

Trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular en trauma craneoencefálico severo: una revisión sistemática

Mario F. Quesada², Miguel A. Duran¹, Edgard F. Laiseca¹, Tania A. Díaz¹, William A. Flórez¹

¹Universidad Surcolombiana, departamento de ciencias clínicas. ²Fundación Universitaria Navarra.

RESUMEN

Objetivo: Revisar sistemáticamente la evidencia de la trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular en trauma craneoencefálico severo.

Criterios de inclusión: Ensayos clínicos aleatorizados que incluyan: pacientes mayores de 15 años, que hayan sufrido un traumatismo craneal grave (Glasgow < 8), que comparen el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con grupo control (otras medidas farmacológicas y mecánicas o la no profilaxis), que evalúe mortalidad a 6 meses, riesgo de sangrado y de eventos tromboticos.

Métodos: Se buscó en las siguientes bases de datos MEDLINE, the Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); PubMed, HINARI, EMBASE; Cochrane Injuries group y lista de referencia de los artículos.

Resultados: En el grupo de HBPM y el control no hubo diferencia significativa en el pronóstico de mortalidad (RR [Riesgo Relativo] 0,88, 95% CI 0.34 to 2.26). No aumentó el riesgo de sangrados. No hubo diferencias relacionadas con el riesgo tromboembólico comparado con el grupo control.

Conclusiones: En pacientes con trauma craneoencefálico severo la trombopprofilaxis con HBPM fue similar con otros métodos de profilaxis antitrombótica. Faltan estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la profilaxis antitrombótica con HBPM

Palabras Claves:

ABSTRACT

Objective: To systematically review the evidence of thromboprophylaxis with Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in severe traumatic brain injury.

Study eligibility criteria: Randomized clinical Trials with Patients older than 15 years, had a severe traumatic brain injury (Glasgow coma scale < 8), that compared the use of LMWH with control group (no prophylaxis and other pharmacologic and/or mechanical methods, that presented an estimate of mortality/disability prognosis 6 months after injury, risk of bleeding and thromboembolic events (PE, DVT).

Methods: Searched MEDLINE, the Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); PubMed, HINARI, EMBASE; Cochrane Injuries group and the reference lists of articles.

Results: In the LMWH and control groups there was no difference in the prognosis of mortality (RR [Relative Risk] 0,88, 95% CI 0.34 to 2.26). Don't rise the risk of bleeding. There was no difference in the risk from thromboembolic events compared to the control group.

Conclusions: In patients with severe traumatic brain injury, the use of LMWH is similarly with other thromboprophylactics methods. There aren't studies that demonstrate the efficacy and safety of antithrombotic prophylaxis with LMWH.

Key Words:

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con traumatismo craneal severo tienen un aumento significativo en el riesgo de desarrollar trombo-sis venosa profunda (TVP), y la trombo profilaxis ha sido efectiva en esta población para la reducción de las tasas, tanto de morbilidad como mortalidad, y en el desarrollo de un eventual trombo embolismo pulmonar (TEP).¹⁻³ Estos, aún los más pequeños, están asociados a lesiones hipóxicas que claramente se refleja en un incremento en la mortalidad en pacientes con TCE severo.^{4,5} Sin embargo, estos pacientes han aumentado el riesgo de aparición de sangrados nuevos o de una expansión de un sangrado intracraneal previamente existente secundario al trauma craneoencefálico.^{6,7}

Se han propuesto diversas formas de prevenir eventos tromboticos, se han usado métodos mecánicos como por

ej.: las compresiones neumáticas intermitentes,⁸ filtros de vena cava⁹ y farmacológicas como las heparinas de bajo molecular, heparinas no fraccionadas, heparinoides y antiagregantes.¹⁰ En la literatura universal se ha reportado aumento del sangrado intracerebral con la profilaxis con estos medicamentos.¹¹⁻¹³ Por este motivo surge la necesidad de determinar si en los pacientes con TCE severo la trombo profilaxis con heparina de bajo peso molecular en comparación con la heparina no fraccionada y los métodos mecánicos, tienen real impacto sobre la mortalidad, aparición de TEP y en las complicaciones hemorrágicas.

MÉTODOS

El esquema que se siguió fue de acuerdo a las recomendaciones de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (ver en <http://www.prisma-statement.org/>) para la presentación de revisiones sistemáticas y metaanálisis, se basó también en las recomendaciones del manual Cochrane de revisiones sistemáticas y meta análisis.

William A. Flórez

william-florez@hotmail.com

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: Registro Especializado Cochrane Injuries Group (búsqueda 30 mayo 2013); Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados 2009 (The Cochrane Library); MEDLINE (Ovid) 1950 a Julio (semana 3) 2013; EMBASE (Ovid) 1980 (semana 17) octubre de 2013; Pub-Med [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez] (búsqueda 29 de abril de 2013), de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes mayores de 15 años con trauma craneoencefálico severo (Glasgow <8) en donde se compare la profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular y profilaxis mecánica o con heparina no fraccionada, en cuanto a mortalidad y desarrollo de TEP y complicaciones hemorrágicas. La búsqueda se construyó usando explorada en términos y descriptores de Medical Subject Heading (MeSH) todos combinados con operadores booleanos.

Criterios de búsqueda

En forma separada, se tamizaron los artículos utilizando los siguientes criterios de inclusión: 1) pacientes mayores de 15 años de edad; 2) Trauma craneoencefálico severo (escala de Glasgow ≤ 8); 3) heparina de bajo peso molecular, medios mecánicos (filtro de vena cava, compresiones neumáticas intermitentes), heparinas no fraccionadas; 4) presenten con un intervalo de confianza del 95% evaluando mortalidad, desarrollo de tromboembolismo pulmonar y sangrados. La evaluación de riesgo de sesgo se realizó en conformidad con el manual Cochrane de revisiones sistemáticas y meta análisis capítulo 10¹⁴ (anexo 1).

