



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULOS

## Heparina reduce la mortalidad en sepsis severa: meta-análisis

**Artículo original:** Wang C, Chi C, Guo L, Wang X, Guo L, Sun J et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2014 18:563. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))

Benlloch Beitia A, Serna Gandía MB, Manzano Hinojosa P, López Jiménez E

*Hospital de Denia.*

### Resumen

Hay aproximadamente 19 millones de casos nuevos de sepsis al año, de los cuales, se estima que se produce el fallecimiento del paciente en un 25% de los casos. En 1966 se empezó a utilizar la heparina en el tratamiento de la sepsis. En aquellos primeros estudios se observó una disminución de la mortalidad en los pacientes con sepsis que podría ser atribuida al uso de heparina, esteroides y drogas vasoactivas, lo cual promovió la realización de nuevos estudios sobre el efecto de la heparina en el tratamiento de la sepsis. Actualmente, hay controversia sobre la eficacia y la seguridad en el uso de la heparina. Hay autores que defienden una reducción de la mortalidad a los 28 días con su uso, mientras otros sostienen que no tiene efecto sobre ésta. En este artículo se realiza un meta-análisis para valorar el efecto sobre la mortalidad a 28 días y la incidencia de sangrado con el uso de la heparina en el tratamiento de la sepsis.

### Introducción

Hay aproximadamente 19 millones de casos nuevos de sepsis al año, de los cuales, se estima que se produce el fallecimiento del paciente en un 25% de los casos. En 1966 se empezó a utilizar la heparina en el tratamiento de la sepsis. En aquellos primeros estudios se observó una disminución de la mortalidad en los pacientes con sepsis que podría ser atribuida al uso de heparina, esteroides y drogas vasoactivas, lo cual promovió la realización de nuevos estudios sobre el efecto de la heparina en el tratamiento de la sepsis. Actualmente, hay controversia sobre la eficacia y la seguridad en el uso de la heparina. Hay autores que defienden una reducción de la mortalidad a los 28 días con su uso, mientras otros sostienen que no tiene efecto sobre ésta. En este artículo se

realiza un meta-análisis para valorar el efecto sobre la mortalidad a 28 días y la incidencia de sangrado con el uso de la heparina en el tratamiento de la sepsis.

### Métodos

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios existentes sobre heparina en el tratamiento de la sepsis de acuerdo a la metodología recomendada por la declaración PRISMA para las revisiones sistemáticas y meta-análisis en los estudios encargados de evaluar las intervenciones sanitarias. Los estudios incluidos se identificaron por medios electrónicos y manuales. Se revisaron las bases de datos Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Knowledge sin restricciones de lenguaje o año de publicación hasta la fecha de julio de 2014. Además se realizó una revisión manual del index medicus. Esta

estrategia de búsqueda arrojó un resultado de 1.738 estudios. Tras aplicar los “*criterios de exclusión*” se seleccionaron 66 estudios de potencial interés. Se excluyeron estudios sin un grupo control, estudios en pacientes pediátricos, estudios sobre revisiones, análisis retrospectivos, reportes repetidos del mismo experimento, estudios de fisiología básica o de imágenes. Se contactó con los autores originales para verificar datos relevantes y los datos clave de mortalidad a los 28 días y eventos de sangrado. El proceso terminó seleccionando nueve estudios publicados (Figura 1). Finalmente los revisores discutieron y consensuaron el diseño de la estrategia para la extracción de datos. Para la evaluación de la calidad de los ensayos clínicos randomizados se empleó la escala modificada de Jadad y para el análisis de subgrupos en los estudios no randomizados se empleó el score de Silber. En el análisis estadístico se empleó el Stata software versión 12.0. Según las recomendaciones de la Cochrane para ensayos clínicos con variables dicotómicas se midieron la odds ratio (*OR*) y el riesgo relativo (*RR*). Se tomó la *OR* y el IC (intervalo de confianza) 95% por su valor próximo a la hazard ratio (*HR*) en relación al efecto de la heparina sobre la mortalidad a los 28 días y el sangrado. La heterogeneidad entre los estudios se valoró mediante el estadístico *I*<sup>2</sup>. Se empleó el método de efectos fijos para combinar estudios, la prueba de Mantel-Haenszel y el nivel de significación *z* para la *OR* acumulada. El sesgo de publicación se evaluó mediante el test Harbord. Todos los análisis fueron para dos colas y las hipótesis se probaron para un nivel alfa de 0,05.

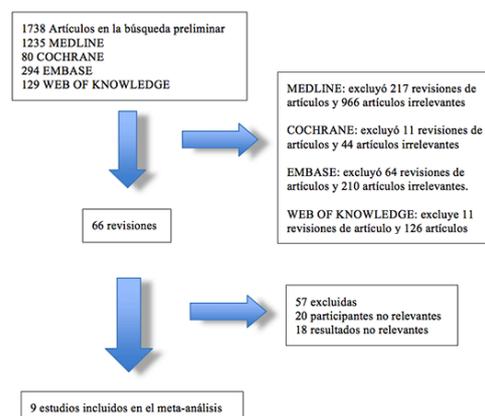


Figura 1.- Diagrama de flujo de la búsqueda en la literatura (Fuente: Modificado de Wang et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. Critical Care, 2014).

