



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

A. Pregunta clínica

En personas hospitalizados con COVID-19 e insuficiencia respiratoria ¿se debe “usar dosis intermedias o altas de anticoagulantes” en comparación a “usar dosis profilácticas habituales”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: personas hospitalizados con COVID-19

Intervención: Usar dosis intermedias o altas de anticoagulantes

Comparación. usar dosis profilácticas habituales de anticoagulantes

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, tromboembolismo venoso, sangrado

B. Métodos

Se realizó una búsqueda general de publicaciones en revistas científicas relacionadas al uso de anticoagulantes en pacientes críticos con COVID-19, se hizo una estrategia amplia. Las bases de datos utilizadas fueron: EMBASE y MEDLINE, a través de la biblioteca virtual OVID.

No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos.

Se identificaron 3 estudios observacionales (1-3), y una revisión sistemática (4).

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	<p>Se identificaron 3 estudios observaciones (cohorte retrospectivas) (1-3).</p> <p>Se identificó una RS que incluyó 22 ECAs para informar sangrado de acuerdo a dosis utilizada (4)</p>
---------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

D. Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(5,6) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia(7).

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

EN PERSONAS HOSPITALIZADOS CON COVID-19 ¿SE DEBE “USAR DOSIS INTERMEDIAS O ALTAS DE ANTICOAGULANTES” EN COMPARACIÓN A “USAR DOSIS PROFILÁCTICAS HABITUALES”?	
Pacientes	Personas hospitalizados con COVID-19
Intervención	Usar dosis intermedias o altas de anticoagulantes
Comparación	Usar dosis profilácticas habituales

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Con dosis profilácticas habituales	Con dosis intermedias o altas	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad seguimiento: rango 14 a 22 días	OR 0,73 (0,33 a 1,76) ^a 1 estudios observacionales 141 personas ¹	236 por 1000 ^d	184 por 1000	52 menos (de 143 menos a 116 más) por 1000	 Muy Baja ^{b,c}	En personas hospitalizados con COVID-19, el uso de dosis intermedias o altas de anticoagulantes podría reducir la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre de que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es muy baja
Tromboembolismo venoso seguimiento: rango 18 a 28 días	OR 0,87 (0,45 a 1,67) 2 estudios observacionales 118 personas ^{2,3}	130 por 1000 ^d	115 por 1000	15 menos (de 67 menos a 70 más) por 1000	 Muy Baja ^{b,c}	En personas hospitalizados con COVID-19, el uso de dosis intermedias o altas de anticoagulantes podría reducir el riesgo de tromboembolismo venoso. Sin embargo, existe considerable incertidumbre de que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es muy baja

Sangrado seguimiento: media 16 días	OR 3,84 (1,44 a 10,20) 1 estudios observacionales 141 personas ^{2,3}	84 por 1000 ^d	260 por 1000	176 más (de 33 a 399 más) por 1000	⊕○○○ Muy Baja ^{b,c}	En personas hospitalizados con COVID-19, el uso de dosis intermedias o altas de anticoagulantes podría aumentar el riesgo de sangrado. Sin embargo, existe considerable incertidumbre de que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es muy baja
Sangrado - Evidencia indirecta	22 RCTs 31424 personas ⁴	Estudios realizados con distintas dosis profilácticas de anticoagulantes en pacientes quirúrgicos muestran una relación dosis-respuesta con relación al riesgo de sangrado: dosis bajas OR 0.97 (0.70 - 1.34); dosis intermedias OR 1.55 (0.84 - 2.85); dosis altas OR 2.50 (1.38 - 4.53); test de interacción p=0.02			⊕⊕⊕○ Moderada ^e	Evidencia indirecta sugiere que probablemente existe una relación dosis-respuesta entre la dosis de anticoagulantes y el riesgo de sangrado
<p>OR: Odds ratio IC: Intervalo de confianza del 95%</p> <p>EXPLICACIONES</p> <p>a. Estimador ajustado en análisis multivariado</p> <p>b. Se utilizó la herramienta ROBINS-I. Se disminuyó la certeza de la evidencia de alta a baja por riesgo de sesgo de selección y de variables confundentes residuales.</p> <p>c. Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión dado el bajo número de pacientes estudiados</p> <p>d. Estimador obtenido del meta-análisis de estudios reportando el riesgo basal en personas con COVID-19 que recibieron dosis profilácticas de anticoagulantes</p> <p>e. Evidencia proveniente de una población de pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla.</p>						

Referencias

1. Ferguson, John, Volk, Stacy, Vondracek, Thomas, Flanigan, John, Chernaik, Andrew. Empiric Therapeutic Anticoagulation and Mortality in Critically Ill Patients With Respiratory Failure From SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. *The Journal of Clinical Pharmacology*; 2020.
2. Llitjos, Jean-François, Leclerc, Maxime, Chochois, Camille, Monsallier, Jean-Michel, Ramakers, Michel, Auvray, Malika, Merouani, Karim. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2020.
3. Fraissé, Megan, Logre, Elsa, Pajot, Olivier, Mentec, Hervé, Plantefève, Gaëtan, Contou, Damien. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Critical Care*; 2020/06/02.
4. Neumann, I., Rada, G., Claro, J. C., Carrasco-Labra, A., Thorlund, K., Akl, E. A., Bates, S. M., Guyatt, G. H.. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*; May 15 2012.
5. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
7. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

