



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Asociación entre el desarrollo de sangrado y la presencia de anomalía de la función renal en pacientes adultos hospitalizados por patología no quirúrgica recibiendo profilaxis con heparinas de bajo peso molecular: estudio de casos y controles anidado en una cohorte, Bogotá año 2014**

Carmelo José Espinosa Almanza MD

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Maestría Epidemiología Clínica  
Bogotá, D.C. 2016



**Asociación entre el desarrollo de sangrado y la presencia de anormalidad de la función renal en pacientes adultos hospitalizados por patología no quirúrgica recibiendo profilaxis con heparinas de bajo peso molecular: estudio de casos y controles anidado en una cohorte, Bogotá año 2014**

**Carmelo José Espinosa Almanza MD  
Código: 275280**

Tesis presentada como requisito para optar al título de:  
Magíster en Epidemiología Clínica

Director de proyecto:  
Hernando Gaitán Duarte MD, M.Sc

Codirector de proyecto:  
Oscar Guevara Cruz MD, M.Sc

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Maestría Epidemiología Clínica  
Bogotá, D.C. 2016



*A mis padres,  
Felicia Almanza Sibaja y Carmelo Espinosa Milanés  
quienes me han apoyado durante todos estos largos años de estudio.*



## **Agradecimientos**

A todos los docentes de la Maestría en Epidemiología Clínica de la Universidad Nacional de Colombia, por ese gran trabajo en la formación de personal idóneo en las ciencias de la salud. Al hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá, en especial al departamento de Medicina Interna por además de ser mi primera casa en la que inicié como médico internista, por escuchar mi llamado y acompañarme en este duro proceso investigativo. También quisiera reconocer el gran papel que cumplen los sistemas de financiación públicos de investigación (SIUN - HERMES), sin el cual esta investigación no habría sido posible. Gracias nuevamente también a la Universidad Nacional de Colombia ente fundamental de mi proceso formativo y crecimiento profesional, a ella debo gran parte de lo que soy en la actualidad.



## Resumen

La seguridad de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con función renal alterada permanece aún no definida. **OBJETIVO:** Establecer si la reducciones anormales de la tasa de filtración glomerular (TFG) se asocian al desarrollo de sangrado bajo profilaxis con HBPM. **METODOLOGÍA:** *Diseño:* Estudio de casos y controles anidado en una cohorte. *Población:* Se construyó una cohorte de pacientes no quirúrgicos hospitalizados bajo profilaxis con HBPM. *Procedimiento:* Del seguimiento se obtuvieron los casos de sangrado y sobre la población a riesgo a la aparición de cada caso se tomaron 4 controles. Para la estimación de la asociación se usó un modelo multivariado de regresión logística condicional, la significancia se estableció en 0.05. *Resultados:* Durante 9 meses se construyó una cohorte de 716 pacientes presentándose 51 casos de sangrado para una incidencia de 3 casos por 100 pacientes día en tratamiento. El 39% de los sangrados fueron mayores y se tomaron 204 controles. El análisis multivariado no mostró asociación entre sangrado y la anormalidad de la función renal por reducción de la TFG. El odds ratio (OR) final ajustando fue 1.27 intervalo de confianza (IC) 95% (0.60 - 2.68). Sin embargo, si mostraron asociación, la presencia de trombocitopenia OR ajustado 3.9 IC95% (1.6 - 9.6), el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) OR ajustado 3.4 IC95% (1.5 - 7.6) y el uso de antiplaquetarios OR ajustado 2.4 IC95% (1.1 - 5.1). **CONCLUSIÓN:** No se encontró asociación entre la reducción de la TFG leve a moderada (30 - 60 ml/min) y el desarrollo de sangrado bajo la profilaxis con HBPM.

**Palabras claves:** Trombosis de la vena; Enoxaparina; Embolia pulmonar; Insuficiencia renal crónica.

## Abstract

The safety of prophylaxis with low-molecular-weight heparins (LMWHs) in altered renal function is still undefined. **OBJECTIVE:** Establish whether abnormal reductions of the glomerular filtration rate (GFR) are associated with bleeding under LMWHs prophylaxis. **METHODS:** *Design:* Nested case control in cohort. *Procedure:* A cohort of non-surgical patients under prophylaxis with LMWHs was created. The cases of bleeding were obtained from the monitoring and four controls per case were taken from the population at risk the day of appearance of each case. A multivariate model of conditional logistic regression was used to estimate the association, and the level of significance was established at 0.05. *Results:* A cohort of 716 patients was built for 9 months: we had 51 cases of bleeding for an incidence of 3 cases per 100 patients-days on treatment. The bleeding was major in 39%, and 204 controls were taken. The multivariate analysis did not show an association between bleeding and abnormal GFR. The final adjusted odds ratio (OR) was 1.27 [95% confidence interval (CI)] = [0.60–2.68]. However, an association was shown by the presence of thrombocytopenia (adjusted OR [95% CI] = 3.9 [1.6–9.6]); the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (adjusted OR [95% CI] = 3.4 [1.5–7.6]); and the use of antiplatelet drugs (adjusted OR [95% CI] = 2.4 [1.1–5.1]). **CONCLUSION:** No association was found between the light to moderate reduction of the GFR (30 - 60 ml/min) and the development of bleeding under prophylaxis with LMWHs.