Extracción y manejo de datos

De forma independiente y por parejas (WF, MQ) (MAD, EFL) se extrajeron los siguientes datos: mortalidad, incidencia de TEP y TVP, prueba de diagnóstico utilizada aparición de cualquier sangrado. Se contactaron a los autores por datos faltantes. Los desacuerdos se resolvieron a través de consenso.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificaron 2858, se eliminaron los duplicados, de estas, 38 se consideraron potencialmente elegibles sobre la base de título o el resumen, o ambos, y se obtuvieron los textos completos. Después de una revisión del texto completo, 16 ensayos se consideraron elegibles y solo uno reunió los criterios de inclusión para la revisión (graf. 1 y anexo 1).

Kurtoglou 2004,¹⁵ presentó riesgo no claro de sesgo en cuanto a la generación de secuencia y tampoco está claro si tiene o no riesgo de sesgo en reporte selectivo (graf. 2).

Un ensayo clínico aleatorizado en 60 pacientes compa-

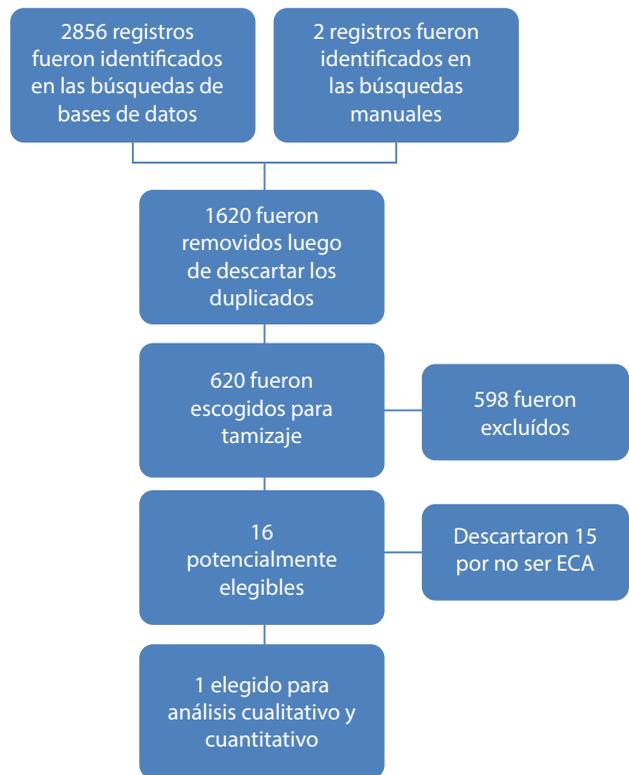


Gráfico 1: Diagrama de flujo, que nos muestra el proceso de escogencia y elección de los artículos para la revisión.

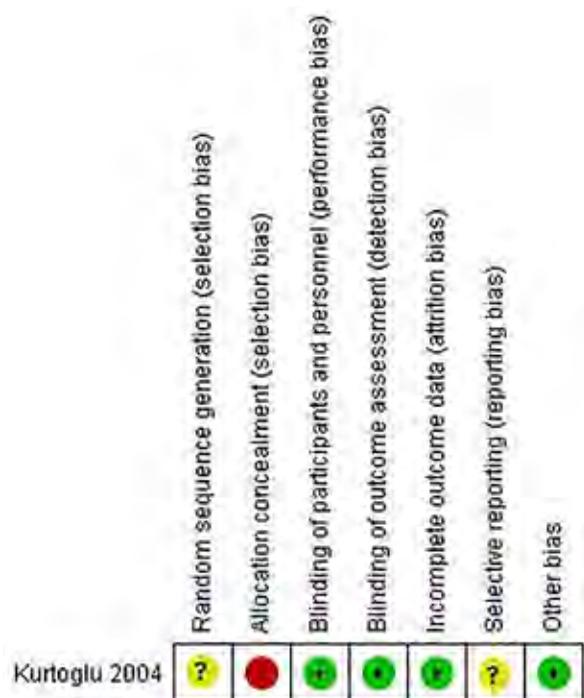


Gráfico 2: Evaluación de riesgo de sesgo.

raron la profilaxis farmacológica con la profilaxis mecánica. No hubo diferencia estadística significativa para la reducción del riesgo de morir (RR 0,88, IC del 95%: 0,34 a 2,26 p= 0,78) (tabla 1). La profilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular no evidencia mayor efi-

TABLA 1: COMPARACIÓN: USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (LMWH) VS. NO PROFILAXIS (NO LMWH). DESENLACE: MORTALIDAD

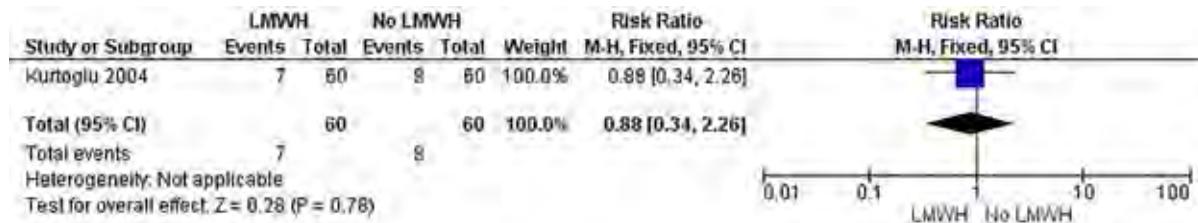


TABLA 2: COMPARACIÓN: USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (LMWH) VS. NO PROFILAXIS (NO LMWH). DESENLACE: TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

