparina sódica 24.000 U:	<u>638,000</u> pesetas/ 24 h.
Precio primer día:	Suma: 765,600 pts el primer día.
A partir del 2º día: 638,000 pts/ 24 h x 6 días =	3.828 pesetas.

COSTE ANALITICA

APTT/ 6 h. las primeras 48 horas
entre 3-5 controles (4 de media): 519 pts/APTT x 4 = **2.076** pesetas

A partir 3º a 7º día un APPTal día (5): 519 pta/APTT x 5 = **2.595** pesetas

COSTE TOTAL: Medicación 1º día + medicación 6 días + 9 APTT

PRECIO TOTAL: 9.264,6 PESETAS = 55,81 euros (tratamiento 7 días).

Osteba 02-08

***Pauta 2:** Heparina sódica bolo de 5000 U seguida de heparina cálcica sc 0,1 cc/10 kg peso/12 horas. Para un peso medio de 80 kg la dosis es 0,8 cc/12 horas. Las jeringas se suministran precargadas con 1 cc que contiene 25.000 U. Necesitamos utilizar 2 jeringas al día desechando 0,2 cc sobrante de cada jeringa.

COSTE MEDICACION

Precio bolo de Heparina sódica 5000 U: 127,600 pesetas/ bolo.
Precio Heparina cálcica 25000 U: 253,300 pts x 2 506,600 pesetas/24 h.
Precio primeras 24 horas: Suma: **634,200** pts el primer día.
A partir del 2º día: 506,600 pts/ 24 h x 6 días = **3039,600** pesetas.

COSTE ANALITICA

Entre 7-14 controles según se realicen 1 o 2 al día, si cogemos el menor número: 519 pts/APTT x 7= **3633** pesetas
PRECIO TOTAL: 7.306,8 PESETAS= 43,91 euros (tratamiento 7 días)

B.- Heparina de bajo peso molecular: Posibilidades de tratamiento:

No requieren controles analíticos de APTT.

***Pauta 3:** Enoxaparina 1 mg/ kg/12 sc.
Para peso estándar 80 kg:

COSTE MEDICACIÓN

Enoxaparina 80 mg /12 h: 1104,600 pesetas/24 horas x 7 días

PRECIO TOTAL: 7732,200 PESETAS= 46,47 euros (tratamiento 7 días)

***Pauta 4:** Enoxaparina 1,5 mg/kg/24 sc.

COSTE MEDICACION

Enoxaparina 100 mg + 20 mg/ 24 h: 774,400 pesetas / 24 horas x 7 días.
PRECIO TOTAL: 5420,800 PESETAS= 32,58 euros (tratamiento 7 días)

PAUTAS PARA LA PROFILAXIS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA
VENOSA

Medidas Físicas :

- Estimulación eléctrica intermitente
- Compresión neumática intermitente
- Medias elásticas de compresión gradual.

Métodos farmacológicos:

- Dicumarínicos: Acenocumarol, warfina.
- **Heparinas no fraccionadas:**
 - Cálcica:** 5000 U / 8 horas.
Precio: 1 jeringa con 25000 U: **253,300** pts = **1,52** euros al día.
- **HBPM:**
 - Enoxaparin:**
40 mg / 24 horas: **284,200** pts = **1,71** euros/ al día.
20 mg / 24 horas: **146,200** pts = **0,88** euros/ al día.
- Otros: Heparinoides, hirudina.

3.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO TRANSVERSAL SOBRE LA SITUACION EN LOS HOSPITALES DE LA RED DE OSAKIDETZA

Para conocer la situación real sobre las pautas utilizadas en los hospitales de la red de Osakidetza en primer lugar hemos diseñado un cuestionario que recoge diferentes opciones acerca del tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Posteriormente se ha repartido entre los miembros colaboradores de este trabajo.

Los encuestados son especialistas que contestan lo que, en su opinión, se realiza en su hospital. Los resultados son individuales, personales y orientativos por lo que no se pueden generalizar al Servicio ni al Hospital al que pertenecen.

Los miembros colaboradores de este trabajo son:

-3 Neumólogos:

Dr. Alkiza (H. N^a S^a Antigua de Zumárraga)

Dr. Caminero (H. Santiago de Vitoria)

Dr. Uresandi (H. Cruces de Baracaldo)

-2 Internistas:

Dr. Capellán (H. Bidasoa Irún)

Dr. Vivanco (H. Donostia)

-3 Hematólogos:

Dr. Esteban (H. Galdakao)

Dra. Uranga (H Donostia)

Dra. Urkia (H. Bidasoa de Irún)

-2 Cirujanos Vasculares:

Dr Egaña (H. Donostia)

Dr. Escribano (H. Donostia)

De estos 10 encuestados han contestado el 90%.

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

Si seguimos paso a paso las encuestas en primer lugar analizaremos las cuestiones acerca del **tratamiento** de la enfermedad tromboembólica venosa:

Respecto a la primera pregunta acerca de quién trata la TVP: un 20% son tratadas tanto por Medicina Interna como Cirugía Vascul ar o Hematología, 20% Medicina Interna o Cirugía Vascul ar, 10% por Cirugía Vascul ar, 10% por Cirugía general, 10% Hematología, 10% Hematología y Medicina Interna, 10% Hematología y Cirugía Vascul ar.

Respecto a saber si existe un protocolo en el servicio tanto en el tratamiento de TVP como de embolismo pulmonar, 40% no tienen aunque de éstos 2/3 responden que hay homogeneidad en el tratamiento administrado. El 50% restante si tienen un protocolo a seguir y se cumple en todos los casos.

El fármaco empleado en el tratamiento tanto de TVP como de embolismo pulmonar en el 60% es Enoxaparina 1 mg / kg peso / 12 horas subcutáneo. En 20% utilizan indistintamente Enoxaparina 1mg /kg / 12horas o Nadroparina 0,1 cc /10 kg peso/12 horas y excepcionalmente Heparina sódica en perfusión intravenosa. El 10% restante utiliza Nadroparina 0,1 cc / 10 kg peso/ 12 horas en el tratamiento de TVP y Heparina sódica 200-240 mg / 24 horas en el tratamiento de embolismo pulmonar. Se mantiene entre 5-10 días.

El momento de inicio de la anticoagulación oral en el tratamiento tanto de TVP como de embolismo pulmonar varía desde el primer día en el 40% hasta el 4º día o variable según la evolución clínica.

El tratamiento del embolismo pulmonar en un 40% es llevado a cargo de Neumología; 20% Neumología, Medicina Interna o Hematología; 20% Neumología o Medicina Interna y 10% Medicina Interna exclusivamente. Los embolismos pulmonares masivos son tratados por Medicina Intensiva, en general con heparina sódica en perfusión intravenosa.

Sobre la **profilaxis** de la enfermedad tromboembólica venosa:

Desde Enero 2001 se estableció la profilaxis con Enoxaparina como único tipo de HBPM a utilizar en todos los Hospitales de la red de Osakidetza.

En un 70% existe un protocolo y se cumple en todos los casos, y un 20% no tienen un protocolo a seguir.

Osteba 02-08

En caso de existir factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica a los pacientes que ingresan por patología médica se realiza siempre profilaxis y el fármaco usado es en todos los casos Enoxaparina a dosis variables (según bajo o alto riesgo) entre 20-40-60-80 mg cada 24 horas subcutaneo. La duración es hasta que persistan los factores de riesgo o sea dado de alta al paciente.

En caso de no existir factores de riesgo en los pacientes que ingresan por patología médica el 70% no realizan profilaxis y el 20% restante sí, con el mismo fármaco y posología. La duración es hasta el momento del alta.

En los pacientes que ingresan para cirugía se realiza profilaxis:

- Oftalmológica en el 10%.
- Cirugía ORL en el 20%.
- Urología en el 70%.
- Ginecología 80%
- Neurocirugía 60%
- Maxilofacial: 0%
- Cirugía plástica: 0%
- Torácica: 100%
- Abdominal: 100%
- Traumatología y ortopedia: 100%

El fármaco usado es Enoxaparina a dosis 20-40 mg sc según factores de riesgo y se inicia en el momento de ingreso (uno de los encuestados señala que en cirugía torácica y abdominal la profilaxis se inicia en el postoperatorio inmediato). Se mantiene hasta el alta o la deambulacion. Excepción es la Cirugía traumológica donde la dosis es 40 mg siempre y se mantiene durante 3-6 semanas en las prótesis de cadera y rodilla.

4. Resultados

4.1. TRATAMIENTO

TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLINICOS TRATAMIENTO

AUTOR AÑO	N	POBLACI	INTERVENC EXP	INTERVE HNF	EFICACIA	SEGURIDAD	ESCALA JADAD
Albada 89	194	TV	Dalteparin 15000/24h iv	30000/24h iv	Igual	Igual	3
Bratt 85	40	TVP	Dalteparin 240/k/12h	240U/kg/12h	-	Stop por hemorrag en HBPM	3
Bratt 85	30	TVP	Dalteparin 120/k/12h	240U/kg/12h	Igual	Igual	3
Bratt 90	120	TVP	Dalteparin 120/k/24h sc	15000/12h iv	Igual	Igual	2
Columbus 97	1021	ETV	Reviparin 6300/12h sc	1250/h iv	Igual	Igual	3
Faivre 88	68	ETV	CY222 750/k/24h sc	500/k/24h sc	Igual	> HBPM	3
Fiessinger 96	268	TVP	Dalteparin 200/k/24h sc	20000-40000/24h iv	Igual	Igual	3
Handeland 90	56	TVP	Dalteparin según peso sc	HNF sc según peso	NO MIDE	NO MIDE	2
Holm 86	56	TVP	Dalteparin según edad peso/12hsc	Según edadsexo/12h sc	Igual	Igual	2
Hull 92	432	TVP prox fleb	Tinzaparin 175/k/24h sc	29760-40320/24h iv	Igual	> HBPM AIT Igual	5
Hull 00	432	TVP prox	Tinzaparin 175/k/24h sc	29760-40320/24h iv	> HBPM	Igual	5
Kopman 96	400	TVP prox	Nadroparin según peso/12 h sc	1250/h iv	Igual	Igual	3
Levine 96	500	TVP	Enoxaparin 1mg/kg/12h sc domicilio	20000/24 h en hospi	Igual	Igual	3
Lindmarker 94	204	TVP	Dalteparin 200/k/24h sc	800-1700 /h iv	Igual	Igual	3
Lopaciuk 92	149	TVP	Nadroparin 225/12h sc	5000/12h sc	Igual	Igual	3
Luomanmaki 96	330	TVP	Dalteparin 200/k/24h sc	20000-40000/24h iv	Igual	Igual	3
Merli 2001	900	TVP	Enoxaparin 1-1,5m/12-24h sc	Según APTT iv	Igual	Igual	3
Meyer 95	60	TEP	Dalteparin 120/k/12h sc	500/k/24h iv	Igual	Igual	3
Monreal 94	80	TVP	Dalteparin 5000/12h sc	10000/12h sc	Igual	Igual	2
Nieuwenhuis 91	194	ETV	Dalteparin dosis ajustadas	Dosis ajustad	No mide	Igual	2
Ninet 91	166	TVP fleb	Nadroparin según sc peso/12h	20/k/h iv	> HBPM venograma	Igual	2
Prandoni 90	90	TVP	Nadroparin sc/12h dosis ajustadas	1250/h iv	Igual	Igual	1
Prandoni 92	170	TVP pro fleb	Nadroparin según peso/12h sc	35000/24h iv	> HBPM	Igual	3
Simonneau 93	134	TVP prox fleb	Enoxaparin 1mg/k/12h sc	500/k/24h iv	Igual si AIT	Igual	3
Simonneau 97	612	TEP	Tinzaparin 175/k/24h sc	500/k/24h iv	Igual	Igual	2
They 92	101	TEP	Nadroparin 400-600-900/k/24h sc	600/kg/24h iv	Igual	< con HBPM 900/24h	2

TVP: Trombosis venosa profunda
 ETV: Enfermedad tromboembólica venosa:
 TVP y embolismo pulmonar.
 Sc: Vía subcutánea
 Iv: Vía endovenosa
 > mayor

< menor
 _ no se completo el estudio
 AIT: Análisis por intención de tratar

TABLA DE EVIDENCIA DE META-ANÁLISIS TRATAMIENTO

AUTOR AÑO	ENSAYO INCL	N	POBLACIÓN	EXPERIMENTAL	CONTRO	EFICACIA	SEGURIDAD	CRITE CALIDAD
Dolovich 2000	13	4447	ETV	HBPM sc	HNF iv	Igual	Igual	Si
Gould 99	11	3674	TVP	HBPM sc	HNF	Igual	Igual	Si
Hettiarachchi 98	13	4506	ETV	HBPM sc	HNF iv	>HBPM	>HBPM	No hay
Leizorovicz 94	16	2045	TVP	HBPM	HNF	Igual	Igual	No hay
Leizorovicz 96	20	3333	TVP	HBPM	HNF	Igual	>HBPM	No hay
Lensing 95	10	1512	TVP	HBPM	HNF	>HBPM	>HBPM	No hay
Siragusa 97	13	1723	ETV	HBPM	HNF	>HBPM	>HBPM	Si

TABLA DE EVIDENCIA REVISIONES SISTEMÁTICAS TRATAMIENTO

AUTOR AÑO	ENSA INCL	N	POBLACIÓN	EXPERIMENTAL	CONTRO	EFICACIA	SEGURIDAD	CRITE CALID
Hirsh 95	13	1281	ETV	HBPM	HNF	>HBPM	>HBPM	Si
Lamy 99	9	2185	TVP	HBPM sc	HNF iv	>HBPM	Igual	No
Nielsen 94	17	¿?	TVP	HBPM	HNF	>HBPM	>HBPM	¿?
Van den Belt 99	14	4754	ETV	HBPM sc	HNF	Igual	>HBPM	Si

Tipos de HBPM que se utilizan en los artículos de tratamiento:

NADROPARIN (CY 216, Fraxiparina)
 ENOXAPARIN (PK 10169, Clexane, Lovenox)
 DALTEPARIN (Kabi 2165, Fragmin)
 TINZAPARIN (Innohep, Logiparin)
 REVIPARIN
 CY 222

ARTICULOS TRATAMIENTO 37:

-Albada 89: Ensayo con 194 pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica. Se compara Dalteparin frente HNF. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia ni sangrado entre ambos fármacos.