**Key Words:** Deep venous thrombosis; enoxaparin; low molecular weight heparins; renal impairment.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen .....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>XIV</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
1. Pregunta de investigación.....	3
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>5</b>
2.1 Objetivo general.....	5
2.2 Objetivos específicos .....	5
<b>3. Marco teórico.....</b>	<b>7</b>
3.1 Epidemiología .....	7
3.1.1 Frecuencia de la enfermedad .....	7
3.1.2 Impacto de la enfermedad .....	7
3.2 Prevención de la enfermedad .....	8
3.2.1 Medidas farmacológicas .....	9
3.2.2 Medidas no farmacológicas .....	10
3.3 Eficacia de las intervenciones .....	11
3.4 Riesgo asociado a la profilaxis en TEV .....	11
3.5 El diseño de casos y controles.....	14
3.5.1 Características del diseño de casos y controles .....	15
3.5.2 Tipos de diseños de casos y controles .....	16
3.5.3 Caso control anidado o por muestreo por densidad.....	17
<b>4. Metodología .....</b>	<b>25</b>
4.1 Diseño .....	25
4.2 Población.....	25
4.2.1 Criterios de inclusión .....	25
4.2.2 Criterios de exclusión .....	25
4.3 Muestra.....	26
4.3.1 Tipo de muestreo .....	26
4.3.2 Tamaño muestral .....	26
4.4 Procedimiento.....	27
4.5 Definición operativa de variables .....	29
4.6 Otras definiciones .....	31
4.7 Hipótesis del estudio.....	32

4.8 Plan de análisis .....	32
<b>5. Consideraciones éticas .....</b>	<b>37</b>
<b>6. Manejo de información y confidencialidad .....</b>	<b>39</b>
<b>7. Resultados de la investigación .....</b>	<b>41</b>
7.1 Configuración de la cohorte .....	41
7.2 Estadística descriptiva .....	43
7.3 Análisis univariado.....	44
7.4 Análisis multivariado .....	46
7.5 Las medidas del ajuste del modelo.....	48
<b>8. Discusión.....</b>	<b>51</b>
<b>9. Conclusiones .....</b>	<b>57</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>59</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>83</b>

## Lista de gráficos

	<b>Pág.</b>
<b>Gráfico 3-1:</b> Esquema representativo del diseño de casos y controles clásico	16
<b>Gráfico 3-2:</b> El muestreo por densidad en un estudio de casos y control anidado	19
<b>Gráfico 7-1:</b> Configuración de la cohorte, estructura tipo PRISMA	43

## Lista de tablas

	Pág.
<b>Tabla 3-1:</b> Recomendaciones de las farmacéuticas sobre las dosis profilácticas de las heparinas en enfermedad renal crónica	14
<b>Tabla 4-1:</b> Estimación del tamaño muestral incluyendo casos y controles totales.	27
<b>Tabla 4-2:</b> Variables y sus definiciones operativas.	29
<b>Tabla 7-1.</b> Tipos de sangrados observados en la cohorte y su frecuencia	44
<b>Tabla 7-2:</b> Comparación de las características clínicas y socio demográficas entre casos y controles	45
<b>Tabla 7-3:</b> Modelo (B) de regresión logística condicional excluidas las interacciones multiplicativas	47
<b>Tabla 7-4:</b> Modelo (C) de regresión logística condicional excluidas las variables con valor $p > 0.20$ .	47
<b>Tabla 7-5:</b> Modelo (D) de regresión logística condicional excluida la variable peso.	48
<b>Tabla 7-6:.</b> Modelo (E) de regresión logística condicional final.	48
<b>Tabla 7-7:</b> Medidas de la Bondad de ajuste del modelo full (C)	49
<b>Tabla 7-8:</b> Medidas de la Bondad de ajuste del modelo final (E)	49

# Introducción

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son dos entidades de morbilidad importante que aunque en la población general se presentan en alrededor de 0.5 a 0.9 casos por cada 1000 habitantes año (1, 2), si se constituyen en un gran problema de salud para la población hospitalizada donde la agregación de factores de riesgo y el estado de inmovilidad es mucho mayor. La trombosis y el embolismo venoso son tan frecuentes a nivel hospitalario que dependiendo del ámbito pueden presentarse hasta en el 80% de las intervenciones ortopédicas, y en población médica no quirúrgica su frecuencia puede ir de un 0.3% a un 11% dependiendo de más factores de riesgo (2, 3, 4). Estas entidades se consideran potencialmente prevenibles y en la actualidad se cuenta con un número importante de intervenciones basadas en medicamentos que reducen en promedio el riesgo al desarrollo del evento en un 60%. Entre los fármacos más usados están las heparinas de bajo peso molecular que por comodidad, disponibilidad y disminución progresiva de costos han llegado a ser la medida universal en más del 85% de pacientes con indicación (25). Estos medicamentos sin embargo tienen riesgos, entre los cuales destaca el sangrado clínico, que en ausencia de enfermedad renal con farmacocinética ideal se presenta en uno de cada 350 pacientes tratados; pero que en presencia de nefropatía con disminución importante de la eliminación y bioacumulación probable, existe la posibilidad de un mayor riesgo del evento (15, 28). La mayoría de estudios de fase IV en heparinas han documentado un incremento importante del riesgo en pacientes renales a dosis anticoagulantes completas, sin embargo revisiones sistemáticas recientes e incluso guías de práctica clínica reconocen la ausencia de evidencia a dosis profilácticas (1, 28, 42); por ello dado a que frecuentemente se siguen usando estos medicamentos en pacientes con función renal alterada, se propone la realización de un estudio que permita documentar si existe asociación al desarrollo del evento adverso a dosis profilácticas.



# 1.Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre las reducciones anormales de la tasa de filtración glomerular y el desarrollo de sangrado en pacientes adultos hospitalizados no quirúrgicos en profilaxis con heparinas de bajo peso molecular?



## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

Estimar si la reducción anormal de la tasa de filtración glomerular en pacientes adultos hospitalizados por patología no quirúrgica se asocia al desarrollo de sangrado bajo el tratamiento profiláctico con heparinas de bajo peso molecular.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Describir las características socio demográficas y clínicas de la población objeto de estudio haciendo énfasis en comparar los pacientes que desarrollan o no el desenlace.
- Describir los tipos de sangrado clínico encontrados en la población haciendo énfasis en clasificarlos por criterios internacionalmente aceptados en mayores o amenazantes de la vida y menores.
- Estimar como medida de asociación entre la presencia de la exposición reducción de la tasa de filtración glomerular (Anormalidad de la función renal), y el desarrollo de sangrado un odds ratio (OR) crudo sobre este evento adverso indeseado.
- Generar un modelo de regresión logística multivariado de asociación usando elementos demográficos y clínicos que permita obtener un odds ratio (OR) ajustado sobre la exposición y el desarrollo del desenlace. Este modelo permitirá también ver la asociación de otras variables al desarrollo del evento adverso



## **3. Marco teórico**

### **3.1 Epidemiología**

#### **3.1.1 Frecuencia de la enfermedad**

La trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores y su principal secuela el trombo embolismo pulmonar (TEP) corresponden a un continuo de la misma condición que en la actualidad denominamos trombo embolismo venoso (TEV) (1). Aunque en la población general no es muy frecuente reportándose en alrededor de 0.5 a 0.9 casos por cada 1000 habitantes año (2, 3), si se constituye en un gran problema de salud para la población de individuos hospitalizados donde la agregación de factores de riesgo y el estado de inmovilidad es mucho mayor. El TEV es tan frecuente a nivel hospitalario que dependiendo del ámbito clínico puede presentarse hasta en el 80% de los pacientes sometidos a intervenciones ortopédicas, y por ejemplo en la población médica de pacientes no quirúrgicos su frecuencia puede ir de un 0.3% para pacientes sin factores de riesgo hasta un 11% para individuos con muchos de ellos (9, 10). Lo anterior explica que en la actualidad se tengan todo un conjunto de medidas que tienen por objeto disminuir la frecuencia y morbilidad de esta enfermedad, sobre todo si se tiene presente que hasta un 50% de todos los casos sintomáticos tratados de la enfermedad son de origen hospitalario o tiene relación a un episodio de hospitalización reciente (1, 2).

#### **3.1.2 Impacto de la enfermedad**

La TVP de las extremidades inferiores es una entidad con una gran carga de morbilidad y mortalidad, una vez el sistema vascular venoso ha sido ocupado por el trombo se compromete el flujo sanguíneo generando edema, dolor y discapacidad (10). A diferencia de la trombosis venosa superficial la TVP es mucho más mórbida y conlleva mayores riesgos entre los cuales destaca el TEP. El embolismo pulmonar sucede cuando

fragmentos del trombo se desprenden de su lecho original para viajar por la circulación y terminar obstruyendo porciones variables de los lechos pulmonares, que dependiendo de la magnitud pueden incluso llevar a la muerte (10, 13). En la actualidad se considera la TVP y el TEP un mismo continuo de enfermedad, estudios que evalúan la presencia de TEP simultáneo en pacientes con TVP muestran frecuencias tan altas como 30 a 50%, que incluso si tenemos presente usaron pruebas diagnósticas que aunque son muy específicas no alcanzan sensibilidades del 100% es probable que el evento sea mucho más frecuente (11, 12). Finalmente, el TEP es una entidad con alta mortalidad, sin tratamiento la literatura reporta una tasa promedio del 30% a 3 meses, siendo éste un estímulo fuerte para que modernamente las estrategias en su evaluación diagnóstica hagan el mayor esfuerzo posible en descartarlo (13).

### **3.2 Prevención de la enfermedad**

Dado entonces el hecho de que hospitalizar a un individuo conlleva riesgos entre los cuales destaca el TEV, se han creado muchas intervenciones preventivas con el objeto de disminuir la frecuencia de la enfermedad o lo que conocemos como profilaxis (1, 10). Las medidas terapéuticas para la prevención se clasifican en farmacológicas y no farmacológicas, las primeras están basadas en medicamentos que intervienen sobre los procesos de la coagulación mientras que las segundas lo hacen de forma física, aplicadas sobre las extremidades para disminuir la estasis venosa (14, 25). Entre los medicamentos tenemos tres grandes grupos farmacológicos; las heparinas, los heparinoides y los inhibidores directos de la trombina, mientras que entre las medidas físicas están solamente las medias de compresión graduada y las bombas musculares externas (23, 24). En la actualidad existe una gran cuerpo de información en la evaluación de cada una de estas intervenciones, se prefiere el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) quienes en múltiples ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de la literatura han demostrado ser superiores al placebo, ser igual de efectivas a las heparinas no fraccionadas (HNF), y poseen el mejor perfil de administración así como de riesgo al desarrollo de sangrado (14, 15, 16). La evidencia respecto de las medidas no farmacológicas es mucho menor, no han demostrado ser superiores a las medidas farmacológicas y se prefieren solo en casos de contraindicación de estas primeras (1, 17).

### 3.2.1 Medidas farmacológicas

#### Heparinas no fraccionadas

La heparina es un compuesto anticoagulante formado por una cadena de polisacáridos con peso molecular entre 3 y 30 kilodaltons (kDa) que actúa como cofactor de la antitrombina III (ATIII) bloqueando la cascada de la coagulación (22, 23). Químicamente es un glucosaminoglucano formado por la unión de ácido D-glucorónico más N-acetil D-glucosamina que con repeticiones del disacárido tan variables como de 12 a 50 adquiere pesos moleculares variables. Se encuentra naturalmente en pulmones e hígado, y su obtención industrial se hace a partir de pulmón bovino que al no ser sometido a procesamientos adicionales recibe el calificado de preparación no fraccionada (23, 24). Es un medicamento de administración parenteral subcutánea cuya eliminación se hace en más del 70% a través del sistema retículo endotelial vascular por procesos de endocitosis. Se consigue en preparados de ampollas que luego requieren de envase en jeringas para su administración (25).

Dosificación:

- 5000 a 7500 UI subcutáneos cada 8 o 12 horas.

#### Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular son preparados que han sido sometidos a un proceso adicional de despolimerización con el objeto de obtener una mayor homogeneidad a pesos moleculares bajos (23, 25). Este proceso genera compuestos que en promedio tienen solo 4 kDa lo que les permite tener una menor afinidad por las membranas celulares aumentando su biodisponibilidad, pero generando una mayor dependencia de su eliminación por vía renal lo que pueden terminar en bioacumulación a tasas de filtración glomerular (TFG) menores de 60 ml/min (29, 30). Al igual que las heparinas no fraccionadas son medicamentos de administración parenteral subcutánea, que a diferencia de las primeras pueden aplicarse en esquemas de una sola dosis diaria reduciendo la necesidad de múltiple punción. En la medida en que la industria farmacéutica ha mejorado el producto, estos preparados se ofrecen en sistemas pre empacados que favorecen una mejor dosificación sin necesidad de envasarse en una nueva jeringa, lo que las hace más cómodas y seguras (20, 25).