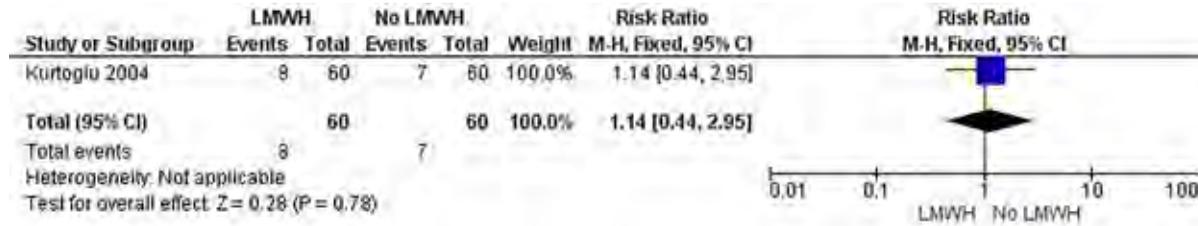


TABLA 3: COMPARACIÓN: USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (LMWH) VS. NO PROFILAXIS (NO LMWH). DESENLACE: TROMBOEMBOLINO PULMONAR (TEP)

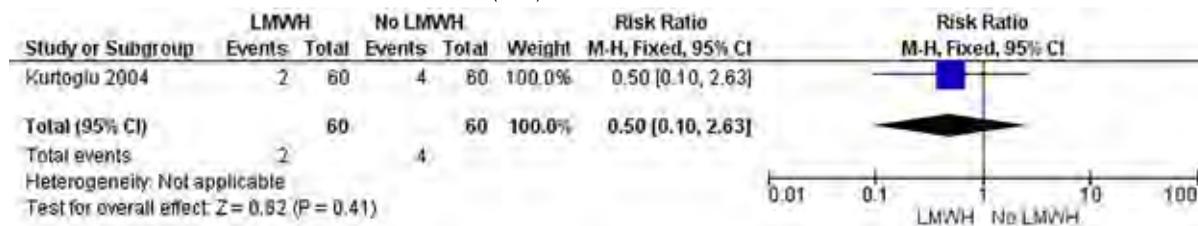
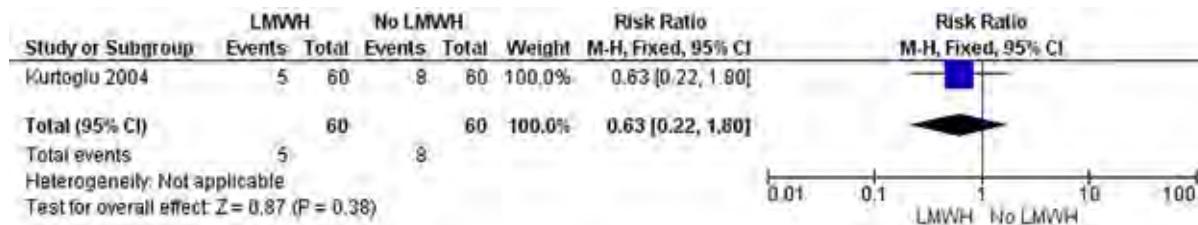


TABLA 4: COMPARACIÓN: USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (LMWH) VS. NO PROFILAXIS (NO LMWH). DESENLACE: HEMORRAGIAS



cacia en la reducción del riesgo a sufrir TVP (RR 1,14, IC 95% 0,44 a 2,95) (tabla 2) y no presentó una eficacia mayor que la profilaxis mecánica reduciendo el riesgo de padecer TEP (RR 0,5, IC del 95%: 0,1 a 2,63 p=0,78) (tabla 3). La profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular no aumentó el riesgo de sangrado frente a la profilaxis mecánica (RR 4,97 IC 95% 0,9 a 27,30) con una significancia estadística baja (P=0,38) (tabla 4).

DISCUSIÓN

En la literatura biomédica se encontraron resultados contradictorios respecto al efecto de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular. La mayoría de estos estudios se inclinan a afirmar y aconsejarla utilización de esta pro-

filaxis. En 3 estudios observacionales se demuestra que si es efectivo el uso de este tipo de medicamentos¹⁶⁻¹⁸ y otros tres que parecen desaprobársela.^{19,21} Sin embargo, estos estudios no consiguen demostrar su efecto preventivo por su carácter de descriptivos, ya que tienen evidencia de fuerza y calidad baja.

Una revisión sistemática⁸ nos muestra que las heparinas de bajo peso molecular reducen significativamente la incidencia de TVP. Nuestra revisión nos indica que no hubo diferencias entre ambos grupos para este desenlace. Al contrario con lo que sucede con el TEP, que en nuestra revisión si revela una disminución significativa. Cabe resaltar que el trabajo de Barrera et al.⁸ fue realizado en pacientes con trauma mayor mientras que la nuestra fue hecha solo con pacientes que tenían trauma craneoencefálico severo (aunque, ellos lo

incluían en su revisión porque es un trauma mayor), es decir, esta revisión incluía tipos de trauma diferentes al traumatismo craneoencefálico, como trauma de tórax, fractura de fémur, trauma abdominal, entre otros.

LIMITACIONES

No se encontraron estudios que nos permita comparar el tratamiento trombotoproláctico con heparinas de bajo peso molecular vs. placebo. No se encontraron estudios que comparen las distintas medidas farmacológicas (heparinas de bajo peso molecular y heparina no fraccionada). Hay pocos Ensayos clínicos aleatorizados que nos respondan nuestra pregunta.