## Resultados

En el meta-análisis se incluyeron nueve estudios. Todos los estudios incluyeron los datos de la mortalidad a los 28 días y/o el sangrado. Pero faltaron la mortalidad en el estudio de Yang et al. y el sangrado en el de Liu et al. De ocho de los nueve estudios se obtuvieron los datos directamente de la publicación y uno se obtuvo de los autores. Siete estudios se incluyeron en el meta-análisis del sangrado. Respecto a la mortalidad a los 28 días, se analizaron ocho estudios (1, 2, 3, 4, 5, 6) (Tabla 1) que incluyeron 3.482 participantes (2.378 en el grupo pacientes y 1.104 en el grupo control). Dentro de los 28 días del ingreso, 722 (30.36%) fallecieron en el grupo pacientes y 420 (38,04%) en el grupo control ( $OR=0,656$ ; 95%  $IC=0,562-0,765$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2=0,0\%$ ), indicando una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a los 28 días en el grupo pacientes tratados con heparina. El análisis de subgrupos por severidad no encontró efectos en la mortalidad de los pacientes con una sepsis no severa. Respecto a los eventos de sangrado, se analizaron siete estudios que incluyeron 2.726 participantes (1.775 en el grupo pacientes y 951 en el grupo control). Se registraron 251 sangrados (14,14%) en

el grupo de tratamiento y 112 (11,78%) en el grupo control (OR = 1,063; 95% IC = 0,834-1,355; p=0,623; I<sup>2</sup>=20%). No se encontró significación estadística indicando que la heparina no tiene efecto en los eventos de sangrado en los pacientes sépticos. El análisis de subgrupos no encontró más eventos de sangrado en relación a la severidad.

Artículo	Número de pacientes	Diseño	Puntaje de calidad	Resultados
Warren et al.	1157	NRCT	5 (Silber)	Mortalidad 28d Sangrado
Bernart et al.	840	NRCT	5 (Silber)	Mortalidad 28d
Abraham et al.	992	NRCT	5 (Silber)	Mortalidad 28d Sangrado
Ai et al.	40	RCT	1 (Jadad)	Mortalidad 28d Sangrado
Zhang et al.	22	RCT	7 (Jadad)	Mortalidad 28d Sangrado
Jaimes et al.	317	RCT	7 (Jadad)	Mortalidad 28d Sangrado
Zhao et al.	79	RCT	4 (Jadad)	Sangrado
Yang et al.	119	RCT	5 (Jadad)	Sangrado
Liu et al.	37	RCT	3 (Jadad)	Mortalidad 28d

Tabla 1.- Características de los nueve ensayos clínicos (Modificado de Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. Critical Care, 2014).

## Discusión

Esta revisión demuestra que la heparina puede reducir significativamente la mortalidad a los 28 días en los pacientes con sepsis severa y no tiene relación con la aparición de episodios de sangrado. En seis de los nueve artículos la heparina fue el objetivo de estudio. En tres ensayos clínicos randomizados la heparina fue una medicación concomitante. La mortalidad a los 28 días se redujo en los pacientes con sepsis severa, sin embargo, en los pacientes con sepsis no severa no se vio esta disminución. Además un meta-análisis de siete estudios reveló que la heparina previene la trombosis venosa profunda sin aumentar el riesgo de sangrado. La última publicación de la guía [SurvivingSepsisCampaign](#) recomienda la heparina para la profilaxis de la trombosis venosa profunda. La posible explicación de los resultados de este estudio es que la heparina es un anticoagulante que reduce la trombosis venosa profunda en pacientes con sepsis severa, y además tiene un efecto anti-

inflamatorio reduciendo los niveles de mediadores inflamatorios y regulando la coagulación en la sepsis severa. Por tanto, la heparina como anti-inflamatorio juega un papel importante en la fisiopatología de la sepsis severa. Los estudios de esta revisión, excepto el [XPRESS](#), no diferenciaron entre los distintos tipos de heparinas. Un estudio multicéntrico randomizado publicado en NEJM en 2011 no encontró diferencias. Pero un meta-análisis de Alhazzani et al sugiere que las HBPM previenen mejor la incidencia trombosis venosa profunda.

## Conclusiones

1. La eficacia de la heparina en la sepsis no está todavía bien establecida.
2. Se recomienda el uso de la heparina en pacientes con sepsis y especialmente en pacientes con sepsis severa, ya que reduce la mortalidad a corto plazo.
3. La heparina previene la trombosis venosa profunda y como anti-inflamatorio juega un papel importante en la fisiopatología de la sepsis severa, reduciendo los niveles de mediadores inflamatorios y mejorando la coagulación en la sepsis severa.
4. Su utilización es segura ya que no aumenta el riesgo de sangrado.

## Bibliografía

1.-Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, et al: Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: a prospective clinical study. Exp Ther

Med 2014, 7:604–608. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#)) ([epub](#))

2.- Zhao C, Zhang ZD, Zhang XJ, Li X, Zhu R, Ma XC: Evaluation of clinical effects on low-dose heparin therapy for sepsis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2009, 48:566–569. ([PubMed](#))

3.- Zhang XJ, Ma XC: Therapeutic effects of early administration of low-dose heparin in patients with severe sepsis. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2006, 44:1209–1211. ([PubMed](#))

4.- Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, Fortich F, Arango C, Aguirre D, Muñoz A: Unfractionated heparin for treatment of sepsis: a randomized clinical trial (The HETRASE Study). Crit Care Med 2009, 37:1185–1196. ([PubMed](#))

5.- Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL et al, OPTIMIST Trial Study Group: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290:238–247. ([PubMed](#))

6.- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001, 344:699–709. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))

7.- Yang CH, Guan XD, Chen J, Ouyang B, Chen MY, Li LF et al. The study of the mechanism of the effect of heparin on tissue perfusion of sepsis patients. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2008, 20:550–552. ([PubMed](#))

---

**Correspondencia al autor**

*Aida Benlloch Beitia*

[aidi1986@hotmail.com](mailto:aidi1986@hotmail.com)

*Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos.*

*Hospital de Denia*

---

[Publicado en AnestesiaR el 21 de marzo de 2016](#)