Dosificación (1, 25, 42):

- Enoxaparina: 40 mg subcutáneos cada día
- Dalteparina: 5000 a 7500 UI subcutáneas cada día
- Tinzaparina: 4500 UI subcutánea cada día

### **Heparinoide de bajo peso molecular**

Es un pentasacárido sintético de alta afinidad por la ATIII basado en la estructura molecular del compuesto natural presente en las heparinas, tiene un peso molecular de tan solo 1700 Da y una actividad anti factor Xa 7 veces mayor que le permite ser usado a bajos volúmenes (26). La vida media está en alrededor de 17 horas por lo que al igual que las HBPM puede ser aplicado en esquemas cómodos de dosis única diaria y en la actualidad su único representante aprobado en la prevención del TEV es el Fondaparinux (25, 26). Al igual que para las HBPM en la medida en que el tamaño de la molécula disminuye, disminuye también la afinidad por las membranas celulares y su eliminación se hace básicamente por la vía renal estando contraindicado con TFG menores de 30 ml/min. Es también un producto de administración parenteral subcutánea en jeringas pre-empacadas de fábrica que sin embargo dados sus elevados costos respecto de los demás productos se usa poco aun en nuestro medio (19, 20, 25).

Dosificación (1, 25, 42):

- Fondaparinux: 2.5 mg subcutáneos cada día

### **3.2.2 Medidas no farmacológicas**

Las medidas no farmacológicas son un conjunto de intervenciones basadas en principios físicos que actúan a través de gradientes de presión para disminuir la estasis sanguínea y favorecer el retorno venoso de las extremidades inferiores (1, 10). En la actualidad se cuenta con dos grandes tipos de sistemas que son las medias de compresión graduada y los sistemas de compresión neumática intermitente; las primeras corresponden a medias especiales que a través de redes de fibras en su estructura aplican una presión que en gradiente desde el tobillo disminuye progresivamente hasta la rodilla. Esto desplaza el volumen sanguíneo desde la superficie hacia porciones más profundas y proximales del sistema venoso favoreciendo el flujo (1, 17, 42). La compresión neumática intermitente en cambio comprende dispositivos muy parecidos al manguito de un tensiómetro, que

---

aplicados sobre la extremidad generan procesos de insuflación y deflación intermitentes que simulan el efecto de la bomba muscular venosa para favorecer el retorno sanguíneo.

### 3.3 Eficacia de las intervenciones

- **Heparina no fraccionada (HNF):** Comparada al placebo produce una reducción del 67% de los episodios de TVP y una reducción del 36% de los casos de TEP sintomático (14, 15, 16).
- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM):** Comparada al placebo produce una reducción del 54% de los casos de TVP y una reducción del 63% de los casos de TEP sintomático (14, 15, 16).
- **HNF versus HBPM:** No existen diferencias significativas respecto de los desenlaces en TVP y/o TEP, sin embargo la HBPM mostró un menor riesgo al desarrollo de sangrado comparada a la HNF, riesgo relativo (RR) 0.27 IC95% (0.10 - 0.78) (15).
- **Heparinoide de bajo peso:** Su único representante es el Fondaparinux cuyo estudio más grande mostró una reducción del 47% respecto del placebo de un objetivo combinado de TVP y TEP (18).
- **Medias de compresión graduada:** Existe muy poca evidencia alrededor de su eficacia en población de pacientes no quirúrgicos, y no han demostrado ser mejores que las medidas farmacológicas (1, 17).

### 3.4 Riesgo asociado a la profilaxis en TEV

En la actualidad los medicamentos anticoagulantes corresponden a la primera línea en profilaxis para TEV, registros internacionales como el IMPROVE y el ENDORSE que incluso incluyen hospitales colombianos muestran que en más del 90% de los casos la estrategia profiláctica se prescribe usando una heparina (19, 20). Estos medicamentos desafortunadamente incrementan el riesgo de sangrado como principal evento adverso, en especial el “sangrado mayor”, es decir, el desarrollo de hemorragia amenazante para la vida o que ocurre en áreas que pueden dejar secuelas como el sistema nervioso

central (1, 25). De los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo y metanálisis en el tema se ha podido obtener que el riesgo relativo (RR) de sangrado clínico mayor está en alrededor de 2.0 lo que significa el desarrollo de un evento por cada 350 a 400 pacientes tratados (14, 15, 16). Pacientes que en general hacen parte de estudios de eficacia, donde no se agregan con frecuencia morbilidades y específicamente se excluyen de forma sistemática individuos que puedan tener entidades que alteran las características farmacocinéticas del medicamento. Por ello con frecuencia los pacientes con enfermedad renal crónica no son incluidos en estos estudios lo que reduce su validez externa, e incluso algunos estudios observacionales que incluyen pacientes con muchas más comorbilidades dan una frecuencia mucho mayor de sangrado (31, 32). Con las heparinas también se reportan otros eventos adversos entre los cuales destacan la trombocitopenia, los hematomas localizados en el sitio de la punción, puede haber alergias de forma muy esporádica, y también infecciones cutáneas localizadas. Respecto de las medidas no farmacológicas se reconocen muy pocos eventos adversos, la literatura los reporta incluso en menos de 1 por cada 1000 pacientes tratados. Entre ellos tenemos dolor en el área de la compresión, intolerancia de las medias o incluso el desarrollo de úlceras de presión (17).