ANEXO 1 - ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Cochrane injuries group's

- #1 MeSH descriptor Craniocerebral Trauma explode all trees
- #2 MeSH descriptor Cerebrovascular Trauma explode all trees
- #3 MeSH descriptor Brain Edema explode all trees
- #4 (brain or cerebral or intracranial) next (oedema or edema or swell*)
- #5 MeSH descriptor Glasgow Coma Scale explode all trees
- #6 MeSH descriptor Glasgow Outcome Scale explode all trees
- #7 MeSH descriptor Unconsciousness explode all trees
- #8 glasgow next (coma or outcome) next (score or scale)
- #9 (Unconscious* or coma* or concuss* or 'persistent vegetative state') near5 (injur* or trauma* or damage* or wound* or fracture*)
2. (thrombus* or thrombotic* or thrombotic* or thromboemboli* or thrombos* or thromboph*) or ((deep* and (vein* or ven*) and (thromb* or embol*)) or ((pulmonary or lung*) and (thromb* or embol*)) or (DVT or PE or VTE)
3. 1 and 2
4. Thromboprophylaxis or prophylactic* or prophylaxis or Heparin* or Anticoagulant* or Warfarin or Coumadin* or apo-warfarin or gen-warfarin or warfant or Coumadin or aldocumar or tedicumar or Antiplatelet* or anticoagulant* or Aspirin* or "acetylsalicylic acid" or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal or Pentassacharide* or fondaparinux or Heparin* or "vena cava filter" or "umbrella filter" anti-platelet*
5. 3 and 4

Cochrane central register of controlled trials

- #1 MeSH descriptor Craniocerebral Trauma explode all trees
- #2 MeSH descriptor Cerebrovascular Trauma explode all trees
- #3 MeSH descriptor Brain Edema explode all trees
- #4 (brain or cerebral or intracranial) next (oedema or edema or swell*)
- #5 MeSH descriptor Glasgow Coma Scale explode all trees
- #6 MeSH descriptor Glasgow Outcome Scale explode all trees

CONCLUSIONES

La fuerza y calidad de los estudios incluidos en esta revisión fue moderada (anexo 2), teniendo en cuenta la información existente de otras condiciones relacionadas, como la cirugía.

Creemos que se debe recomendar el uso de trombotoproláxis para prevenir complicaciones tromboembólicas como el tromboembolismo pulmonar en pacientes con trauma craneoencefálico severo, pero todavía no se ha establecido con que métodos ya que no hay significancia estadística que nos permita establecer una recomendación fuerte.

Hacen falta más estudios que soporten esta evidencia. Se considera que el beneficio del uso de la heparina de bajo peso molecular, se sobrepone al riesgo causado por los efectos adversos del uso de esta.

#7 MeSH descriptor Unconsciousness explode all trees
 #8 glasgow next (coma or outcome) next (score or scale)
 #9 (Unconscious* or coma* or concuss* or 'persistent vegetative state') near5 (injur* or trauma* or damag* or wound* or fracture*)
 #10 "Rancho Los Amigos Scale"
 #11 (head or crani* or cerebr* or capitis or brain* or forebrain* or skull* or hemispher* or intra-cran* or inter-cran*) near3 (injur* or trauma* or damag* or wound* or fracture* or contusion*)
 #12 Diffuse next axonal next injur*
 #13 (head or crani* or cerebr* or brain* or intra-cran* or inter-cran*) near3 (haematoma* or hematoma* or haemorrhag* or hemorrhag* or bleed* or pressure)
 #14 MeSH descriptor Coma explode all trees
 #15 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
 #16 MeSH descriptor Venous Thromboembolism explode all trees
 #17 MeSH descriptor Venous Thrombosis explode all trees
 #18 MeSH descriptor Pulmonary Embolism explode all trees
 #19 MeSH descriptor Thrombophlebitis explode all trees
 #20 (thrombus* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or thromboph*)
 #21 ((deep*) near3 (vein* or ven*)) near5 (thromb* or embol*)
 #22 (pulmonary or lung*) near3 (thromb* or embol*)
 #23 DVT or PE or VTE
 #24 (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR 20 OR #21 OR #7 OR #22)
 #23 thromboprophylaxis or prophylactic* or prophylaxis
 #24 MeSH descriptor Heparin explode all trees
 #25 MeSH descriptor Heparin, Low-Molecular-Weight explode all trees
 #26 MeSH descriptor Heparinoids explode all trees
 #27 MeSH descriptor Stockings, Compression explode all trees
 #28 MeSH descriptor Intermittent Pneumatic Compression Devices explode all trees
 #29 MeSH descriptor Stockings, Compression explode all trees
 #30 MeSH descriptor Anticoagulants explode all trees
 #31 MeSH descriptor Warfarin explode all trees
 #32 MeSH descriptor Platelet Aggregation Inhibitors explode all trees
 #33 MeSH descriptor Aspirin explode all trees
 #34 Heparin*
 #35 ((compression or impulse or pneumatic or elastic*) near3 (device* or stocking* or hose* or dressing* or bandage*))
 #36 (Anticoagulant* or Warfarin or Coumadin* or apo-warfarin or gen-warfarin or warfant or Coumadin or aldocumar or tedicumar)
 #37 Antiplatelet* or (platelet* near3 aggregation near3 inhibit*)
 #38 (blood or platelet*) near3 (antagonist* or antiaggrega*)
 #39 Aspirin* or acetylsalicylic acid or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal
 # 40 descriptor Vena Cava Filters explode all trees
 #41 (vena near3 cava near3 filter*) or (umbrella near3 filter*)
 #42 Pentassacharide* or fondaparinux
 #43 (#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44)
 #44 (#33 AND #45)
 #45 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15)
 #46 (#44 AND #45).