Encuentran una incidencia más alta de sangrados mayores, con HNF, que en el resto de la literatura y lo atribuyen a la inclusión de pacientes con alto riesgo de sangrado.

-Bratt 85: Ensayo incompleto cuya intención era reclutar a 40 pacientes diagnosticados de TVP mediante flebografía. Se compara Dalteparin 240 U/kg/12 horas frente HNF 240/kg/12 horas. El ensayo debe de ser suspendido antes de finalizar el periodo de reclutamiento debido a la aparición de complicaciones hemorrágicas en el grupo experimental.

-Bratt 85: Ensayo con 30 pacientes diagnosticados de TVP mediante flebografía. Se comparan Dalteparin 120 U/kg/12 horas frente HNF 240 U/kg/12 horas. No encuentran diferencias en eficacia ni en seguridad.

-Bratt 90: Ensayo abierto con 120 pacientes diagnosticados de primer episodio de TVP sintomático confirmado por venografía. Se compara Dalteparin sc frente HNF iv. Resultados: No encuentran diferencias en cuanto a eficacia y seguridad aunque no realizan análisis por intención de tratar. Ofrecen los resultados tras un periodo de seguimiento variable (12-35 meses).

.

-Columbus Investigator 97: Ensayo con 1021 pacientes con enfermedad tromboembólica. No encuentran diferencias entre Reviparina y HNF en cuanto a eficacia y seguridad. Es un estudio abierto aunque los resultados fueron valorados por un observador central ciego.

-Dolovich 2000: Meta-análisis de 13 ensayos randomizados con 4447 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, que comparan 5 tipos de HBPM sc frente a HNF iv. Resultados: No encuentran diferencias salvo reducción de la mortalidad a favor de HBPM. Analizan otras intervenciones y outcomes no medidos hasta ahora (1 dosis igual de eficaz frente a 2 dosis al día cuando se comparan indirectamente, reducción del sangrado en pacientes ingresados frente ambulatorios aunque son pocos los pacientes tratados de manera ambulatorio como para sacar conclusiones definitivas en esta sentido). Este meta-análisis está limitado por el idioma (inglés y francés).

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

-Faivre 88: Ensayo con 68 pacientes con TVP profunda. Resultados: Mayor seguridad en los tratados con HBPM con igual eficacia.

-Fiessinger 96: Ensayo multicéntrico abierto con 268 pacientes con sospecha clínica de TVP, comparando Dalteparin sc frente HNF iv. Resultados: No encuentran diferencias entre ambos fármacos. A tener en cuenta que no es un ensayo doble ciego, no se realizan gammagrafías pulmonares de manera sistemática con lo que podemos infradiagnosticar los embolismos pulmonares (asintomáticos) y, además, el seguimiento a los 6 meses es sólo clínico con las carencias que esto puede conllevar.

-Gould 99: Meta-análisis de 11 ensayos randomizados que comparan varios tipos de HBPM a dosis fijas frente HNF a dosis ajustadas en pacientes con TVP. Resultados eficacia y seguridad similar pero reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a favor de HBPM. Este meta-análisis sólo incluye artículos en inglés y obtenidos de Medline.

-Handelang 90: Ensayo con 56 pacientes diagnosticados de TVP. Resultados: No mide los outcomes que estamos analizando sino que concluye que con las concentraciones plasmáticas de heparina son más predecibles usando HBPM que HNF, con lo cual la dosis de HBM se ajusta al peso sin requerir controles.

-Hettiarachchi 98: Meta-análisis de 13 ensayos randomizados con 4506 pacientes con tromboembolismo venoso, que comparan varios tipos de HBPM sc a dosis fijas frente HNF iv a dosis ajustadas. Resultados: Reducción estadísticamente significativa en mortalidad y sangrado mayor a favor de HBPM. No describen las características de los pacientes incluidos ni el método de diagnóstico de los outcomes. No hay criterios de calidad que evalúen los artículos incluidos.

-Hirsh 95 Revisión sistemática de 13 ensayos clínicos controlados, que incluye pacientes con TVP ó embolismo pulmonar, y se comparan 5 tipos de HBPM frente a HNF. Resultados: Reducción estadísticamente significativa en el sangrado mayor, recurrencia tromboembólica, tamaño del trombo y mortalidad a favor de HBPM. No aportan el número total de pacientes incluidos ni están claramente definidos. No realizan estudio de heterogeneidad.

-Holm 86: Ensayo doble ciego con 56 pacientes diagnosticados de TVP por flebografía. Resultados: Para obtener iguales resultados en efecto antitrombótico los niveles de antiXa, en los tratados con HBPM, deben de ser

Osteba 02-08

mayores que los tratados con HNF. No quedan claramente definidos los outcomes.

-Hull 92: Ensayo con 432 pacientes diagnosticados de TVP proximal. Se compara Tinzaparin sc frente HNF iv. Resultados: Menor incidencia de sangrados y mortalidad en el grupo de Tinzaparina. Recurrencia similar. Si realizamos análisis por intención de tratar no hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sangrados y mortalidad. Los outcomes se diagnostican con métodos objetivos pero sólo ante sospecha clínica por lo que podemos infradiagnosticar los eventos asintomáticos. Este ensayo está subvencionado parcialmente por un laboratorio.

-Hull 2000: Es el mismo ensayo clínico del mismo autor del año 92, con los mismos 432 pacientes y la misma intervención aunque analizan un subgrupo de pacientes que tenían embolismo pulmonar en el momento de inclusión. Resultados: Con igual seguridad encuentran mayor eficacia a favor de HBPM.

-Koopman 96: Ensayo no ciego con 400 pacientes con TVP confirmado por test objetivos que comparan Nadroparin /12h sc en casa frente HNF iv en el hospital. Resultados: No encuentran diferencias en recurrencia, sangrado ni mortalidad. Reducción de la estancia hospitalaria de los tratados con HBPM que ingresan. Mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida.

-Lamy 99: Revisión sistemática de 9 ensayos randomizados con 2185 pacientes con TVP que comparan 3 tipos de HBPM sc frente a HNF iv. Ofrece los resultados de cada ensayo a favor de HBPM.

-Leizorovicz 94: Meta-análisis de 16 ensayos randomizados con 2045 pacientes con sospecha clínica de TVP que comparan 7 tipos de HBPM frente a HNF. Resultados: Solo reducción estadísticamente significativa del tamaño del trombo a favor de HBPM. No hay diferencias significativas entre subgrupos de comparaciones indirectas: Uso de dosis fijas y dosis ajustadas de HBPM, la ruta de administración (iv ó sc). El número total de pacientes incluidos no es suficiente para reducir un 50% alguno de los outcomes. No hay criterios de calidad.

-Leizorovicz 96: Es una puesta al día del meta-análisis del mismo autor del año 1994 que era riguroso pero al no encontrar diferencias significativas incluyen 4 ensayos más. Los pacientes son 3333 con sospecha clínica de TVP. Encuentran reducción estadísticamente significativa en la mortalidad, sangrado mayor y

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

extensión del trombo a favor de HBPM. Recurrencia tromboembólica similar. No hay criterios de calidad de los ensayos incluidos.

-Lensing 95: Meta-análisis de 10 ensayos randomizados con 1512 pacientes diagnosticados por venografía de TVP y comparan 4 tipos de HBPM sc frente a HNF. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de recurrencia tromboembólica, mejoría del venograma, sangrado, mortalidad total y mortalidad en neoplásicos a favor de las HBPM. Estas conclusiones están basadas en los hallazgos de 3 de los 10 ensayos incluidos, que usan sólo 2 de las 4 HBPM que incluyen. Incluye sólo artículos en inglés, no hay criterios de calidad que evalúen los artículos y está subvencionado por un laboratorio.

-Levine 96 Ensayo no ciego con 500 pacientes diagnosticados de TVP confirmado por test objetivos, que compara Enoxaparin/12 h sc en casa frente HNF i v en el hospital. Diferencia no significativa en recurrencia ni sangrado. Menor estancia hospitalaria de los que ingresan.

-Lindmarker 94: Ensayo multicéntrico abierto con 204 pacientes con TVP confirmada por test objetivos en el que se compara Dalteparin/24h sc frente a HNF iv a dosis ajustadas. No encuentran diferencias en cuanto al sangrado, cambios en el venograma ni mortalidad durante la hospitalización ni a los 6 meses.

-Lopaciuk 92: Ensayo clínico multicéntrico con 149 pacientes diagnosticados de TVP por flebografía. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia ni seguridad entre Nadroparin y HNF.

-Luomanmäki 96: Ensayo multicéntrico con 330 pacientes diagnosticados de TVP por venografía. Se compara Dalteparin sc a dosis fijas frente HNF iv a dosis ajustadas. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia ni seguridad. Los pacientes no son homogéneos. El grupo de HBPM no recibe bolo inicial de HNF, lo cual indica que la efectividad de Dalteparin es totalmente independiente de la respuesta inicial a HNF.

-Merli 2001: Ensayo multicéntrico con 900 pacientes diagnosticados de TVP mediante venografía. Comparan Enoxaparina sc frente HNF iv. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad. Ensayo financiado por el laboratorio que comercializa la Enoxaparina.

-Meyer 95: Ensayo con 60 pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar no masivo confirmado por angiografía. Resultados: No hay diferencias en cuanto a

Osteba 02-08

embolismo pulmonar y sangrados entre Dalteparin y HNF. Es un ensayo abierto.

-Monreal 94: Ensayo con 80 pacientes diagnosticados de TVP con contraindicación a cumarínicos. Comparan Dalteparin con HNF sc. Resultados: Reducción significativa de las fracturas vertebrales en mayores de 80 años. Recurrencia tromboembólica y sangrados similares. Ensayo abierto.

-Nielssen 94: Artículo en Danés que consiste en una revisión de 17 ensayos randomizados comparando HBPM frente HNF en el tratamiento de TVP. Debido al idioma no realizamos lectura crítica aunque reflejamos los resultados que proporcionan en el abstract. Diferencia estadísticamente significativa a favor de HBPM en cuanto a reducción de TVP y sangrado mayor. No encuentran diferencias en cuanto a la incidencia de embolismo pulmonar.

-Nieuwenhuis 91: Ensayo doble ciego con 194 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa tratados con Dalteparin frente HNF para intentar identificar los factores de riesgo para el sangrado. Resultados: No hay diferencias en sangrados entre los fármacos. El score de performance y la superficie corporal total son 2 nuevos factores pronósticos para el sangrado mayor: Elegir una dosis inicial apropiada del fármaco adaptada a la superficie corporal del paciente pueden mejorar la seguridad del tratamiento.

-Ninet 91 (A collaborative European Multicentre Study): Ensayo multicéntrico abierto con 166 pacientes con TVP confirmada por venografía comparando Nadroparin /12 h sc frente HNF iv. Mejoría estadísticamente significativa en el venograma a favor de HBPM. Recurrencia tromboembólica y sangrado similar. Estos resultados están expuestos de manera muy poco clara tanto en las gráficas como en el texto. Señalar que este artículo en Cochrane el autor está citado como Ninet J, mientras que en PubMed es anónimo.

-Prandoni 90: Ensayo con 90 pacientes diagnosticados de TVP mediante flebografía. Se compara Nadroparin frente HNF. Resultados: Mayor incidencia de sangrados en el grupo tratado con HNF pero si realizamos análisis por intención de tratar no encontramos diferencias significativas. Baja calidad en la escala de Jadad.