### **Riesgo de sangrado en pacientes con enfermedad renal**

La prevención del TEV en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es uno de los escenarios clínicos más difíciles a los cuales nos enfrentamos. Cada vez existe una mayor frecuencia de esta enfermedad, que incluso en la actualidad se estima afecta alrededor del 20% de pacientes hospitalizados (1, 25). Estos individuos no solo tienen de base un incremento en el riesgo de trombosis sino que también presentan con mayor frecuencia sangrado por lo que el tratamiento profiláctico en ellos representa un doble reto (1, 42). Sin embargo al igual que para pacientes sin enfermedad renal crónica la indicación profiláctica para TEV en este grupo corresponde a heparinas, y por comodidad en general terminan en esquemas a base de HBPM sin que se conozca adecuadamente el efecto que al paso de los días puede existir dada la presencia de bioacumulación (29, 30, 32). Cuando se evalúa el riesgo de sangrado en pacientes con reducciones de la TFG que reciben una HBPM se encuentra sobre todo literatura con esquemas de anti coagulación completa (En promedio el doble de la dosis usada en profilaxis). Aquí una revisión sistemática de la literatura para el año 2006 encontró un incremento significativo

---

del riesgo de sangrado mayor con un RR de 2.0 a TFG menor de 30 ml/min comparado a pacientes sin enfermedad renal (28); sin embargo no se pudo generar una recomendación a dosis profilácticas dada la ausencia de estudios, y la no representatividad de la comunidad renal crónica en los ensayos clínicos de eficacia (6, 7, 8). Por todo lo anterior la evaluación del riesgo en los pacientes con ERC se ha centrado en subrogados, entre ellos el desarrollo de bioacumulación en la medida en que se reduce la TFG. Series de casos con en el tema que incluyen tamaños muestrales muy pequeños muestran solamente bioacumulación a TFG menores de 30 ml/min en especial para Enoxaparina (29, 30, 31), lo que sugiere que para ésta población de individuos habrá que tener mayor cuidado. Ahora, si se mira la frecuencia de sangrado en estudios observacionales de pacientes que tenían tasas de filtración glomerular bajas, o incluso en los escenarios más severos de comorbilidades como en UCI (Unidades de cuidado intensivo) se encuentra en pocos reportes frecuencias muy elevadas que van desde un 4 a un 7% para cualquier tipo de sangrado sin que se pudiera obtener una clara asociación al evento (OR u RR) (29, 31, 32).

### **Recomendaciones para profilaxis farmacológica en enfermedad renal**

El avance de la ciencia, los procesos para la mejoría en la calidad de la atención, y los programas de educación médica continuada conllevan al desarrollo de guías de práctica clínica en el manejo de muchas entidades (40). La enfermedad trombo embólica venosa es una de ellas, y en la actualidad se reconocen un número importante de documentos frecuentemente actualizados, que permiten a médicos tener un mejor soporte de cómo abordar la enfermedad. Por su calidad y reconocimiento mundial destacan las guías del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en Inglaterra (42), y los documentos de la sociedad Americana del Tórax, que en general recomiendan para pacientes con factores de riesgo de TEV el uso de profilaxis farmacológica por encima de las medidas físicas en ausencia de contraindicación medicamentosa (1, 25). En resumen las contraindicaciones claras para el uso de las heparinas incluyen la presencia de sangrado activo o una condición clínica de inminencia de sangrado, y la hipersensibilidad a los componentes de la molécula (22, 23, 25). No es claro el efecto de la enfermedad renal crónica, reconociéndose la ausencia de evidencia a dosis profilácticas por lo que se remite el lector a lo estipulado por el fabricante de la molécula (33, 34, 35), ver tabla 3-1. Sin embargo, es importante aquí resaltar que la enfermedad renal crónica incluso en

estadios tan avanzados como TFG menores de 30 ml/min no se considera una contraindicación absoluta por lo que con frecuencia se prescribe, y dado a que generalmente no se cuenta con la disponibilidad para la toma rutinaria de niveles de anti factor Xa (Prueba que mide el nivel de anticoagulación por heparinas de bajo peso molecular) es muy probable que estos pacientes estén sometidos a riesgos inaceptables. De hecho el fabricante con frecuencia recomienda la reducción de la dosis específicamente para Enoxaparina, lo que no se encuentra basado específicamente en estudios de eficacia o efectividad sino solo en principios farmacocinéticos (22, 23, 25).

**Tabla 3-1:** Recomendaciones de las farmacéuticas sobre las dosis profilácticas de las heparinas en enfermedad renal crónica

<b>Medicamento</b>	<b>Recomendaciones del fabricante de la molécula en enfermedad renal crónica (ERC)</b>
Dalteparina	Utilizar con precaución en pacientes con ERC puesto que tiene un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. El monitoreo de los niveles de anti-factor Xa debe ser considerado en pacientes con ERC.
Enoxaparina	La dosis no debe superar los 20 mg al día en pacientes con ERC grave (Depuración de creatinina <30ml/min). No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con depuración de creatinina entre 30 a 80 ml/min, pero se recomienda una cuidadosa monitorización clínica. El monitoreo de los niveles de anti-factor Xa debe ser considerado en pacientes con ERC.
Tinzaparina	Se debe tener cuidado en pacientes con ERC y una reducción de la dosis debe ser considerada.

### 3.5 El diseño de casos y controles

El diseño de casos y controles es uno de los desarrollos más importantes de la epidemiología moderna en los últimos 50 años, y aunque con frecuencia se cree corresponden casi siempre a diseños retrospectivos con problemas serios de validez, pueden usándose de forma correcta convertirse en la mejor herramienta de investigación

---

para la estimación de la asociación a un desenlace (36, 37). En la actualidad se considera fueron desarrollados gracias a los trabajos de Cornfield, Mantel y Haenszel alrededor de la década de 1950, autores que proporcionaron las primeras bases metodológicas y estadísticas para su aplicación. Sin embargo, fue solo luego hasta 1970 cuando Miettinen establece la concepción moderna de este tipo de estudios, presentando las bases teóricas que establecen la estrecha relación que existe entre estos, y los diseños convencionales de cohortes (47). Los diseños de casos y controles deben verse como estudios en los cuales se toman individuos con un desenlace quienes se denominan casos, los cuales se comparan con individuos que teóricamente provienen de la misma cohorte pero no desarrollan el evento, lo que permite luego verificar la frecuencia de la exposición entre unos y otros para la estimación de la medida de asociación (48).