Pubmed

#1 Craniocerebral Trauma [mh] OR Brain Edema [mh] OR Glasgow Coma Scale [mh] OR Glasgow Outcome Scale [mh] OR Unconsciousness [mh] OR Cerebrovascular Trauma [mh] OR ((head or cranial or cerebral or brain* or intra-cranial or inter-cranial) AND (haematoma* or hematoma* or haemorrhag* or hemorrhage* or bleed* or pressure)) OR (Glasgow AND scale) OR (“diffuse axonal injury” OR “diffuse axonal injuries”) or (“persistent vegetative state”) OR ((unconscious* OR coma* OR concuss*) AND (injury* OR injuries OR trauma OR damage OR damaged OR wound* OR fracture* OR contusion* OR haematoma* OR hematoma* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR bleed* OR pressure))

#2 thrombus* OR thrombotic* OR thrombotic* OR thromboemboli* OR thrombos* OR thromboph*

#3 DVT OR PE OR VTE

#4 deep* AND (vein* OR venous) AND (thrombos OR thromboe* OR emboli*)

#5 #2 OR #3 OR #4

#6 (Thromboprophylaxis OR prophylactic* OR prophylaxis OR Heparin* OR Anticoagulant* OR Warfarin OR Coumadin* OR apowarfarin OR gen-warfarin OR warfant OR Coumadin OR aldocumar OR tedicumar OR Antiplatelet* OR Aspirin* OR acetylsalicylic acid OR acylpyrin OR aloxiprimum OR colfarit OR dispril OR easprin OR ecotrin OR endosprin OR magneacyl OR micristin OR polopirin OR polopiryne OR solprin OR solupsan OR zorprin OR acetysal OR Pentassacharide* OR fondaparinux

#7 platelet* AND aggregation AND inhibitor*

#8 (blood or platelet*) AND (antagonist* or antiaggrega*)

#9 (compression OR impulse OR pneumatic OR elastic*) AND (device* OR stocking* OR hose* OR dressing* OR bandage*)

#10 (vena AND cava AND filter*) OR (umbrella AND filter*)

#11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 #1 AND #5 AND #11

#13 ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR (randomized OR randomised OR randomly OR placebo[tiab]) OR (trial[ti]) OR (“Clinical Trials as Topic”[MeSH Major Topic])) NOT (“Animals”[Mesh]) NOT (“Humans”[Mesh]) AND “Animals”[Mesh])

#14 #12 AND #13

Medline

1. .exp Craniocerebral Trauma/
2. .exp Cerebrovascular Trauma/
3. ((head or crani* or cerebr* or capitis or brain* or forebrain* or skull* or hemispher* or intra-cran* or inter-cran*) adj5 (injur* or trauma* or damag* or wound* or fracture* or contusion*)).ab,ti.
4. ((head or crani* or cerebr* or brain* or intra-cran* or inter-cran*) adj5 (haematoma* or hematoma* or haemorrhag* or hemorrhag* or bleed* or pressure)).ti,ab.
5. 1 OR 2 OR 3 OR 4
6. Exp Venous Thromboembolism/
7. Exp Venous Thrombosis/
8. Exp Pulmonary embolism
9. exp Thrombophlebitis/
10. (thrombus* or thrombotic* or thrombotic* or thromboemboli* or thrombos* or thromboph*).ab,ti.
11. (deep* adj3 (vein* or ven*) adj5 (thromb* or embol*)).ab,ti.
12. ((pulmonary or lung*) adj3 (thromb* or embol*)).ab,ti.
13. (DVT or PE or VTE).ab,ti.
14. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15. (thromboprophylaxis or prophylactic* or prophylaxis).ab,ti.

16. exp Heparin/
17. exp Heparin, Low-Molecular-Weight/
18. exp Heparinoids/
19. exp Stockings, Compression/
20. exp Intermittent Pneumatic Compression Devices/
21. exp Stockings, Compression/
22. exp Anticoagulants/
23. exp Warfarin/
24. exp Platelet Aggregation Inhibitors/
25. exp Aspirin/
26. Heparin*.ab,ti.
27. ((compression or impulse or pneumatic or elastic*) adj3 (device* or stocking* or hose* or dressing* or bandage*)).ab,ti.
28. (Anticoagulant* or Warfarin or Coumadin* or apo-warfarin or gen-warfarin or warfant or Coumadin or aldocumar or tedicumar).ab,ti.
29. (Antiplatelet* or (platelet* adj3 aggregation adj3 inhibit*) or ((blood or platelet*) adj3 (antagonist* or antiagrega*))).ab,ti.
30. (Aspirin* or acetylsalicylic acid or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal).ab,ti.
31. exp Vena Cava Filters/
32. ((vena adj3 cava adj3 filter*) or (umbrella adj3 filter*)).ab,ti.
33. (Pentassacharide* or fondaparinux).ab,ti.
34. or/15-33
35. randomi?ed.ab,ti.
36. randomized controlled trial.pt.
37. controlled clinical trial.pt.
38. placebo.ab.
39. clinical trials as topic.sh.
40. randomly.ab.
41. trial.ti.
42. 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41
43. (animals not (humans and animals)).sh.
44. 42 not 43
45. 5 and 14 and 36 and 44

Embase

1. exp Craniocerebral Trauma/
2. exp Cerebrovascular Trauma/
3. ((head or crani* or cerebr* or capitis or brain* or forebrain* or skull* or hemispher* or intra-cran* or inter-cran*) adj5 (injur* or trauma* or damag* or wound* or fracture* or contusion*)).ab,ti.
4. ((head or crani* or cerebr* or brain* or intra-cran* or inter-cran*) adj5 (haematoma* or hematoma* or haemorrhag* or hemorrhag* or bleed* or pressure)).ti,ab.
5. OR 2 OR 3 OR 4