-Prandoni 92: Ensayo no ciego con 170 pacientes con TVP confirmada por test objetivos para compara Nadroparin/12 h sc frente HNF iv. Diferencia significativa en mortalidad en neoplásicos aunque este no era un outcome planteado inicialmente. Mejoría en el venograma a favor de HBPM.

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

-Simonneau 93: Ensayo multicéntrico abierto con 134 pacientes diagnosticados de TVP mediante venografía. Se compara Enoxaparina sc frente HNF iv. Resultados: Menor recurrencia tromboembólica en el grupo tratado con Enoxaparina, aunque si realizamos análisis por intención de tratar no hay diferencias entre ambos. No es un ensayo doble ciego.

-Simonneau 97: Ensayo no ciego con 612 pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar confirmado por test objetivos. Compara Tinzaparina / 24 h sc frente HNF iv. No hay diferencias entre ambos fármacos en cuanto a recurrencia, sangrado y mortalidad. Baja calidad según la escala de Jadad.

-Siragusa 97: Meta-análisis de 13 ensayos con 1723 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Resultados: Mayor eficacia y seguridad a favor de HBPM. Estos resultados incluyen varias HBPM por lo que las recomendaciones definitivas deben de realizarse con estudios que demuestren el beneficio con cada preparación individual. Búsqueda de artículos restringida al inglés.

-Thery 92: Ensayo con 101 pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar no masivo diagnosticado por angiografía. Comparan HNF frente a 3 dosis diferentes de Nadroparina 400 U/ kg/24 h, 600 U / kg/24 h y 900 U/ kg/24 h). Resultados: No hay diferencias en recurrencia tromboembolismo pero mayor sangrado con dosis altas (600 U/ kg/24 h) frente a 400 U/ kg/24 h y HNF. Con dosis 900 U/ kg/24 horas el nivel de sangrado fue tan alto que tuvo que interrumpirse la inclusión de pacientes de manera prematura. Los autores concluyen que los resultados deben de ser interpretados con cautela debido al limitado número de pacientes incluidos (101) y baja calidad en cuanto a la escala de Jadad.

-Van den Belt 99: Revisión sistemática de 14 ensayos randomizados con 4754 pacientes diagnosticados de TVP aguda o embolismo pulmonar confirmado por test objetivos. Comparan al menos 3 tipos de HBPM sc a dosis fijas frente a HNF sc o iv a dosis ajustadas. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de mortalidad, sangrado mayor y del tamaño del trombo a favor de HBPM. Recurrencia tromboembólica similar. Los autores concluyen que se debe de ser prudente a la hora de interpretar estos resultados en pacientes con embolismo pulmonar ya que sólo el 25% de los pacientes incluidos tenían este diagnóstico.

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

4.2. PROFILAXIS

TABLA DE EVIDENCIA **ENSAYOS CLINICOS PROFILAXIS**

AUTOR AÑO	N	POBLACIÓN	EXPERIMENTAL	HNF	EFICACIA	SEGURIDAD	Jadad
Adolf 89	404	C.abdominal	* HBPM 1500/24h sc	5000/8 **	Igual	Igual	2
Anonimus 88	1909	C.abdominal electiva	Nadroparin 7500/24h sc	5000/8 sc	> HBPM	Igual	2
Bergman 96	442	Enf.médica	Enoxaparin 20 mg/24h sc	5000/12 sc	Igual	Igual	5
Bergqvist 86	468	C.abdominal>	* HBPM 5000/24 sc	5000/12 sc	Igual	> HNF	3
Bergqvist 86	432	C.abdominal Electiva	Dalteparin 5000/24 sc	5000/12 sc	Igual	> HNF	2
Bergqvist 88	1040	C.abdominal>	Dalteparin 5000/12 sc	5000/12 sc	Igual	> HNF	3
Bergqvist 90	1040	C.abdominal> electiva	Dalteparin 5000/24 sc	5000/12 sc	Igual	> HNF	4
Bergqvist 97	1115	C.neo abdo. Y pelvis electiva	Enoxaparin 40 mg/24 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	4
Borstad 88	215	C.ginecologica	Dalteparin 5000/24 sc	5000/12 sc	Igual	> HNF	3
Caen 88	385	C.abdominal>	Dalteparin 2500/24 sc	5000/12 sc	Igual	Igual	4
Cowell 95	453	Artroplastia rodilla electiva	Enoxaparin 30 mg/12 sc	5000/8 sc	> HBPM	Igual	2
Creperio 90	40	C.general	Dalteparin 2500/24h	5000/12	Igual	Igual	3
Dechavanne 89	124	C.electiva cadera	Dalteparin 2500/12-24sc	5000/12 sc	Igual	Igual	3
Eriksson 91	136	C.electiva cadera	* HBPM 5000/24 sc	5000/8 sc	> HBPM	>HBPM	4
Farkas 93	269	Cirugía vascular	Enoxaparina 40 mg/24h sc	7500/24 sc	Igual	Igual	1
Fauno 94	224	C.protesis rodilla	Enoxaparina 40 mg /24 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	3
Fricker 88	80	C.neo abdo pelvis	Dalteparin 5000/24 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	2
Geerts 96	344	Traumatism>	Enoxaparin 30 mg/12h sc	5000/12 sc	> HBPM	Igual	4
Green 90	41	Daño medul y parálisis mot.	Tinzaparin 35000/24 sc	5000/8 sc	> HBPM	>HBPM	3
Harenberg 90	166	Enfermedades médicas	* HBPM 1500/24 sc	5000/8 sc	Igual	>HBPM	3
Harenberg 96	1968	Enfermedades médicas	Nadroparina 36 mg/24 sc	5000/8 sc	> HNF	Igual	3
Hartl 90	260	C.abdominal	Dalteparin 2500/24 sc	5000/12 sc	Igual	Igual	
Heilmann 89	300	C.ginecol >	* HBPM 1500/24 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	2
Hoffman 92	729	C.visceral	HBPM 3000/24h	5000/12 h	Igual	Igual	2
Kakkar 85	400	Cirugía	Nadroparin 7500/24 sc	5000/12 sc	Igual	Igual	3
Kakkar 93	3809	C.abdominal> electiva	Dalteparin 2500/24 sc	5000/12 sc	Igual	Igual	2
Kakkar 2000	300	Artroplastia cadera electiv	Bemiparin 3500/24h sc	5000/12 h sc	> HBPM	Igual	5
Koller 86	150	C.visceral electiva	Dalteparin 2500/24h sc	5000/12 sc	Igual	Igual	4

Osteba 02-08

AUTOR AÑO	N	POBLACIÓN	EXPERIMENTAL	HNF	EFICACIA	SEGURIDAD	Jadad
Koppenhagen 92	673	C.abdominal>	* HBPM 3000/24 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	4
Leyraz 91	349	Recambio cadera	Nadroparina 41U/24h sc	Según APTT	Igual	Igual	3
Liezorovicz 91	1290	C.general	Tinzaparina 2500/24 sc	5000/12 sc	> HNF	Igual	4
Liezorovicz 91	1290	C.general	Tinzaparina 3500/24 sc	5000/12 sc	Igual	Igual	4
Monreal 89	90	Fractura cadera	Dalteparin 5000/24 sc	5000/8 sc	> HBPM	Igual	4
Nurmohamed 95	1471	C.abdomin >	Enoxaparin 20 mg/24 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	5
Pini 89	49	Fractura cadera	* HBPM 7500/12 sc	5000/8 sc	Igual	Igual	3
Planes 88	237	Recambio cadera	Enoxaparin 40 mg/24 sc	5000/8 sc	> HBPM	Igual	4
Planes 90	237	C.electiva cadera	Enoxaparin 40 mg/24h sc	5000/8 sc	> HBPM	Igual	2
Poniewierski 88	200	Enfermedades médicas	Dalteparin 2500/24h sc	5000/12 sc	Igual	Igual	¿?
Samama 88	892	C.general	Enoxaparin 60,40,20 mg /24h sc	5000/8 sc	Igual	Igual	2
Samama 90	"	"	"	"	"	"	"
Schmitz 84	300	C.abdominal>	*HBPM 2500-5000/24h sc	5000/12 sc	--	Stop: hg HBPM 5000U	4
Verardi 88	610	C.general	Parnaparin 4000-8000/24h sc	5000/8-12 sc	Igual	Igual	0
Verhaeghe	1470	C. abdominal-pélvica	Enoxaparin 20 mg/24h sc	5000/8 sc	Igual	Igual	3
Voth 92	179	C. vertebral lumbar	* HBPM 1500/24h	5000/12 **	Igual	Igual	2
Warketin 95	665	C electiva cadera	Enoxaparin 30 mg/12h sc	7500/12 sc	NO MIDE	NO MIDE	2

* No especifican tipo de HBPM ** No dan vía de administración.

TABLA DE EVIDENCIA META-ANÁLISIS PROFILAXIS

AUTOR AÑO	ENSAYO INCLU	PACIENTES	POBLACIÓN	EXPERI MENT	CONTROL	EFICACIA	SEGURIDAD	CALIDAD
Borris 94	17	¿?	C.electiv cadera	HBPM	HNF	>HBPM	No mide	No
Freedman 00	52	10929	Artropl. Cadera	HBPM HNF	Placebo	>HBPM	>HBPM	No
Handoll 98	26	1030	C.fract. cadera	HBPM	HNF	>HBPM	No miden	No
Howard 98	10	3079	Artropl. Rodilla	HBPM	HNF	>HBPM	Igual	Si
Kakkar 93	16	6342	C.abdo	HBPM	HNF	Igual	Igual	Si
Koch 97	36	16583	C.gral y ortopedi	HBPM	HNF	Igual	Igual	No
Leizorovicz 92	52	12375	C.gral y ortopédi	HBPM	HNF	>HBPM	Igual	No
Mismett 00	9	15095	Enf. médicas	HBPM	HNF	Igual	>HBPM	Si
Nurmoha med 92	58	8172	Cirugía>	HBPM	HNF	>HBPM	Igual	Si
Palmer 97	22	¿?	C.ortopé	HBPM	HNF	>HBPM	>HBPM	No
Palmer 97	33	18557	C.gral.	HBPM	HNF Warfari Placebo	Igual	>HBPM	No
Thomas 94	56		Recambi Cadera	HBPM AAS Metodo fisico	HNF	Igual	Igual	Si

Sc = Vía subcutánea Iv = Vía endovenosa.

* No dicen el tipo de HBPM usada.

** No dicen vía de administración.

Tipos de HBPM que se utilizan en estos artículos de profilaxis:

Nadroparin (CY 216, Fraxiparina)
 Enoxaparina (PK 10169, Clexane, Lovenox)
 Dalteparin (Kabi 2165, Fragmin)
 Tinzaparin (Innohep, Logiparin)
 Parnaparin (Fluxum)
 Bemiparin

ARTICULOS PROFILAXIS 57:

-Adolf 89: Ensayo randomizado doble ciego con 404 pacientes con cirugía abdominal. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad. Artículo en alemán.

-Anonymus 88: Ensayo abierto con 1909 pacientes que son intervenidos de cirugía abdominal electiva. Se compara Nadroparina frente HNF. Resultados: Nadroparina en dosis única subcutánea es más efectiva que HNF a bajas dosis 3 veces al día en la tromboprofilaxis postoperatoria.

-Bergman 96: Ensayo doble ciego con 442 pacientes con patología médica que conlleve inmovilidad. Se compara la tromboprofilaxis con Enoxaparin frente HNF. Resultados: No encuentran diferencias entre ambos fármacos en cuanto a eventos tromboembólicos, sangrados mortalidad y trombocitopenia.

-Bergquist 86: Ensayo doble ciego con 468 pacientes intervenidos de cirugía mayor abdominal electiva. Resultados: Mayores complicaciones hemorrágicas en los tratados con HBPM con eficacia similar.

-Bergquist 86: Ensayo doble ciego con 432 pacientes que son intervenidos de cirugía abdominal electiva; se compara Dalteparin 5000 U/24 horas frente HNF 5000 U/12 h. Resultados: Ambos regímenes son iguales en cuanto a eficacia pero HBPM tiene mayores complicaciones hemorrágicas.

-Bergquist 88: Ensayo doble ciego con 1040 pacientes que sufren cirugía abdominal mayor; se compara Dalteparin 5000 U/12 horas frente a HNF 500 U/12 h. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia pero con HBPM mayores complicaciones hemorrágicas.

-Bergquist 90: Ensayo doble ciego con 1040 pacientes intervenidos de cirugía general mayor abdominal electiva; se compara. Resultados: Eficacia similar con menor seguridad en los tratados con Dalteparin 5000 U/24 h frente a HNF 5000 U/12 horas.