### **3.5.1 Características del diseño de casos y controles**

Los estudios de casos y controles son estudios observacionales en los cuales no hay ningún tipo de intervención del investigador sobre los sujetos objeto de estudio, y al igual que los estudios de cohorte su objetivo más importante es el estudio de la relación de asociación entre un factor y un desenlace (36, 37). La diferencia más importante con los estudios de cohorte está en que característicamente la indagación tiene un sentido hacia atrás, es decir, luego de que un individuo u ente objeto de estudio desarrolla un desenlace se mira si en algún momento estuvo expuesto al factor de interés. Este punto es entonces el elemento más importante en el entendimiento del diseño, puesto al iniciar el estudio los sujetos de interés se seleccionan en base a la presencia del desenlace, es decir, si tienen el desenlace entran como casos, y entonces habrá que seleccionar sus controles mientras que en el estudio de cohortes donde la indagación tiene un sentido hacia delante los individuos se seleccionan en función de la exposición, es decir, se toman individuos sin el desenlace, se miran si están expuestos o no y se siguen en el tiempo (38). Los estudios de casos y controles son muchos más económicos, con frecuencia requieren de tamaños muestrales muchos más pequeños y dado a que permiten prescindir de una parte de los individuos que no desarrollan el desenlace en la cohorte teórica, son más eficientes al momento del análisis (39, 40).

**Gráfico 3-1:** Esquema representativo del diseño de casos y controles clásico

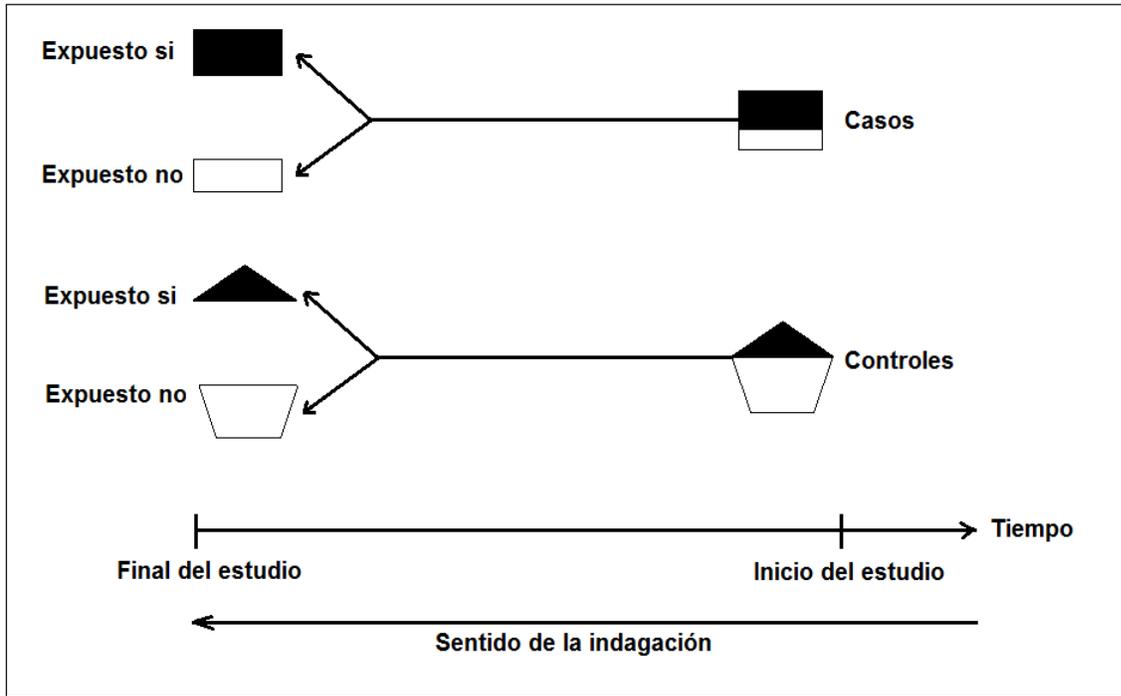


Gráfico que muestra el esquema de la ejecución de un estudio de casos y controles clásico o por muestreo acumulativo. Característicamente el sentido de la indagación o pregunta es hacia atrás, y los pacientes se seleccionan en base a la presencia o no del desenlace al inicio del estudio.

### 3.5.2 Tipos de diseños de casos y controles

Cada vez que nos enfrentamos al diseño de un estudio de casos y controles es importante tratar de imaginar cual es la cohorte base o población teórica de la cual se origina el estudio, esto con frecuencia ayuda mucho sobre el proceso de selección de pacientes, pero en especial sobre la selecciones de los controles. Es el proceso de selección de los controles quien determina el tipo particular de diseño, y tiene por objeto permitir representar la exposición entre quienes no de desarrollaron el desenlace (39, 40):

- **Muestreo por densidad:** Permite obtener la representación de la distribución de las unidades personas - tiempo de la población objeto de estudio, es lo que conocemos comúnmente como diseño de casos y controles anidado en una cohorte (40, 45).

- **Muestreo acumulativo:** Permite obtener la representación de la exposición entre los individuos que no desarrollaron el desenlace al final del periodo de observación, es lo que conocemos como diseño clásico de casos y controles (40, 45).
- **Muestreo caso-cohorte:** Permite obtener la representación de la exposición del total de la población a riesgo al inicio del periodo de observación, es lo que conocemos como el diseño se caso - cohorte más reciente entre los desarrollos de la epidemiología (40, 45).