6. exp Vein Thrombosis/
7. exp Lung Embolism/
8. exp venous thromboembolism/
9. exp deep vein thrombosis/
10. exp Thrombophlebitis/
11. (thrombus* or thrombotic* or thrombolic* or thromboemboli* or thrombos* or thromboph*).ab,ti.
12. (deep* adj3 (vein* or ven*) adj5 (thromb* or embol*)).ab,ti.
13. (deep* adj3 (vein* or ven*) adj5 (thromb* or embol*)).ab,ti.
14. ((pulmonary or lung*) adj3 (thromb* or embol*)).ab,ti.
15. (DVT or PE or VTE).ab,ti.
16. or/6-15
17. (thromboprophylaxis or prophylactic* or prophylaxis).ab,ti.
18. exp Heparin/
19. exp Low Molecular Weight Heparin/
20. exp Heparinoid/
21. exp compression garment/
22. exp Compression Bandage/
23. exp intermittent pneumatic compression device/
24. exp Vena Cava Filter/
25. exp Anticoagulant Agent/
26. exp Coumarin Anticoagulant/
27. exp Antithrombotic Agent/
28. exp Acetylsalicylic Acid/
29. Heparin*.ab,ti.
30. (Anticoagulant* or Warfarin or Coumadin* or apo-warfarin or gen-warfarin or warfant or Coumadin or aldocumar or tedicumar).ab,ti.
31. (Antiplatelet* or (platelet* adj3 aggregation adj3 inhibit*) or ((blood or platelet*) adj3 (antagonist* or antiaggrega*))).ab,ti.
32. (Aspirin* or acetylsalicylic acid or acylpyrin or aloxiprimum or colfarit or dispril or easprin or ecotrin or endosprin or magnecyl or micristin or polopirin or polopiryna or solprin or solupsan or zorprin or acetysal).ab,ti.
33. ((vena adj3 cava adj3 filter*) or (umbrella adj3 filter*)).ab,ti.
34. (Pentassacharide* or fondaparinux).ab,ti.
35. ((compression or impulse or pneumatic or elastic*) adj3 (device* or stocking* or hose* or dressing* or bandage*)).ab,ti.
36. 36.or/17-35
37. exp Randomized Controlled Trial/
38. exp controlled clinical trial/
39. randomi?ed.ab,ti.
40. placebo.ab.
41. *Clinical Trial/
42. randomly.ab.
43. trial.ti.

44. 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
 45. exp animal/ not (exp human/ and exp animal/)
 46. exp animal/ not (exp human/ and exp animal/)
 47. 44 not 45
 48. 36 and 5 and 46 and 16

Estudios Incluidos

Dudley 2010

Método	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	<p>475 participantes randomizados (11 para tratamientos mecánico / 6 hombres y 5 mujeres; 167 sin tratamiento/ 97 hombres y 70 mujeres; 10 para Heparina no fraccionada/ 6 hombres, 4 mujeres; dalteparina 159/ 97 hombres y 62 mujeres; enoxaparina 128; 64 hombres y 64 mujeres; enoxaparina + filtro de vena cava 14/ 9 hombres y 5 mujeres; enoxaparina + filtro de vena cava 37/ 26 hombres y 11 mujeres) Criterios de inclusión: más de 13 años de edad y quien tuvo recientes (dentro de las 24 horas) graves lesiones en la cabeza (puntuación en la escala de coma de Glasgow <9) Criterios de exclusión: (1) el paciente murieron dentro de las 72 h del ingreso, y por lo tanto nunca se trató con la profilaxis de TEV para cualquier período significativo de tiempo; (2) pacientes que sobrevivieron, pero nunca fueron tratados (muchos de estos pacientes hicieron bien y se movilizaron temprana temprana, evitando así la anticoagulación profiláctica; otros tenían contraindicaciones persistentes a la utilización profiláctica de HBPM); (3) de los pacientes tratados con heparina no fraccionada; (4) pacientes tratados con HBPM, pero con una dosificación atípica o programa de temporización (por ejemplo, 40 mg de enoxaparina una vez al día); (5) los pacientes que eran inicialmente (> 24 h) tratados en el extranjero, pero fueron trasladados finalmente a nuestro hospital; y (6) tablas que faltaban después de múltiples intentos para localizarlos Tipo de lesión: no fue reportada Ubicación del trauma: espina: no reportado cráneo : 163 La severidad del trauma (escala de Glasgow, ISC) o no se informa: media GSC: no hay Tratados: 8 (30); UHF: 6.9 (31.2); mecánicas: 7.2 (31.1); dalteparina: 7.3 (33.2) enoxaparina 7.2 (33.6) tipo de manejo no reportado</p>
Intervenciones	<p>Todos los pacientes no ambulatorios tuvieron profilaxis mecánica (medias de compresión graduada y intermitentes medias de compresión neumática), a menos que hubiera una contraindicación, como por ejemplo un dispositivo de fijación externa de la extremidad inferior. Los pacientes también fueron comenzado HBPM (enoxaparina 30 mg por vía subcutánea dos veces por día, o dalteparina 5000U por vía subcutánea una vez al día) en 48 a 72 h post-trauma, si no tenían coagulopatía de confusión, y tuvo dos o más tomografías computarizadas consecutivo revelando estabilidad hemorragia. El calendario de 72 h de 48 fue elegido porque no hay evidencia que sugiere que el retraso de la profilaxis de TEV durante más de 4 días aumenta el riesgo tres veces de TEV en pacientes con trauma importante.</p>
Desenlaces	<p>Las medidas de resultado primarias fueron: (1) el porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados con TEV; (2) el porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados con una expansión sintomático de pre-existente mientras ICH sobre la profilaxis de TEV HBPM; y (3) las diferencias entre la enoxaparina y dalteparina en términos del porcentaje de votos y expansiones de ICH se producen mientras toma estos medicamentos. Las medidas de resultado secundarias fueron: (1) las diferencias entre la enoxaparina y dalteparina en términos de la localización anatómica de los TEV; y (2) el tiempo de diagnóstico de TEV (es decir, cuánto tiempo después del trauma se diagnostica la TEV). TVP fueron diagnosticados mediante ecografía dúplex de las extremidades o cuello</p>