-Bergquist 97: Ensayo multicéntrico doble ciego con 1115 pacientes con cirugía electiva abdominal o pélvica de neoplasia con intención curativa. Resultados: No encuentran diferencias en tromboembolismo, sangrado, mortalidad o trombocitopenia.

-Borris 94: Meta-análisis de 17 ensayos sobre tromboprofilaxis en cirugía electiva de cadera. Resultados: Menor incidencia de TVP y embolismo pulmonar a favor de HBPM frente a HNF a dosis bajas; a dosis ajustadas son similares. No mide seguridad. Búsqueda limitada al Medline, no realizan test de heterogeneidad, no valoran la calidad de los ensayos incluidos.

-Borstard 88: Ensayo doble ciego con 105 pacientes que sufren cirugía ginecológica. Se compara Dalteparin 5000 U/24 h frente HNF 5000 U/12 h. Resultados: Mayores complicaciones hemorrágicas con HBPM por lo que los autores concluyen que la dosis de 5000 U de Dalteparin es innecesariamente alta y la reducción de dosis podría disminuir los sangrados.

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

-Caen 88: Ensayo doble ciego con 385 pacientes con cirugía abdominal mayor. Se compara Dalteparin 2500 U/24 h frente HNF 5000 U/12 h. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad entre ambos fármacos.

-Colwell 95: Ensayo multicéntrico abierto con 453 pacientes con artroplastia total electiva de rodilla. Se compara la tromboprofilaxis con Enoxaparin frente HNF. Resultados: Mayor eficacia en el grupo de HBPM con igual seguridad.

-Creperio 90: Ensayo con 40 pacientes que son intervenidos de cirugía general. Comparan Dalteparin 2500 U/24 horas frente HNF 5000/12 horas. Resultados: No encuentran diferencia en eficacia ni seguridad. Artículo en italiano.

-Dechavanne 89: Ensayo con 124 pacientes que son intervenidos de cirugía electiva de cadera. Comparan Dalteparin 2500 U cada 12 y cada 24 horas frente HNF 5000/12 horas. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad.

-Eriksson 91: Ensayo doble ciego con 136 pacientes con recambio total electivo de cadera. Resultados: Menor incidencia de embolismo pulmonar y de sangrados en los tratados con HBPM.

-Farkas 93: Ensayo con 269 pacientes intervenidos de cirugía aórtica y de revascularización de miembros inferiores. Comparan Enoxaparina 40 mg/24 horas frente HNF 7500 U/24 horas. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia ni seguridad. Ensayo subvencionado por un laboratorio.

-Fauno 94: Ensayo multicéntrico con 224 pacientes con recambio total unilateral de rodilla. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad entre Enoxaparin una vez al día y HNF 3 veces al día.

-Freedman 2000: Meta-análisis de 52 ensayos randomizados que comparan diferentes métodos de profilaxis frente a placebo. El mejor agente profiláctico en eficacia y seguridad es la warfarina, seguida de la compresión neumática. El menos efectivo y el menos seguro es la heparina a dosis bajas. No hay criterios de calidad que valoren los ensayos.

-Fricker 88: Ensayo abierto con 80 pacientes intervenidos de tumor maligno de abdomen o pélvis. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad.

-Geerts 96: Ensayo con 344 pacientes que sufren un traumatismo mayor. Resultados: Mayor eficacia en los tratados con Enoxaparina con igual seguridad. Tienen un 20% de pérdidas pero no realizan análisis por intención de tratar.

-Green 90: Ensayo no ciego que incluye a 41 pacientes con daño en la médula espinal y parálisis motora completa. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de TVP y sangrados a favor de HBPM. Este ensayo se podría haber realizado de manera ciega y no lo es, con lo cual los resultados podrían estar sesgados (uno de los diagnósticos de outcomes se realiza ante sospecha clínica).

-Handoll 1998: Revisión sistemática de 26 ensayos que comparan varios métodos de profilaxis. De éstos 12 comparan HBPM frente HNF con 1030

Osteba 02-08

pacientes con cirugía de cadera. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de TVP a favor de HBPM. Embolismo pulmonar y mortalidad similar. No se mide sangrados. Los autores concluyen que la mayoría de los ensayos incluidos que evalúan heparinas eran metodológicamente defectuosos. No aportan el número total de pacientes incluidos.

-Harenberg 90: Ensayo doble ciego con 166 pacientes con patología médica. Resultados: Eficacia similar con mayor seguridad en los tratados con HBPM. No analizan sangrados mayores.

-Harenberg 96: Ensayo multicéntrico doble ciego con 1968 pacientes con patología médica. Se compara la trombopprofilaxis con Nadroparina frente HNF. Resultados: Mayor incidencia de mortalidad y menor reducción de eventos tromboembólicos en los tratados con HBPM.

-Hartl 90: Ensayo doble ciego con 260 pacientes con cirugía abdominal. Se compara la trombopprofilaxis con Dalteparin frente HNF. Resultados: No encuentran diferencias en cuanto a eficacia ni seguridad.

-Heilman 89: Ensayo doble ciego con 300 pacientes sometidos a cirugía mayor ginecológica. Resultados: No hay diferencias entre HBPM y HNF en cuanto a TVP y sangrados.

-Hoffman 92: Ensayo randomizado con 729 pacientes intervenidos de cirugía visceral. No encuentran diferencias en eficacia y seguridad.

-Howard 98: Meta-análisis de 10 ensayos con 3079 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de TVP a favor de HBPM. Sangrados similar.

-Kakkar 85: Ensayo doble ciego con 400 pacientes que van a ser intervenidos. Se compara Nadroparin 7500 U/24 h frente HNF 5000/12 h. Resultados: Mayor eficacia en los tratados con HBPM pero si realizamos análisis por intención de tratar no se hay diferencias significativas.

-Kakkar 93: Ensayo multicéntrico con 3809 pacientes con cirugía abdominal mayor electiva. Resultados: No encuentran diferencias entre Dalteparin y HNF.

-Kakkar 93: Meta-análisis de 16 ensayos randomizados con 6342 pacientes intervenidos de cirugía abdominal. La eficacia no está directamente relacionada con la dosis de HBPM mientras que el riesgo de sangrados si aumenta con dosis más altas comparando con HNF.

-Kakkar 2000: Ensayo con 300 pacientes intervenidos de artroplastia electiva de cadera. Se compara Bemiparin sc. Resultados: Diferencia estadísticamente significativa a favor de HBPM en cuanto a mayor eficacia siendo igual de seguras. Muy buena calidad en cuanto a la escala de Jadad.

-Koch 97: Meta-análisis de 36 ensayos con 16583 pacientes intervenidos de cirugía general u ortopédica. No encuentran diferencias para TVP y sangrados entre HBPM y HNF. No hay criterios de calidad que valoren cada estudio. Los resultados están afectados por la heterogeneidad (diferencias significativas entre los estudios incluidos).

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

-Koller 86: Son 2 ensayos, doble ciego. El primero compara Dalteparin 7500 U/24 horas, se suspendió antes de finalizar debido a complicaciones hemorrágicas. El segundo con 150 pacientes con cirugía visceral electiva, compara Dalteparin 2500 U/24 h. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad. Ensayo financiado por un laboratorio.

-Kopenhagen 92: Ensayo doble ciego con 673 pacientes intervenidos de cirugía abdominal mayor. Resultados: No encuentran diferencias en cuanto a eficacia y seguridad.

-Leizorovicz 92: Meta-análisis de 39 ensayos con 12375 pacientes que sufren cirugía general u ortopédica. Resultados: Mayor eficacia con HBPM con similar seguridad. No hay criterios que valoren la calidad de los ensayos incluidos. No hay test de heterogeneidad.

-Levine 91: Ensayo doble ciego con 669 pacientes que sufren cirugía de recambio de cadera. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de sangrado menor a favor de HBPM. TVP y sangrado mayor similar.

-Leyraz 91: Ensayo abierto con 349 pacientes que sufren recambio total de cadera. Resultados: Mayor eficacia en prevenir TVP proximal en los tratados con HBPM con seguridad similar.

-Liezorovicz 91: Ensayo con 1290 pacientes con cirugía general. Comparan 2 dosis de Tinzaparin y HNF. Resultados: Con Tinzaparin 3500 U/24 horas la eficacia, seguridad y tolerancia es similar aunque con 2.500 U/24 horas la seguridad y tolerancia sigue siendo similar pero la eficacia es menor.

-Mismetti 2000: Meta-análisis de 9 ensayos randomizados con 15095 pacientes con patología médica. Se compara HBPM frente HNF. Resultados: No encuentran diferencias entre ambos en la incidencia de TVP, embolismo pulmonar ni mortalidad. Mínima diferencia a favor de HBPM en cuanto a menor incidencia de sangrado. Analizan un subgrupo de ensayos con buena calidad metodológica (ensayos doble ciego con buen método de randomización) y no encuentran diferencias significativas en eficacia y seguridad.

-Monreal 89: Ensayo con 90 pacientes con fractura de cadera. Resultados: Mayor eficacia para HBPM con igual seguridad.

-Nurmohamed 92: Meta-análisis de 58 ensayos con 8172 pacientes intervenidos de cirugía general u ortopédica. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de TVP y embolismo pulmonar a favor de HBPM. Sangrado similar. No realizan test de heterogeneidad. No describen la intervención.

-Nurmohamed 95: Ensayo multicéntrico con 1471 pacientes que sufren cirugía abdominal mayor. Resultados: No encuentran diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre Enoxaparina y HNF. Muy buena calidad en cuanto a la escala de Jadad.

-Palmer 97: Meta-análisis de 22 ensayos que comparan HBPM frente HNF, warfarina o placebo, en pacientes con cirugía ortopédica. Resultados de los ensayos que comparan HBPM con HNF: Reducción estadísticamente significativa de TVP y sangrados menores a favor de HBPM. Sangrado mayor similar. No aportan el número total de pacientes incluidos. No hay criterios de

Osteba 02-08

calidad que valoren los ensayos. Los autores concluyen que aunque no encuentran heterogeneidad significativa entre los estudios, los resultados deben de ser tratados con cautela porque hay algunas variaciones en los tratamientos y en el tamaño de los grupos entre los ensayos.

-Palmer 97: Meta-análisis de 33 ensayos con 18557 pacientes con cirugía general. Resultados: Reducción estadísticamente significativa de sangrado menor a favor de HBPM. TVP, embolismo pulmonar y sangrado mayor similar. No podemos realizar análisis por intención de tratar porque no aportan datos suficientes. No hay criterios de calidad. Financiación por laboratorio.

-Pini 89: Ensayo randomizado con 49 pacientes intervenidos de fractura de cuello femoral. Resultados: No encuentran diferencias significativas.

-Planes 88: Ensayo doble ciego con 124 pacientes que son intervenidos de recambio electivo de cadera. Se compara Enoxaparina 40 mg/24 h frente HNF 5000/8 h. Resultados: Mayor eficacia a favor de HBPM.

-Planes 90: Realizan 3 ensayos clínicos para llegar a demostrar cual es la dosis más eficaz y segura de profilaxis en cirugía de cadera. El que responde a nuestro objetivo compara Enoxaparina 40 mg/24 h frente HNF 5000 U/8h. Resultados: Mayor eficacia con HBPM siendo igual de seguros.

-Poniewierski 88: Ensayo doble ciego con 200 pacientes con enfermedades médicas. Se compara Dalteparin 2500 U/24 h frente HNF 5000 U/8h. Resultados: No encuentran diferencias en la eficacia y seguridad entre ambos fármacos. Ensayo en alemán.

-Samama 88: Ensayo abierto con 892 pacientes que sufren cirugía general. Resultados: No encuentran diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre Enoxaparina y HNF. Los grupos no son homogéneos.

-Samama 90: 3 ensayos consecutivos que comparan 3 dosis diferentes de HBPM (Enoxaparin 60, 40 y 20 mg / 24 h) frente HNF. Resultados: No encuentran diferencias para TVP ni sangrados.

-Schmitz 84: Ensayo doble ciego en el que se compara HBPM 2500-5000 U/24 h frente HNF 5000 U/12 h. El ensayo no se llegó a finalizar debido a la alta incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo de HBPM 5000 U/24 h.

-Thomas 94: Meta-análisis de 56 ensayos que comparan todos los métodos de trombopprofilaxis en pacientes que se someten a recambio total de cadera. Resultados: Todos los métodos de trombopprofilaxis protegen frente a TVP excepto la AAS siendo el más efectivo la HBPM. Como métodos efectivos de protección frente al embolismo pulmonar están HNF, HBPM y medias de compresión siendo estas últimas las más efectivas. No sabemos el número de pacientes incluidos. No incluyen ensayos no publicados.

-Verardi 88: Ensayo de nula calidad metodológica por lo que sus resultados deberían interpretarse con cautela. Pacientes poco definidos. Ensayo con 610 pacientes que son intervenidos de cirugía general. No encuentran diferencias en eficacia y seguridad.