### 3.5.3 Caso control anidado o por muestreo por densidad

El término densidad proviene del cálculo de densidades de incidencias, y es debido a que el diseño permite representar en la población de controles no solo el estado de la exposición, sino también las unidades personas tiempo que probablemente tiene toda la población (42, 43). Matemáticamente es posible demostrar que la medida de asociación u OR obtenida de este tipo de estudios es una aproximación muy fiable del valor real del Hazard Ratio (HR) o razón de tasas de incidencia que se obtendría de haber realizado una cohorte convencional (39, 40). Característicamente este diseño no requiere del supuesto de enfermedad rara, puesto el muestreo permite introducir en el denominador las unidades persona tiempo que también aportan los casos como normalmente sucede en un estudio de cohortes, es decir, reduce el sesgo de estimación en el OR. Sin embargo si se puede generar imprecisión en la estimación por el error aleatorio al momento de muestrear la población total de las unidades persona tiempo que son reales (45, 52).

#### ¿Cómo se realiza este diseño?

- En general hay una clara y franca cohorte o población base sobre la que se lleva a cabo el estudio, usualmente se ensamblan sobre cohortes ya en curso.
- De manera incidente por observación se obtienen en tiempo todos los individuos que presenten el desenlace quienes se incluyen en su totalidad como casos.
- Cada vez que se presente un caso, se tendrá en ese momento una población en riesgo sin el desenlace que se encuentra también en seguimiento en la cohorte.
- De la población en riesgo al momento de aparecer cada caso se obtienen por

muestreo aleatorio simple el número de controles necesarios según el diseño.

- Lo anterior garantiza que algunos controles puedan ser también casos en el futuro, o que incluso algunos de ellos sean controles de varios casos al paso del tiempo.
- Las personas que se convierten en casos o fallecen en general no tienen la oportunidad de continuar como elegibles en el estudio por lo que salen de la cohorte.

### **El proceso de selección de los controles**

Como se aprecia entonces este diseño tiene algunas particularidades y uno de los elementos más importantes está en determinar cada vez que ocurre un caso el conjunto de individuos a riesgo sin el evento (Risk Set). De estos individuos es de donde se sacan los controles, y la forma correcta de hacerlo es a través de un muestreo aleatorio simple sin reemplazo, los otros tipos de muestro se consideran errados y tienden a sesgar la estimación de la asociación (44, 45). Se debe adicionalmente garantizar el seguimiento de todos los individuos en tiempo, un individuo seleccionado como control puede perfectamente en el futuro pasar a ser un caso en cuyo caso habrá que seleccionar controles para él, o incluso se puede convertir en control de más de un caso. Con frecuencia esto último se considera un problema puesto los individuos con mayor tiempo en la cohorte tendrán mayor probabilidad de ser seleccionados como controles, sin embargo como ya antes se mencionó éste muestreo tiene por objeto representar todas las unidades persona tiempo reales de la cohorte base, por ello se hace necesario que incluso los individuos con mayor cantidad de unidades personas tiempo estén así mismo representados (47, 49). Finalmente resaltamos que al finalizar el estudio un individuo pudo haber quedado incluido tanto como caso y control al mismo tiempo, esto precisamente es un elemento de fortaleza del diseño puesto al igual que en un estudio de cohortes todos los pacientes aportan al denominador para el cálculo de la medida de asociación, y adicionalmente se garantiza que cualquier control puede en un momento determinado desarrollar el desenlace (39, 40), ver gráfico 3-2.

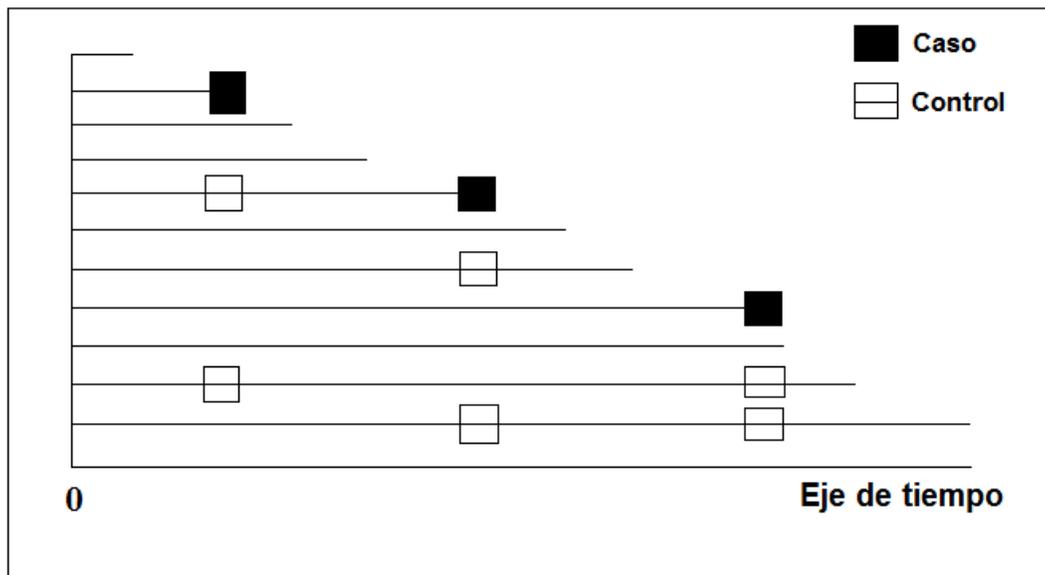
**Gráfico 3-2:** El muestreo por densidad en un estudio de casos y control anidado

Gráfico que muestra la línea temporal de doce individuos en la cohorte, se presentan tres casos incidentes de la enfermedad, y para cada uno de ellos se toman dos controles aleatorios sobre la población en riesgo en ese momento. Se observa la forma como por ejemplo el control de la quinta línea se convierte en caso en el futuro, y como en la línea once el individuo se selecciona como control en más de una ocasión.