Riesgo de sesgo

Sesgo	Valoración	Soporte
Generación de secuencia	Riesgo no claro	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.
Asignación	Riesgo Bajo	Asignación por computadora.
Cegamiento de los pacientes y el personal	Riesgo alto	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.
Cegamiento de evaluación de desenlaces	Riesgo Bajo	Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Datos incompletos	Riesgo Bajo	Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Sesgo de publicación	Riesgo Bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.
Otros sesgos	Riesgo Bajo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Kurtoglu 2004

Método	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	<p>Los participantes asignados al azar a 120 participantes (60 por compresión IPC neumática intermitente o 60 para HBPM)</p> <p>Sexo: Hombre Mujer 47 73 La edad media: 37,1 (R 18-76)</p> <p>Criterios de inclusión: politraumatismo con cabeza / lesiones de médula severas</p> <p>Criterios de exclusión: menores de 14 años de edad eran. Excluidos, al igual que los individuos con disfunción hepática o urinaria, una lesión de la médula espinal, una historia de trombosis venosa profunda, o un riesgo elevado de hemorragia (plaquetas <100.000 / IL o INR> 1,5) y los que utilizan los anticoagulantes. Los pacientes con hemorragia continua en las exploraciones de control dentro de las 24 horas de la admisión o que requirieron craneotomía fueron excluidos del estudio Tipo de Lesión No se reporta (Leve?).</p> <p>Ubicación del trauma: raquimedular 5 a 6 Head: 55-54 Cara: No se informó de tórax: No se ha notificado Abdomen: No se informó Pelvis: Extremidad No se reporta: No se informó politrauma (más de una): No se informó. La severidad del trauma (ISS, RTS) o no se informa: ISS significa: ISS significa Intervención A 18. 3 +/- 3,2 (4-35) Intervención B 19,5 +/- 1,7 (4-45) Tipo de gestión (de operatoria, no operatorio, tanto o no reportado): No se informó Intervenciones IPC Intermitente neumática de compresión de los pacientes del IPC se colocaron sobre debajo de la rodilla.</p>
Intervenciones	<p>IPC Intermitente neumática Compresión los pacientes IPC se coloca en dispositivos de compresión neumática intermitente por debajo del tobillo (Sistema TVP profiláctica, model AC 550; Flowtron Excell, Bedfordshire, Reino Unido) u otro dispositivo IPC (Sistema AV Impulse, Duo; Novamedix, Andover, Reino Unido) para el grupo de HBPM profilaxis los pacientes recibieron enoxaparina sódica 40 mg / día (Clexane; Aventis, Estrasburgo, Francia).</p>

Desenlaces	Método de diagnóstico for DVT: dúplex venoso color flow Doppler ecografía de las extremidades inferiores se obtuvo el ingreso en la UCI, cada semana de hospitalización, y 1 semana después de la descarga para todos los métodos de diagnóstico de PE pacientes: Los pacientes con sospecha de TVP, aquellos cuyo estado clínico se estaba deteriorando, y los que aparece un cambio repentino en los niveles de gases en sangre fueron sometidos a TC espiral. Se llevaron a cabo exámenes de TC pulmonar con un escáner Somatom Plus-S (Siemens, Erlangen, Alemania Cualquiera sangrado? Sí Mayor Sangrado hematuria macroscópica sin lesión renal, hemorragia manifiesta, y una caída repentina en el nivel de hemoglobina (2 g / dl) Menor sangrado hematuria microscópica , hematoma en el sitio de inyección, y una caída en el nivel de hemoglobina de menos de 2 g / dl se consideraron complicaciones hemorrágicas menores.
------------	---

Riesgo de sesgo

Sesgo	Valoración	Soporte
Generación de secuencia	Riesgo no claro	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".
Asignación	Alto Riesgo	Los pacientes fueron asignados al azar por la selección alternativa para ninguno de los grupos.
Cegamiento de los pacientes y el personal	Riesgo bajo	Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado este influido por la falta de cegamiento.
Cegamiento de evaluación de desenlaces	Riesgo Bajo	Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Datos incompletos	Riesgo Bajo	Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Sesgo de publicación	Riesgo No claro	No se conoce el protocolo.
Otros sesgos	Riesgo Bajo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.

Estudios excluidos

Estudios	Razón de exclusión
Eliot 1999	No evalúa LMWH solo evalúa los métodos mecánicos
Eriksson 2010	Es un estudio retrospectivo
Frikha N 2010	Es un estudio de corte retrospectivo
Greets 1994	Es un estudio de cohorte prospectivo
Jamjoom A	Es una revisión sistemática
Kleindienst 2003	Es un estudio de cohorte retrospectivo
Minshall 2011	Es un estudio de cohorte retrospectivo
Murakami 2003	No contempla la TVP como un desenlace
Phelan2012	Es una revisión crítica de literatura

Saadeh Y 2012	Es una series de casos retrospectivos
Scales 2010	Es una revisión sistemática
Zakrison 2012	Es una revisión crítica de literatura
Duddley 2010	No responde la pregunta

ANEXO 2

Author(s): Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, et al

Date: 2015-09-22

Question: Should Tromboprophylaxis with LMWH be used in TBI?