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

-Verhaeghe 94: Ensayo doble ciego con 1470 pacientes que son intervenidos de cirugía general abdominal o pélvica. Resultados: No encuentran diferencias en eficacia y seguridad entre profilaxis con Enoxaparina/24 horas o con HNF/8 horas. No podemos realizar análisis por intención de tratar porque no aportan datos suficientes.

-Voth 92: Ensayo doble ciego con 179 pacientes intervenidos de disco vertebral lumbar. Resultados: Eficacia y seguridad igual.

-Warketin 95: Ensayo con 665 intervenidos de cirugía electiva de cadera. Comparan la trombocitopenia inducida por heparina tras emplear como tromboprofilaxis Enoxaparina 30 mg/12 horas frente 7500 U/ 12 horas. Resultados la HBPM induce menos trombocitopenia y Ac Ig G heparin dependientes que la HNF. No están definidos claramente los pacientes. No miden nuestros outcomes iniciales.

5. Costes

5. COSTES

ANÁLISIS DE COSTES

Hemos obtenido en total 12 artículos que hacen referencia a los costes, 5 sobre tratamiento y 6 sobre profilaxis.

TRATAMIENTO

-Gould 99: Es un meta-análisis de 11 ensayos randomizados con pacientes diagnosticados de TVP aguda. Se compara el coste-efectividad de HBPM/12 horas a dosis ajustadas al peso frente HNF a dosis fijas en infusión continua. Concluyen que el tratamiento con HBPM en pacientes ingresados conlleva un coste incremental de 155 \$ por paciente tratado con un aumento de la esperanza de vida de 8 días; asumiendo que el 30% de los pacientes no ingresan y que el 25% pueden ser dados de alta precozmente supondría un ahorro de 762 \$ por paciente no ingresado tratado con HBPM.

-Hull 98: Ensayo randomizado doble ciego multicéntrico con 432 pacientes diagnosticados de TVP proximal aguda. Se compara los costes y la efectividad del tratamiento con Tinzaparina a dosis fijas cada 24 horas administrada de manera subcutánea frente HNF a dosis ajustadas en infusión continua. Concluyen que el tratamiento con HBPM supone un ahorro de 401 \$ por paciente tratado.

-Hull 97: Es un artículo con diferente título publicado en otra revista pero que analizando el ensayo son los mismos autores, los mismos pacientes, misma intervención y mismos resultados que el anterior de Hull 98.

-Rodger 98: Meta-análisis de ensayos que comparan el tratamiento con HBPM subcutánea frente HNF intravenosa en enfermos con TVP ingresados y no ingresados. El tratamiento de pacientes ingresados con HBPM supone un ahorro de 163 \$ canadienses. Concluyen que en el peor de los casos según el análisis de sensibilidad el coste por vida salvada es de 25667 \$ canadienses.

-Van den Belt 98: Ensayo en el que comparan el coste del tratamiento con HBPM en no ingresados y HNF, en pacientes ingresados ambos grupos con el diagnóstico de TVP proximal aguda. Concluyen que el tratamiento con HBPM en no ingresados supone una reducción de costes del 64%.

En global, los 4 artículos miden el coste-efectividad de las HBPM en la TVP y ninguno incluye pacientes con embolismo pulmonar.

Osteba 02-08

Todos los artículos han demostrado la efectividad de los programas basados en ensayos clínicos o meta-análisis previamente publicados.

Todos los trabajos miden los costes en unidades monetarias, mientras que los beneficios en 2 artículos se miden en años de vida ganados.

3 de los ensayos deberían haber hecho análisis marginal de los costes y beneficios y no lo hacen.

Con respecto al análisis de sensibilidad lo realizan 3 de los 5.

Como conclusión todos encuentran un mayor coste-efectividad en el tratamiento de TVP con HBPM.

TABLA DE EVIDENCIA DE ARTICULOS ECONOMICOS SOBRE TRATAMIENTO

AUTOR AÑO	INTERV EXPERI	EFFECTIVIDAD DEMOSTRADA	COSTES	BENEF MEDIDO EN..	ANALISI MARGIN HACEN?	ANALISI SENSIBI HACEN?	AHORR /PACIE
Gould 99	Enoxapa	Si	Directos	Años vida	No nece	Si	-155\$*
Hull 98	Tinzapa	Si	Directos	Recurre TVP	No	Si	401\$
Rodger 98	HBPM	Si	Directos	Vidas salvadas	No	Si	163\$ca n
Van den Belt 98	Daltepar	Si	Directos	No ingreso	No	¿?	5528 moneda holande

La intervención en el grupo control siempre es HNF.

*Coste incremental

PROFILAXIS

-Anderson 93: Meta-análisis de 6 ensayos randomizados en los que comparan la tromboprofilaxis con Enoxaparina frente HNF en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera. Concluyen que los tratados con HBPM supone una reducción de costes de 48 \$/paciente.

-Bergquist 93: Realizan un análisis coste-efectividad en la tromboprofilaxis con HBPM versus HNF en pacientes sometidos a cirugía general abdominal electiva y artroplastia electiva de cadera. Concluyen que el tratamiento con HBPM supone un ahorro de 452 SEK (moneda sueca) por paciente.

-Bergquist 96: Realizan un análisis coste-efectividad en pacientes quirúrgicos. Resultados: en los pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva la tromboprofilaxis con HBPM supone un ahorro de 70 SKr (moneda sueca) y en los sometidos a cirugía de cadera 340 SKr

-Drummond 94: Análisis coste-efectividad de Enoxaparina frente HNF en la tromboprofilaxis tras cirugía electiva de cadera. Encuentran un ahorro neto de 20\$/paciente tratado con HBPM.

-Etchelles 99: Ensayo randomizado doble ciego multicéntrico en el que se compara el coste-efectividad de la tromboprofilaxis con HBPM frente a HNF tras la cirugía colorectal. Encuentran un mayor coste (145667 \$/1000 pacientes) en los que se usa HBPM.

-Sarasin 96: Análisis coste-efectividad de la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes intervenidos de cirugía abdominal tras el alta hospitalaria frente a HNF tras el primer episodio clínico de TVP. Concluyen que la anticoagulación prolongada no está recomendada en todos los casos ya que el rango de TVP disminuye semanalmente.

Con respecto a estos artículos de profilaxis todos los ensayos se hacen sobre pacientes intervenidos de cirugía abdominal u ortopédica.

De los 6 artículos 5 demuestran la efectividad de la intervención mediante ensayos clínicos previamente publicados.

Los costes los miden en unidades monetarias y los beneficios en 4 artículos como eventos prevenidos.

En 4 artículos de los 6 no realizan análisis marginal de los costes y beneficios. Todos realizan análisis de sensibilidad.

TABLA DE EVIDENCIA DE ARTICULOS ECONOMICOS SOBRE PROFILAXIS

AUTO AÑO	INTERVEN	EFFECTIVIDAD	COSTE	BENEFICIOS	ANALISIS MARGIN	ANALISIS SENSIB	AHORRO /PACIE
Anderso 93	Enoxap	Si	Directo	TVP prevenid	No nece	Si	48\$
Bergquis 93	HBPM	No	Directo	TVP prevenid	No nece	Si	452 SEK (sueca)
Bergquis 96	HBPM	Si	Directo	TVP prevenid	No	Si	70-340 Sek C.abd-ortp
Drumond 94	Enoxap	Si	Directo	ETV prevenid	No	Si	20\$
Etchells 99	Enoxap	Si	Directo	TVP prevenid	No	Si	-145\$*
Sarasin 96	HBPM	Si	Directo	TVP prevenid	Si	Si	258\$coste- increment

* Mayor coste con HBPM

6. Conclusiones

6. CONCLUSIONES

Según la evidencia científica la eficacia y seguridad de la HBPM es por lo menos similar o superior tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Se precisan más estudios a largo plazo que valoren las complicaciones flebíticas en ambos tratamientos.

En los ensayos clínicos con criterios de calidad (Jadad 3 o más) sobre tratamiento de las ETV en el 70 % se ha demostrado igual eficacia y seguridad con la pauta de HBPM versus HNF. Siendo en un 12% más eficaz y en otro 12% más segura la pauta de la HBPM. Así mismo en otro ensayo se tiene que suspender el estudio por hemorragia en la pauta tratada con HBPM. En las revisiones sistemáticas y meta-análisis de tratamiento no se encuentra superioridad de la pauta con HNF.

En los ensayos de profilaxis con criterio de calidad (Jadad 3 o más) de la ETV en un 48% son similares en eficacia y seguridad la HBPM versus HNF, siendo en un 14% más segura la HNF frente a 14% con HBPM y en un 7% más eficaz la HNF frente a 7% más eficaz la HBPM. En los metaanálisis hay superioridad para la HBPM tanto en eficacia como seguridad.

Los costes en nuestro medio son menores con las pautas de HBPM, tanto para la profilaxis como para el tratamiento por lo que presentan una mejor relación coste/efectividad.

En los artículos propiamente de costes demuestran que la pauta de HBPM es más coste/ efectiva en el tratamiento de las TVP, sobretodo si se pueden realizar de manera ambulante. Con relación a la profilaxis, la evidencia demuestra que la HBPM es más coste/efectiva que la HNF.

6.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

En base a nuestro objetivo de conocer la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular versus las HNF en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, tras revisar la literatura científica y desechar los artículos que no responden claramente a nuestras preguntas iniciales, encontramos 37 artículos que revisamos de manera crítica: 26 ensayos clínicos, 4 revisiones sistemáticas y 7 meta-análisis.

Ensayos clínicos: 26

-La población analizada en 75% tienen el diagnóstico de TVP, 15% enfermedad tromboembólica venosa (incluyen TVP y embolismo pulmonar) y el 12% solo embolismo pulmonar.

-Gran variabilidad de la intervención tanto en el tipo de HBPM (Dalteparin usada casi en el 50 % de los ensayos, Reviparin usada en 1 ensayo, Nadroparin en 6, Enoxaparin en 3, Tinzaparin en 3 y CY 222 en 1), vía de administración (iv, sc) como en la dosis (fija, fija ajustada al peso) y posología (cada 12 o cada 24 horas).

-Si analizamos los ensayos en cuanto a calidad medida por la escala de Jadad vemos que el 63% tiene calidad 3 ó más y solo el 10% tiene una calidad muy buena con puntuación de 5/5. El 54% tiene 3/5, el 31% 2/5 y el 5% 1/5.

-En los 2 ensayos de calidad 5/5 (ambos son del mismo autor) con resultados diferentes: la eficacia es similar en uno mientras que en el ensayo con subgrupo de pacientes con embolismo pulmonar la eficacia es mayor para HBPM y en cuanto a seguridad es similar en ambos ensayos (si realizamos análisis por intención de tratar).

-En los 15 ensayos de calidad 3/5, 12 encuentran eficacia y seguridad similar, 1 mayor eficacia en el tratamiento con HBPM con misma seguridad y 1 con mayor seguridad si se usa HBPM con misma eficacia. 1 ensayo tuvo que suspenderse antes de completar el reclutamiento de los pacientes debido a la alta incidencia de complicaciones hemorrágicas en el grupo experimental(HBPM).

Meta-análisis: 7

-Solo 3 tienen criterios que valoren la calidad de los ensayos incluidos: uno encuentra mayor eficacia y seguridad en el tratamiento con HBPM, otro no encuentra diferencias mientras que en el otro igual eficacia pero mayor seguridad en los tratados con HBPM.

Revisiones sistemáticas: 4

-2 revisiones presentan criterios para valorar la calidad de los ensayos incluidos, 1 no hay criterios de calidad y en el otro no aportan esta información.

-Las revisiones con criterios de calidad encuentran mayor seguridad en el tratamiento con HBPM, mientras que la eficacia uno no encuentra diferencias y en el otro encuentran mayor eficacia con HBPM.

6.2. COSTES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

Los 4 artículos que miden el coste-efectividad de las HBPM frente HNF encuentran un mayor coste-efectividad en el tratamiento de TVP con HBPM. Ningún artículo incluye a pacientes con embolismo pulmonar. Todos los artículos han demostrado la efectividad de los programas basados en ensayos clínicos o meta-análisis previamente publicados. Todos los trabajos miden los costes en unidades monetarias, mientras que los beneficios en 2 artículos se miden en años de vida ganados. 3 de los ensayos deberían haber hecho análisis marginal de los costes y beneficios y no lo hacen. Con respecto al análisis de sensibilidad lo realizan 3 de los 5.

Como conclusión todos encuentran un mayor coste-efectividad en el tratamiento de TVP con HBPM.

6.3. PROFILAXIS ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

En base a nuestro objetivo de conocer la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica, tras revisar la literatura científica y desechar los artículos que no responden claramente a nuestras preguntas iniciales revisamos de manera crítica 46 ensayos clínicos y 12 meta-análisis.

Ensayos clínicos: 46

-Población: El 42% intervenidos de cirugía abdominal, 28% cirugía ortopédica, 14% otras cirugías como la ginecológica, vascular o neoplásica y 14% pacientes médicos.

-La intervención es variable en cuanto al tipo de HBPM (Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin) y dosis. Es uniforme en cuanto a la posología (cada 24 horas) y la vía de administración (sc).

-En cuanto a la calidad medida según escala de Jadad el 63% tiene calidad 3 ó más/5 ; sólo el 5% presente calidad muy buena con nivel 5/5, el 28% 4/5, 30% 3/5 y 37% 2 o menos.

Osteba 02-08

-Los 3 ensayos con calidad 5/5 encuentran igual seguridad mientras que 2 también encuentran igual eficacia y 1 mayor eficacia en la profilaxis con HBPM.

-De los 12 ensayos con calidad 4/5, sobre eficacia 7 no encuentran diferencias, 4 mayor eficacia con HBPM y 1 a favor de HNF. Sobre seguridad 9 no encuentran diferencias 1 refiere ser más seguras las HNF y 2 las HBPM.

-De los ensayos con calidad 3/5, 8 no encuentran diferencias en eficacia ni seguridad, 5 eficacia similar de los cuales 3 mayor seguridad con HNF y los otros 2 mayor con HBPM; 1 mayor eficacia y seguridad con HBPM y 1 con igual seguridad pero mayor eficacia con HNF.

Meta-análisis: 12

-Población: El 50% con cirugía ortopédica, 25% cirugía abdominal, 17% ambos, 8% pacientes con patología médica.

-El 40% de los meta-análisis tienen unos criterios para valorar la calidad de los ensayos que incluyen, mientras que el otro 60% no.

-El 50% no encuentran diferencias en cuanto a eficacia y el 50% mayor eficacia con HBPM; En cuanto a seguridad el 60% no encuentran diferencias mientras que el 40% encuentran mayor seguridad con HBPM; Hay 2 meta-análisis que no miden seguridad.

6.4. COSTES SOBRE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

De 6 artículos en 4 ensayos se demuestra que la profilaxis con HBPM es más coste-efectiva que la HNF. Un ensayo canadiense (Etchells 99) concluye que siendo igual de eficaces la HNF, es más barata, aunque sus datos derivan de un único hospital y no se puede generalizar al resto. El ensayo restante (Sarasin 96) concluye que debido a que el riesgo de TVP disminuye semanalmente, los costes de la profilaxis con HBPM son demasiado altos para recomendar su uso indiscriminado.

6.5. SITUACION DE LOS HOSPITALES DE OSAKIDETZA:

1. -El tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa se realiza por bastantes especialistas.
2. -En el tratamiento de TVP y embolismo pulmonar existe un protocolo en el 50% de los casos, en el resto aunque no existe un protocolo hay uniformidad.
3. -Muy buena cumplimentación (100%) en los casos en los que existe protocolo.
4. -El fármaco más usado en el tratamiento es la Enoxaparina cuyas dosis, posología y duración son uniformes en todos los encuestados.
5. -Excepción a todo esto son los embolismos pulmonares masivos que son tratados en Cuidados Medicos Intensivos con Heparina sódica en perfusión intravenosa.
6. -Con respecto a la profilaxis en el 70% de los casos existe un protocolo y se cumple siempre.
7. -Ante pacientes con factores de riesgo que ingresan por patología médica siempre se realiza profilaxis con Enoxaparina a dosis variables según los factores de riesgo. Si no existen factores de riesgo el 70% no realiza profilaxis.
8. -Siempre se realiza profilaxis en Cirugía Torácica, Abdominal con Enoxaparina 20-40 mg/24 horas , y en general se inicia antes de la intervención manteniéndola durante el ingreso o hasta la deambulacion.
9. -En Cirugía traumatológica las dosis siempre son 40 mg/ 24 horas y se mantiene durante 3-6 semana.

7. Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA PARA LA INTRODUCCIÓN

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Horner DW, Patwardhan NA, Jovanovic B et al. A population based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern med* 1991;151:933-8.
2. Prevention of venous thromboembolic disease-I. Risk of venous thromboembolism. *UpToDate* 9.3.
3. Samama MM, Cohen AT, Damon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous

thromboembolism in acute ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793.

4. Lederle FA. Heparin prophylaxis of medical patients?(editotial). *Ann Intern Med* 1998;128:768.
5. Bergmann JF, Neuhart. A multicenter randomized double-blind study of Enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly inpatient bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996;76:521.

BIBLIOGRAFÍA ARTÍCULOS REVISIÓN

1. Abramowicz M. Enoxaparina - Una heparina de bajo peso molecular. *Med Lett* 1993; 15 (29): 105-6.
2. Adolf J, Knee H, Roder JD, Van de Flierdt E, Siewert JR. Thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparin in abdominal surgery. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1989; 114 (2): 48-53.
3. Amstutz. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-B: 1037-8.
4. Agnelli G, Cosmi B. Low molecular weight heparins. *Med. Firenze* 1990; 10 (1): 9-15.
5. Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism: unfractionated heparin or low molecular weight heparins?. *Haematologica* 1995; 80 (suppl 2): 78-83.
6. Albada J, Nieuwenhuis HK, PhD, and J.H. Sixma, MD, PhD. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin). *Circulation* 1989; 80 (4): 935-940.
7. Anderson D, Bernie J, Levine M, Roberts R, Wells P, Hirsh J. Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119 (11): 1105-12.
8. Anonymous. Comparison of a low molecular weight heparin and

unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. The European Fraxiparin Study (RFS) group. *Br J Surg* 1988; 75 (11): 1058-63.

9. Bergman JF, Neuhart E. A multicenter randomized double blind study of Enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76 (4): 529-34.
10. Bergqvist D, Stina U, Frisell J, Hallbook T, Lindblad B, Risberg B, Torngren S, Wallin G. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily. A prospective double blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204-8.
11. Bergquist D, Burmar US, Frisell J, Hallböök T, Lindblad B, Risberg B, Törngren S, Wallin G. Prospective double blind comparison between Fragmin and conventional low dose heparin: thromboprophylactic effect and bleeding complications. *Haemostasis* 1986; 16 suppl 2: 11-8.
12. Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallbook T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungstrom KG, et al. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis [published erratum appears in *Br J Surg* 1988 Nov; 75(11):1077]:*Br J Surg* 1988; 75 (9): 888-91.

13. Bergquist D, Burmark U, Frisell J, Guibaud O, Hallböök T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungström K, Mätzsch T, Onarheim H, Risberg B, Törnigren S, Ortenwall P. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: A comparison with low dose heparin. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 supplement: 19-24.
14. Bergquist D, Matzsch T. Cost-benefit aspects on thromboprophylaxis. *Haemostasis* 1993; 23 suppl 1: 15-9.
15. Bergquist D, Lindgren B, Matzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996; 83: 1548-52.
16. Bergquist D. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-103.
17. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: Is monitoring needed?. *Thromb Haemost* 1994; 72 (3): 330-4.
18. Borris LC; Lassen MR; Jensen HP; Andersen BS; Poulsen KA. Perioperative thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins in elective hip surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994 32; (5) 262-8.
19. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67 (2): 99-103.
20. Bratt G, Törnbohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (Kabi 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985; 54 (4): 813-7.
21. Bratt G, Aberg W, Johansson M, Törnbohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of Fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1990; 64 (4): 506-10.
22. Breyer HG. Thromboprophylaxis with heparin and low molecular weight heparin in elective hip surgery: Current status and perspectives. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 (4): 336-42.
23. Caen JP. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery. A French multicenter trial. *Thromb Haemost* 1988; 59 (2): 216-20.
24. Cereza G, Danes I. Eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la tromboembolia pulmonar. *Med Clin* 1999; 113: 115-6.
25. Charland S, Kliner D. Low molecular weight heparins in the treatment of pulmonary embolism. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 258-64.
26. Chylarecki C. New methods for elective prevention of thromboembolism in surgical medicine exemplified surgery. *Langenbecks Arch Chir suppl Kongressbd* 1998; 115: 1200-4.
27. Clagett G P, Reisch J. S. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: *Ann Surg* 1988; 227-39.
28. Clark-Pearson-DL, DeLong-E, Synan-Synan-IS, Soper-JT, Creasman-WT, Coleman-RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990;75 (4): 684-9.
29. Colling R, Scrimgeour A, Peto R. Reduction fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318 (19): 1162-73.
30. Columbus investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
31. Colwell C, Spiro T, Trowbridge A, Stephens J, Gardiner G, Ritter M. Efficacy and safety of Enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1995; 321: 19-27.
32. Creperio G, Marabini M, Ciocia G, Bergonzi M, Fincato M. Valutazione delle efficacia e della tollerabilità di Fragmin (Kabi 2165) rispetto all'eparina calcica

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

- nella profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia generale. *Minerva Chir* 1990; 45 (17): 1101-06.
33. Daures J.P. Meta analyse sur les essais randomises comparant les resultants des héparines de bas poids moleculaires a ceux des heparines fractionnees dans la prevention des thromboses veincuses profondes. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1989; 37: 363-9.
34. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M, Trepo F, Dalery F, Clermont N, Lerat JL, Moyem B, Fischer LP, Kher A, Barbier P. Randomized trial of a low molecular weight heparin (kabi 2165) versus adjusted dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 1989; 1: 5-12.
35. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338 (7): 409-15.
36. De Valk HW, Banga JD, Wester JW, Brouwer CB, Van Hessen MW, Meuwissen OJ, Hart HC, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123 (1): 1-9.
37. Dolovich L, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. Meta-analysis comparing low molecular weight heparin with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-8.
38. Drummond M, Aristides M, Davies L, Forbes C. Economic evaluation of standard heparin and Enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1742-6.
39. Eriksson B, Kälebo P, Anthmyr A, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-A (4): 484-93.
40. Etchells E, McLeod RS, Geerts W, Barton P, Detsky AS. Economic analysis of low dose heparin vs the low molecular weight heparin Enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1221-8.
41. Faivre R, Neuhart Y, Kieffer Y, Apfel F, Magnin D, Didier D, Toulemonde F, Bassand JP, Maurat JP. Un nouveau traitement des thromboses veineuses profondes: les fractions d'héparine de bas poids moléculaire. *Presse Med* 1988; 17 (5): 197-200.
42. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, Silsiguen M, Marzelle J, Laurian C, Cormier JM. A randomised controlled trial of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Surg* 1993; 7: 554-60.
43. Fauno P, Olavi A, Veikko R, Torben K, Holsterbro, Seppo A, Kuopio. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-a (12): 1814-8.
44. Feigin VL, Rinkel G, Algra A, Van Gijn. Standard heparin, heparinoids or low molecular weight heparin for primary intracerebral haemorrhage. *The Cochrane Library* 2000, issue 3.
45. Fiessinger JN, Fernandez M, Gatterer E et al. Fragmin once daily versus continuous infusion heparin in the treatment of DVT an European multicentre trial. *Haemostasis* 1994, 24 (suppl): 44.
46. Fiessinger JN, Lopez-Fernández M, Gatterer E, Granquist S, Kher A, Olsson CG, Söderberg K. Once daily subcutaneous Dalteparin, a low molecular weight heparin for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 76 (2): 195-9.
47. Force R. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Fam Pract* 1997; 44 (3): 248-9.
48. Fraisse F, Holzapfel L, Coulaud JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, Herbecq P et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute descompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
49. Freedman KB; MSCE; Keith R; Brookenthal R; Fitzgerald R; Sankey Williams; Jess Lonner. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-a (7): 929-38.