Settings: Bibliography: Kurtoglu 2004

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tromboprophylaxis with LMWH	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad (assessed with: # personas fallecidas)												
1	Randomised trials	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious	None	7/60 (11.7%)	8/60 (13.3%)	RR 0.88 (0.34 to 2.26)	-	Moderate	Critical
								15%		18 fewer per 1000 (from 99 fewer to 189 more)		
								30%		36 fewer per 1000 (from 198 fewer to 378 more)		
Trombosis Venosa Profunda (assessed with: Pacientes con TVP)												
1	Randomised trials	No serious risk of bias	Serious ¹	No serious indirectness	No serious imprecision	None	8/60 (13.3%)	7/60 (11.7%)	RR 1.14 (0.44 to 2.95)	16 more per 1000 (from 65 fewer to 228 more)	Moderate	Important
								15%		21 more per 1000 (from 84 fewer to 293 more)		
								25%		35 more per 1000 (from 140 fewer to 488 more)		
Tromboembolismo Pulmonar (assessed with: # personas con TEP)												
1	Randomised trials	No serious risk of bias	Serious	No serious indirectness	No serious imprecision	None	2/60 (3.3%)	4/60 (6.7%)	RR 0.5 (0.1 to 2.63)	33 fewer per 1000 (from 60 fewer to 109 more)	Moderate	Critical
								15%		75 fewer per 1000 (from 135 fewer to 245 more)		
								25%		125 fewer per 1000 (from 225 fewer to 408 more)		

Hemorragias (assessed with: # Personas que presentaron hemorragias)												
1	Randomised trials	No serious risk of bias	serious	No serious indirectness	No serious imprecision	None	5/60 (8.3%)	8/60 (13.3%)	RR 0.63 (0.22 to 1.8)	49 fewer per 1000 (from 104 fewer to 107 more)	Moderate	Important
							10%	37 fewer per 1000 (from 78 fewer to 80 more)				
							25%	93 fewer per 1000 (from 195 fewer to 200 more)				

¹ Sesgo serio de selección (variable de confusión la mortalidad por la severidad del trauma, no tienen en cuenta el TAC de ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

- Geerts W, Jay R, CodeK CE, SzalaiJ. A prospective study of venous tromboembolism after major trauma. NEJM. 1994; 331(24): 1601-1606.
- C. Werner and K. Engelhard. Pathophysiology of traumatic brain injury. Brithish Journal Of Anesthesia April 2007;99(1):4-7.
- Serdar Toker, David J. Hak, and Steven J. Morgan. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Trauma Patients. Thrombosis 2011;1-11.
- Chesnut RM, Marshall LF, Blunt BA, Baldwin N, Eisengberg HM, Jane JA, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J. Trauma. 1993; 34: 216-222.
- Eva-Verena Schaible and Serge C. Thal. Anticoagulation in patients with traumatic brain injury. current opinion anesthesiology octubre 2013;26(5):530-533.
- A. J. Ruiz, S. L. Hill, and R. E. Berry. Heparin, deep venous thrombosis, and trauma patients. American Journal of Surgery 1991;162(2):159-162.
- Tapson V. Treatment of pulmonary embolism: anticoagulation, thrombolytic therapy, and complications of therapy. critical care clinical 2011;27:825-839.
- Luis M Barrera, Pablo Perel, Katharine Ker, Roberto Cirocchi, Eriberito Farinella, Carlos Hernando Morales Uribe. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database of Systematic Reviews octubre 2013, Issue 3.
- Dudley R, Aziz I, Bonnici A, Rajeev S, Lamoureux J, Kalmovitch B, et al. Early Venous Thromboembolic Event Prophylaxis in Traumatic Brain Injury with Low-Molecular-Weight Heparin: Risks and Benefits. JOURNAL OF NEUROTRAUMA Diciembre 2010;27:2165-2172.
- Abner lozano. Venous thromboembolism [tromboembolismo venoso]. Manual Practico de Urgencias medicas 2012;206-223.
- Battinelli E.M.. Thromboembolism Overview. Hematol Oncol N American 2012;26:345-367.
- Kaatz y Lavender. Venous thromboembolism: What to do after anticoagulation is started. Cleveland Clinic Journal Of Medicine Septiembre 2011;78(9):610.
- Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. Annals of Surgery 2004;240(3).
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyuk-kurt D, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis after Head and Spinal Trauma: Intermittent Pneumatic Compression Devices Versus Low Molecular Weight Heparin. World Journal Of Surgery abril 2004;28:807-81.
- Farooqui A, Hiser B, Barnes SL, Litofsky. Safety and efficacy of early thromboembolism chemoprophylaxis after intracranial hemorrhage from traumatic brain injury. J Neurosurg. 2013; 199: 1576- 1582.
- Minshall, C.T., Erockson, E.A., Leon M. S., Doben, A.R., Mckinzie, B.P., Fakhry, S.M., (2011). Safety and Efficacy of heparin or enoxaparin prophylaxis in blunt trauma patients with a head abbreviated injury severity score >2. The journal of trauma. 71 (2), pp. 396-400.
- Norwood SH, Berne JD, Stephen A, Rowe SA, Villarreal DH, ledie JT. Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. J Trauma. 2008; 65 (8): 1021-1027.
- Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, Vallina VL, Kerns BD, Grahm TW. Prospective evaluation of safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. Arch Surg. 2002; 137: 696-702.
- [20] Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, Rue WL. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. 2009; 66: 1436-1440.
- Salottolo K, offner P, Stewart L, Mains WC, Slone DS, Bar-Or D, Interrupted pharmacologic thromboprophylaxis increases venous thromboembolism in traumatic brain injury. J Trauma. 2011; 70 (1): 19-26.