50. Fricker JP, Vergne Y, Schach R, Heitz A, Eber M, Grunebaum L, Wiesel ML, Kher A et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi2165 Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 561-7.
51. Gallus A.S. Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1990; 3 (3):651-84.
52. Geerts W, Jay R, Code K, Chen E, Szalai J, Saibil E, Hamilton P. A comparison of low dose heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335 (10): 701-7.
53. Gould M, Dembitzer A, Sanders G, Garber A. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999; 130 (10): 789-99.
54. Gould Michael K. Low molecular weight heparins compared uit unfractionated heparin for treatment of acute deep venous trombosis. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 800-9.
55. Green-D; Lee-MY; Lim-AC; Chmiel-JS; Vetter-M; Ppang-T; Chen_D; Fenton-L; Yarkony-GM; Meyer-PR Jr. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury sing low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113 (8): 571-4.
56. Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing A.W. Low molecular weight heparin: A critical analysis of clinical trials. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 46 (1):89-109.
57. Gregg W, Stone MD. Impact of new pharmacologic agents in the treatment of acute thrombotic syndromes. *Am J Cardiol* 1999; 83 (9^a): 16E-20E.
58. Haas-S, Blumel-G. An objective evaluation of the clinical potential of low molecular weight heparins in the prevention of thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15 (4) : 424-34.
59. Haas-S, The role of Low-Molecular-Weight heparins in the prevention of venous thrombosis in surgery with special reference to enoxaparin. *Haemostasis* 1996;26 (suppl2): 39-48.
60. Handelang GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen E. Dose adjusted heparin treatment of deep venous trombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Pharmacol* 1990; 39: 107-112.
61. Handoll HHG; Farrar MJ; McBurnie J; Tytherieigh-Strong G; Awai KA; Milne AA; Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *The Cochrane Library* issue 1, 2000.
62. Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, Dempfle E, Zimmeos en ensayos clinicos o meta-andomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 1990; 59: 639-50.
63. Harenberg J, Roebruck P, Stehle G, Habscheid W, Biegholdt M, Geene DL. Heparin study in internal medicine (HESIM). *Thromb Res* 1992; 68 (1): 33-43.
64. Harenberg J, Roebruck P, Heene D. Subcutaneous low molecular weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26: 127-39.
65. Hartl P et al. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: Comparison bewtteen standard heparin and fragmin. 1990; *Thromb Res*; 57: 577-84.
66. Heilmann-L; Kruck-M; Schindler-AE. Prevention of thrombosis in gynecology: double-blind comparison of low molecular weight heparin and unfractionated heparin: *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* 1989; 49 (9); 803-7.
67. Hettiarachchi R, Prins M, Lensing A, Buller H. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the initial treatment of venous thromboembolis. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 220-5.
68. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B and Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; 74 (1): 360-3.
69. Hirsh J. Comparison of the relative efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

- heparin for the treatment of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22 suppl 2: 7-12.
70. Hirsh J. Comparison of the relative efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the treatment of venous thrombosis. *Haemostasis* 1996; 26 suppl 4: 189-98.
71. Hirsh J. Comparison of the relative efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the treatment of deep venous thrombosis. *Semin Hematol* 1997; 34 (4 suppl 4): 20-5.
72. Hirsh J, Hamilton MD. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Am Heart J* 1998; 135: S336-S42.
73. Hoffman R, Largiadèr F. Perioperative thromboembolieprophylaxe mit standarheparin und niedermolekularem heparin wertung der postoperativen blutung. *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377: 258-61.
74. Holm HA, Ly B, Handeland GF, Abildgaard U, Arnesen KE, Gottschalk P, Hoeg V, Aandahl M, Haugen K, Laerum F, Scheel B, Sortland O, Vinje B. Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: A comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1986; 16 (suppl 2): 30-7.
75. Hommes D, Bura A, Mazzolai L, Büller H, Ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 279-84.
76. Howard A; Shawn D; Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis randomized trials. *Thromb Haemost* 1998; 79: 902-6.
77. Hull RD, Raskob GE, Pineo G, Green D, Trowbridge A, C. Elliott G, Lerner RG et al. Comparación de heparina de bajo peso molecular subcutánea con heparina intravenosa continua en el tratamiento de la trombosis venosa proximal. *N Engl J Med* 1992; 326 (15): 975-82.
78. Hull RD, Pineo G. Therapeutic use of low molecular weight heparins. *Haemostasis* 1993; 23 suppl 1: 2-9.
79. Hull RD, Raskob GE, Rosebloom D, Pineo GF et al. Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low molecular weight heparin versus intravenous heparin. An economic perspective. *Arch Intern Med* 1997; 157 (3): 289-94.
80. Hull RD, Pineo G, Stein P. Heparin and low molecular weight heparin therapy for venous thromboembolism. *International Angiology* 1998; 17 (4): 213-24.
81. Hull RD, Pineo GF, Raskob GE. The economic impact of treating deep vein thrombosis with low molecular weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects. *Haemostasis* 1998; 28 suppl 3: 8-16.
82. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliot G, Stein PD, Gottschalk A, Valentine KA, Mah AF. Low molecular weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 229-36.
83. Iorio A, Agnelly G. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2327-32.
84. Jorgensen LN, Wille J, Hauch D. Prevention of postoperative thrombosis with low molecular weight heparins. *Ugeskr Laeger* 1994; 156 (39): 5667-72.
85. Kakkar VV, Murray W. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study. *Br. J. Surg* 1985; 72: 786-91.
86. Kakkar VV. Efficacy and safety of Clivarin and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(1): s23-27.
87. Kakkar VV, Cohen A, Edmonson R, Phillips M, Cooper D, Das S, Maher K, Sanderson R, Ward V, Kakkar S. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-65.
88. Kakkar V.V. Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 1995; 74 (1): 364-8.

89. Kakkar A.K, Williamson R. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Haemostasis* 1998; 28 (Suppl 3): 61-5.
90. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double blind randomised trial of a new second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 523-9.
91. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP and Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84 :750-9.
92. Koller M, Schoch U, Buchamann P; Largiader F; Arthur von Felten; Paul G. Frick. Low molecular weight heparin (KABI 2165) as Thromboprophylaxis in elective visceral surgery. *Thromb Haemost* 1986; 56 (3): 243-6.
93. Koopman M.W, Prandoni P, Piovella F, Ockelford P, Brandjes D, Meer J, Gallus JA, Simonneau G. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7
94. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, Tröster E, Roder JD, Haas S, Fritsche HM, Wolf H. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992; 67 (6): 627-30.
95. Lamy P, Cornuz J, Yersin B. Traitement des thromboses veineuses profondes proximales des membres inferieurs par les heparines de bas poids moleculaire: une revue systematique. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 707-14.
96. Lassen M.R. Clinical trials with low molecular weight heparins in the prevention of postoperative thromboembolic complications a meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 (suppl 3): 284-90.
97. Lassen M.R, Backs S, Borris L.C, Kaltoft-Sorenson M. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in orthopedic surgery: Hip surgery. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (suppl 3): 79-82.
98. Lederle. Heparin prophylaxis for medical patients?. *Ann Intern Med* 1998; 128 (9): 768-70.
99. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305: 913-20.
100. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1994; 39 (5): 501-02.
101. Leizorovicz A. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a Meta- Analysis. *BMJ* 1994; 309 (6950): 299-304.
102. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. *Drugs* 1996; 52 suppl 7: 30-7.
103. Leizorovicz A, Haugh M.C. Low molecular weight heparin for preventing perioperative thrombosis (Protocol). *The Cochrane Library* 2000 issue 3.
104. Lensing A W A. treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995; 155 (6): 601-7.
105. Levine M, Hirsh J, Gent M, Turpie A, Leclerc J, Powes P, Jay R, Neemeh J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. *Ann Intern Med* 1991; 114: 545-51.
106. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie A, Demers C, Kovacs M, Geerts W, Kassis J, Desjardins L, Cusson J, Cruickshank M, Powers P, Brien W, Haley S, Willan A. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 677-81.
107. Levine M. Unfractionated versus low molecular weight heparin for deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 355 (9): 670-1.

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

108. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller HR, Postel M, Samama M, Vandenbroek MD. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303: 543-8.
109. Liezorovicz A, Picolet H et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78: 412-6.
110. Lindmarker P, Holmstrom M, Granquist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of once daily subcutaneous Frafmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72 (2): 186-90.
111. Lockner D. Standard heparin versus niedermolekulares Heparin. *Wien Med Wschr* 1999; 149: 37-8.
112. Lopaciuk S, Meissner J, Filipecki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielki L, Bielawiec M, Glowinski S, Czestochowska E. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish Multicenter Trial. *Thromb Haemost* 1992; 68 (1): 14-8.
113. Luomanmäki K, Grankvist S, Hallert C, Jauro I, Ketola K, Kim HC, Kiviniemi H, Koskivirta H, Sörskog L, Vilkkio P. A multicentre comparison of once daily subcutaneous dalteparin (low molecular weight heparin) and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med* 1996; 240: 85-92.
114. Martineau P. Low molecular weight heparins in the treatment of deep vein thrombosis. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 588-601.
115. Merli G, Spiro T, Olsson CG, Ulrich A et al. Enoxaparina subcutanea una o dos veces al día en comparación con heparina no fraccionada intravenosa para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Ann Intern Med* 2001; 134 (3): 191-203.
116. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet K, Charbonnier B, Sors H. Subcutaneous low molecular weight heparin Fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non-massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74 (6): 1432-5.
117. Mismetti P, Laporte-Asimitsidis S, Leizorovicz A, Decousus H. Héparines et traitement curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique: méta-analyses. *Thérapie* 1997; 52: 47-52.
118. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in Internal Medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-9.
119. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, Granero X, Caja V, Cáceres E, Salvador R, Ruiz J. A prospective double blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 1989; 29 (6): 873-5.
120. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thrombo Haemost* 1994; 71 (1): 7-11.
121. Moreira KECS, Castro AA, Atallah AN. Subcutaneous versus intravenous unfractionated heparin for treatment of deep vein thrombosis/pulmonary embolism (protocol). *The Cochrane Library* 2000 issue 3.
122. Nielsen JD, Landorph A. Laumolekylaert heparin versus unfractionated heparin in the treatment of deep venous thrombosis--a meta-analysis. *Ugeskr Laeger* 1994; 156 (40): 5844-9.
123. Nieuwenhuis K, Albada J, Banga J, Sixma J. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78 (9): 37-2343.
124. Ninet Duroux P, Bachet P, Prandoni P, Ruol A, Barret A, Mericq O, Boneu B, Janvier G, Girard P. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the

- treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65 (3): 251-6.
125. Nurmohamed M, Rosendaal R, Buller H, Dekker E, Hommes D, Van den Broucke J, Briet E. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 349: 152-6.
 126. Nurmohamed M, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte J, Vogel G, Van Rij A, Prentice C, Ten Cate J. A comparative trial of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995; 169: 567-71
 127. Nurmohamed M, Ten Cate H, Ten Cate JW. Low molecular weight heparin(oid)s. *Clinical investigations and Practical Recommendations. Drugs* 1997; 53 (5): 736-51.
 128. Ockelford-Pa, Patterson-J, Johns-AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thromb Haemost* 1989; 62 (4): 1046-9.
 129. Palmer A J, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo- embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27 (2): 75-84.
 130. Palmer A J, Schramm W, Kirchhof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27: 65-74.
 131. Pezzuoli G, Neri G, Settembrini G. Effectiveness and safety of the low molecular weight heparin CY 216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. *Haemostasis* 1990; 20 (suppl 1): 193-204.
 132. Pini M, Tagliaferri A, Manotti C, Lasagni F, Rinaldi E, Dettori A.G. Low molecular weight heparin (alfa LHWH) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol* 1989; 8 (3): 134-9.
 133. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman J, Landais A, Pascariello JC, Weill D, Butel J. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60 (3): 407-10
 134. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Bellaud M, Feret J, Salzard C, Planes M. Once daily dosing of enoxaparin (a low molecular weight heparin) in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Acta Chir Scand supplementum* 1990; 556: 108-15.
 135. Poniewierski M, Barthels M, Kuhn M, Poliwoda H. Effectiveness of low molecular weight heparin (Fragmin) in the prevention of thromboembolism in internal medicine patients. A randomized double-blind study: *Med Klin.* 1988; 83 (7) ; 241-5, 278.
 136. Prandoni P, Vigo M, Cattelan AM, Rulo A. Treatment of deep venous thrombosis by fixed doses of a low molecular weight heparin (CY 216). *Haemostasis* 1990; 20 suppl: 220-3.
 137. Prandoni P. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin uit intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-5.
 138. Rodger M, Bredeson C, Wells P, Beck J, Kearns B, Huebsch LB. Cost-effectiveness of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Can Medical Assoc J* 1998; 159: 931-8.
 139. Ruiz Manzano J, Monreal M. ¿ Heparina convencional o de bajo peso molecular para tratar la enfermedad tromboembólica venosa?. *Med Clin* 1998; 111 (18): 697-9.
 140. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br. J. Surg* 1988; 75: 128-31.
 141. Samama M, Combe-Tamzali S. Prevention of thromboembolic disease in general surgery with enoxaparin. *Br. J. Clin. Pract. Suppl* 1989; 65:9-15.
 142. 141- Samama M, Combe S. Prevention of thromboembolic disease in general surgery with enoxaparin (

Heparinas de bajo peso molecular versus clásicas

- plexane). *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 556: 91-5.
143. Sarasin FP, Bounameaux H. Cost-effectiveness of prophylactic anticoagulation prolonged after hospital discharge following general surgery. *Arch Surg* 1996; 131 (7): 694-7.
144. Scardi S, Mazzone C. La profilassi anticoagulante: dai grandi trial alla pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 178-86.
145. Schmitz Huebner U, Bunte H, Freise G, Reera B, Ruschemeyer C, Scherer R, Schulte H, J van de Loo. Clinical efficacy of low molecular weight heparin in postoperative thrombosis prophylaxis. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 349-353
146. Schraibman IG, Milne AA. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis: home versus in-patient treatment. (protocol). *The Cochrane Library* 2000, issue 3.
147. Simonneau et al . Comparación des diferentes methods de prevention des thromboses veineuses en orthopedie. Comparison of venous preventive methods of venous thrombosis in orthopaedics. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11: 354-62.
148. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchón B, Ninet J, Sie P, Silsiguen M, Combe S. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Inter Med* 1993; 153: 1541-6.
149. Simonneau G, Sors H, Charbonier B, Beau B. Once daily low molecular weight heparin (tinzaparin) versus unfractionated heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Haemostasis* 1996; 26(suppl 3): 006 abstract)
150. Simonneau G. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337 (10) 663-9.
151. Siragusa S. Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-Analysis. *Am J Med* 1996; 100 (3): 269-77.
152. Skoutakis V.A. Danaparoid in the prevention of thromboembolic complications. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 876-87.
153. Ten Cate JW, Koopman M, Prins M, Büller H. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; 74 (1): 197-203.
154. Thery C, Simonneau G, Meyer G, Helenon O, Bridey F, Armagnac C, Azamar P, Coquart JP. Randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85 (4): 1380-9.
155. Thomas Imperiale, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *Jama* 1994; 271 (22): 1780-5.
156. Toulemonde-F. Strategy for the development of the low molecular weight heparin fraction CY 216 in the prevention of postoperative deep vein thromboses in general surgery. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15 (4): 395-400.
157. Toulemonde F. Post-operative pulmonary embolism and meta-analysis. *Thromb Res* 1992; 67 (2): 275-6.
158. Turkstra F. The treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997; 78 (1): 489-96.
159. Turpie A.G.G, Levine M.N, Hirsh J, Carter C.J. A randomised controlled trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315 (15): 925-9.
160. Turpie A.G.G., Low-molecular-weight heparin: From the Bench to the orthopedic patient. *Orthopedics* February 1997 supplement: 10-13.
161. Uresandi F. Utilidad de las heparinas de bajo peso molecular en la enfermedad tromboembólica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31 (2): 47-8.
162. Van den Belt A.G.M, Bossuyt P.M.M, Prins H, Gallus A.S, Büller H.R. Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis. An economic evaluation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 259-63.

163. Van den Belt A.G.M, Prins M.H, Lensing A.W.A, Castro A.A, Clark O.A.C, Atallah A.N, Burihan E. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism 1999; *The Cochrane Library* 2000 issue 1.
164. Van Gorp, Brandjes D, Ten Cate J.W. Rational Antithrombotic Therapy and prophylaxis in elderly, immobile patients. *Drugs Aging* 1998; 13 (2): 145-57.
165. Verardi S, Casciani U, Nicora E, Forzano F, Origone A, Valle I, Catania G, Salanitri G, Salcuni P, Azzarone M, Carbone G, Gruttadauria G. A multicentre study on LMW heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. *Int Angiol* 1988; 7 suppl 3: 19-27.
166. Verhaeghe R. Comparison of Enoxaparin versus unfractionated heparin in general surgery. *Eur J Surg* 1994; suppl 571: 35.
167. Vogel G. Efficacy and safety of a low molecular weight heparin (LMW heparin sandoz) in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1987; 58 suppl: 120.
168. Voth D, Schwarz M, Hahn K, Dei-Anang K, Butmeh S. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a prospective double blind comparison of two prophylactic regimen. *Neurosurg Rev* 1992; 15: 289-94.
169. Wade W.E., Chisholm M.A. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: cost analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (1): 101-6.
170. Warkentin T, Levine M, Hirsh J, Horsewood P, Roberts R et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332 (20): 1330-5.
171. Wille-Jorgensen P, Rasmussen M.S., Andersen B.R. Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *The Cochrane Library* 2000 issue 3.
172. Williams H.R., Macdonald D.A. Audit of thromboembolic prophylaxis in hip and knee surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79: 55-7.
173. Wolf H, Enke A, Haas S, Welzel D. Comparison of the efficacy and safety of Sandoz low molecular weight heparin and unfractionated heparin: Interim analysis of a multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 (4): 343-6.
174. Young E, Hirsh J, Weitz J.I. The effect of Heparin-Binding proteins on the antithrombin activity of unfractionated and low molecular weight heparin in plasma. *Heparins: Clinical Trials* 1995; 973-82.

8. *Anexos*

8. ANEXOS

ANEXO 1

PLANTILLA CASPe PARA ARTICULOS SOBRE TRATAMIENTO

A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas "de eliminación"	
1 ¿Se orienta el ensayo sobre una pregunta claramente definida?	SI <input type="checkbox"/>
<i>PISTA: Una pregunta debe definirse en términos de:</i>	NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/>
<i>la población de estudio</i>	NO <input type="checkbox"/>
<i>la intervención realizada</i>	
<i>los resultados ("outcomes") considerados</i>	
2 ¿Se realizó la asignación de los pacientes a los tratamientos de manera aleatoria?	SI <input type="checkbox"/>
<i>PISTAS:</i>	NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/>
<i>Es importante también que se mantuviera oculta la secuencia de aleatorización.</i>	NO <input type="checkbox"/>
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI <input type="checkbox"/>
<i>PISTAS:</i>	NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/>
<i>¿se realizó un control evolutivo completo?</i>	NO <input type="checkbox"/>
<i>¿se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados (análisis por "intención de tratar")?</i>	
¿Merece la pena continuar?	
Preguntas detalladas	
4 ¿Se ha mantenido un diseño "ciego" respecto al tratamiento, tanto de los pacientes, clínicos y personal del estudio?	SI <input type="checkbox"/>
	NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/>
	NO <input type="checkbox"/>
5 ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?	SI <input type="checkbox"/>
<i>PISTAS:</i>	NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/>
<i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	NO <input type="checkbox"/>
<i>No importa la significación estadística sino la magnitud de las diferencias.</i>	
6 Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?	SI <input type="checkbox"/>
	NO SE PUEDE SABER <input type="checkbox"/>
	NO <input type="checkbox"/>
B: ¿Cuáles son los resultados?	
7 ¿Cuál es la magnitud del efecto?	
<i>PISTA: ¿Cómo están expresados los resultados?</i>	
<i>para variables binarias puede ser: NNT, RRR, RR, OR, etc.</i>	
<i>para continuas: diferencia de medias, etc.</i>	
<i>Si había alguna diferencia entre los grupos, ¿se corrigió mediante análisis multivariante ?</i>	
8 ¿Cuán precisos son los resultados?	
<i>PISTA:</i>	
<i>Busca o calcula los intervalos de confianza</i>	

C: ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

9 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

PISTA: Considera si

los pacientes del ensayo pueden ser suficientemente diferentes de los de tú Area

tu medio parece ser muy diferente al del estudio

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

10 ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?

En caso negativo ¿en qué afecta a la decisión a tomar?

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

11 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

Aunque no esté planteado en el artículo, ¿qué opinas?

SI

NO

ANEXO 2

PLANTILLA CASPe PARA ARTICULOS SOBRE REVISIONES

A: ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas "de eliminación"

1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?

PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:

la población de estudio

la intervención realizada

los resultados ("outcomes") considerados

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?

PISTA: El mejor "tipo de estudios" es la que:

se dirige a la pregunta objeto de la revisión

tiene un diseño apropiado para la pregunta

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

Merece la pena continuar?

Preguntas detalladas

3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?

PISTA: Busca:

¿qué bases de datos bibliográficas se han usado?

¿seguimiento de las referencias?

¿contacto personal con expertos?

¿búsqueda también de estudios no publicados?

¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?

PISTA:

Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han

identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios

("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

5 Si se han "combinado" los resultados de la revisión, ¿era razonable hacer eso?

PISTA: Considera si

los resultados de los estudios eran similares entre sí

los resultados de todos los estudios incluidos están claramente

presentados

están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados

SI

NO SE PUEDE SABER

NO

B: ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

si tienes claro los resultados últimos de la revisión

¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado)

¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.)

7 ¿Cuán precisos son los resultados?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza

C: ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

PISTA: Considera si

*los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu Área
tu medio parece ser muy diferente al del estudio*

SI
NO SE PUEDE SABER
NO

9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

SI
NO SE PUEDE SABER
NO

10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

Aunque no esté planteado en la revisión, ¿qué opinas?

SI
NO

ANEXO 3:

ESCALA DE CALIDAD DE JADAD.

Escala de 0 a 5. De manera que a más puntuación mayor calidad metodológica del ensayo clínico. Pobre calidad es menor de 3.

- 1.- ¿ Fue el estudio descrito como randomizado?
- 2.- ¿ Fue el estudio descrito como doble ciego?
- 3.- ¿ Había descripción de retiradas y abandonos? (número en cada grupo y razones deben de estar recogidas

Da 1 punto por cada si ó 0 por cada no.

Da 1 punto adicional si la randomización y la manera de cegar fueron apropiadas.

Resta 1 punto si la randomización o la manera de cegar fueron inapropiadas.

ANEXO 4:

EVALUACION CRITICA DE ARTICULO ECONOMICO PUBLICADO

- 1.- ¿ Hay una pregunta expresada y definida de forma adecuada?
- 2.- ¿ Se proporciona una descripción exhaustiva de las alternativas?
- 3.- ¿ Hay pruebas de que se ha demostrado la efectividad de los programas?
- 4.- ¿ Están identificados claramente todos los costes y beneficios relevantes de cada una de las alternativas?
- 5.- ¿ Se han medido exactamente los costes y los beneficios en unidades apropiadas?
- 6.- ¿ Es aceptable la valoración de costes y de beneficios?
- 7.- ¿ Se ajustaron los costes y beneficios respecto a la distribución temporal?
- 8.- ¿ Se realizó un análisis marginal de los costes y beneficios de las alternativas?
- 9.- ¿ Se realizó un análisis de sensibilidad?
- 10.- ¿ Incluye la presentación y la discusión del estudio todos los elementos de interés para los usuarios?

ANEXO 5

CUESTIONARIO SOBRE TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA

1-) ¿Que especialidad/es trata/n en tu hospital la trombosis venosa?

Hematología
Medicina Interna
Cirugía vascular
Cirugía general
Otras: ¿Quién?

2-) ¿Existe en tu servicio un protocolo a seguir para el tratamiento de la trombosis venosa?

NO: Se trata con fármaco, dosis y duración variable según criterio propio de cada médico.

SI: Fármaco:	Dosis/día	Duración
Clexane		
Fraxiparina		
Heparina iv		
Heparina sc		
Heparina iv + sc		
Otro (nombre)		

3-) Si existe protocolo, ¿se cumple este protocolo en todos los casos?

NO: Especifica en que casos no se cumple
SI

4-) ¿En que día de ingreso se inicia la anticoagulación oral?

CUESTIONARIO SOBRE TRATAMIENTO DEL EMBOLISMO PULMONAR

1-) ¿Que especialidad/es trata/n en tu hospital el tromboembolismo pulmonar?

Neumología
Medicina Interna
Hematología
Otros: ¿Quien?

2-) ¿Existe en tu servicio un protocolo a seguir para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar?

NO: Se trata con fármaco, dosis y duración según criterio propio de cada médico.

SI: Fármaco:	Dosis/día	Duración
Clexane		
Fraxiparina		
Heparina iv		
Heparina sc		
Heparina iv + sc		
Otro (nombre)		

3-) ¿Se cumple este protocolo en todos los casos?

NO: Especifica en que casos no se cumple.
SI

4-) ¿En que día de ingreso se inicia la anticoagulación oral?

CUESTIONARIO SOBRE PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

1-) ¿Existe en tu servicio un protocolo a seguir sobre profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar)?

NO
SI

2-) ¿En caso de existir protocolo se cumple en todos los casos?

NO: Especifica en que casos no se cumple
SI

Consideramos factores de riesgo para trombosis venosa profunda el encamamiento, inmovilización, tratamiento con anticonceptivos orales, edad, TEP previo, insuficiencia cardiaca, neoplasia, enfermedades hematológicas, trombofilia entre otros.

3-) ¿En pacientes **con** factores de riesgo que ingresan por patología médica se realiza profilaxis de trombosis venosa profunda?

NO
SI: Especifica fármaco, dosis, vía y duración

4-) ¿En pacientes **sin** factores de riesgo que ingresan por patología médica se realiza profilaxis de trombosis venosa profunda?

NO
SI: Especifica fármaco, dosis, vía y duración

5-) En pacientes con factores de riesgo, ¿se hace profilaxis de trombosis venosa profunda ante?

Cirugía:

Trauma y ortopedia

NO
SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Abdominal

NO
SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Torácica

NO
SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Urológica

NO
SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Ginecológica

NO
SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Neurocirugía

NO
SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Osteba 02-08

ORL

NO

SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Maxilofacial

NO

SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Oftalmología

NO

SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración

Plástica

NO

SI: Fármaco, dosis, vía, momento de inicio y duración.