### ¿Cuántos controles son necesarios por cada caso?

Para el diseño tradicional de casos y controles la eficiencia en la medida de la estimación aumenta de forma progresiva en la medida en que se aumenta el número de controles. Sin embargo cuando se tienen ya alrededor de 4 controles por caso esta eficiencia relativa se estima en 80% comparado a aumentar hasta infinito el número de controles. Por ello tradicionalmente la recomendación ha sido seleccionar hasta 4 controles por caso tratando de reducir el costo en la recolección de más individuos de manera innecesaria (39, 40). Para el diseño anidado sin embargo algunos autores han sugerido no ser tan rígidos en este criterio, y tener en cuenta la relación sobre la magnitud de la asociación objetivo y la proporción probable de controles expuestos. De hecho trabajos en cáncer como los de Breslow y Day (56) muestran que en la medida en que la magnitud de asociación (OR objetivo) es mucho mayor de 1.0 se pierde eficiencia manteniendo el criterio de 4 controles por caso. Lo anterior ha estimulado el desarrollo de investigación en el tema apareciendo entonces trabajos como los de Pang (55), quien

desarrolló a través de simulaciones matemáticas tablas que de forma específica para el diseño anidado permiten relacionar el nivel del (OR) objetivo con la frecuencia de la exposición entre los controles, y los niveles de significancia mostrando la eficiencia relativa del número de controles por caso. A rasgos generales, para tamaños muestrales menores de 100 las variaciones en el (OR) objetivo y la frecuencia de la exposición en los controles reducen de forma importante la eficiencia incluso a 4 controles por caso.

### **Tamaño muestral**

Una de las ventajas del diseño de casos y controles anidado en una cohorte está en el hecho de que permite usar las mismas herramientas estadísticas que se trabajan en el diseño clásico por muestreo acumulativo, puesto que comparten los mismo supuestos estadísticos fundamentales. Por ello, pueden usarse las fórmulas convencionales que relacionan la medida de asociación (OR objetivo), con la proporción de controles expuestos al elemento de interés, y la razón de controles por caso como las propuestas por los autores Kelsey y Fleiss (39, 40). Sin embargo es importante anotar que el tipo de análisis estadístico planeado debe ser tenido en cuenta también, puesto con mucha frecuencia se realizan análisis multivariados a través de regresiones matemáticas (Logística condicional y no condicional) que hacen necesario se garanticen un número mínimo de individuos con el desenlace para su ejecución (58). Tradicionalmente se han descrito tres grandes tipos de error en regresión logística, el tipo I donde se realiza un sobre ajuste u optimización del modelo con la introducción de más variables de las necesarias, el error tipo II donde se introducen menos variables con una sub-optimización o ajuste, y el tipo III donde se cambia por completo el sentido de la asociación, o efecto paradójico por un mal planteamiento del modelo. Estos errores característicamente se aumentan en presencia de tamaños muestrales inadecuados, en especial el tipo I cuando se tienen menos de 4 desenlaces por variable de interés en el modelo final (59). Por lo anterior con mucha frecuencia lo recomendado es garantizar por lo menos 10 individuos por cada variable de interés introducida al modelo final según los trabajos clásicos de Freeman (57), estos trabajos han sido de forma más reciente confirmados también por Perduzzi (60) quien adicionalmente resalta la pérdida de exactitud y precisión del modelo en la medida en que se tienen menos de 10 desenlaces por variable de control en el modelo final.

## El análisis estadístico

### Análisis crudo

La diferencia fundamental entre uno y otro diseño de casos y controles está en la forma como se seleccionan o muestrean estos últimos (43, 45). El diseño anidado como ya antes se mencionó tiene por objeto representar de forma exacta de la cohorte base la cantidad de unidades personas tiempo exposición entre los individuos sin el desenlace lo que permite al momento de obtener la medida de asociación (OR), tener un estimativo muy fiable del Hazard Ratio (HR) o razón de tasas de incidencia (40, 52). La demostración matemática en general es muy simple y se muestra a continuación:

1. En una cohorte de individuos a riesgo de presentar un evento, la presencia de exposición a un factor se denota como 1 = Presente, 0 = Ausente y la incidencia del evento a tiempo = T está dada por:

Incidencia expuestos	Incidencia no expuestos
$I_1 = a / PT_1$	$I_0 = b / PT_0$

2. Dado lo anterior en la cohorte a y b son los individuos expuestos y no expuestos respectivamente que desarrollan el desenlace, donde  $PT_1$  y  $PT_0$  son las unidades representativas personas - tiempo al evento.
3. En un diseño anidado la serie de controles seleccionados debe proveer un estimativo de la proporción de las unidades personas tiempo expuestas y no expuestas de la cohorte. Por ello si se seleccionan c y d controles expuestos y no expuestos respectivamente tendremos:

$\frac{c}{d} = \frac{PT_1}{PT_0}$	Equivalente a	$\frac{c}{PT_1} = \frac{d}{PT_0}$
-----------------------------------	---------------	-----------------------------------

4. Si calculamos ahora nuestra razón de tasas de incidencia tendremos que es posible demostrar que  $I_1 / I_0$  es igual al cálculo del (OR) para nuestro estudio de casos y controles anidados, es decir, nuestro (OR) es un estimativo bastante fiable del Hazard Ratio (HR) o razón de tasas de incidencia (40).

$$\frac{I_1}{I_0} = \frac{a/PT_1}{b/PT_0} = \frac{a}{b} \times \frac{PT_0}{PT_1} = \frac{a}{b} \times \frac{d}{c} = OR : \text{Debido a que } \frac{d}{c} = \frac{PT_0}{PT_1}$$

### Análisis multivariado

Una de las grandes desventajas de los estudios observacionales está en que con frecuencia es imposible igualar a las poblaciones objeto de comparación por las características clínicas diferentes a la exposición de interés (39, 40). Por ello una de las estrategias en la medición del efecto más puro de una exposición es el desarrollo de análisis multivariados que permiten entre las variables conocidas igualar a los grupos para la estimación de la medida de asociación (OR) (52). Tradicionalmente los diseños de casos y controles anidados se han considerado estudios pareados en tiempo, sin embargo dependiendo del proceso de selección de controles podemos tener emparejamientos simples o complejos. El caso más común de emparejamiento o simple, consiste básicamente en la selección de los controles al momento en tiempo en que aparece un caso, no se tienen presentes variables adicionales y la variable tiempo en realidad no queda introducida como variable física de ajuste al modelo final (45, 52), sin embargo el hecho de que los individuos se seleccionen en un momento específico en el tiempo permite igualar a los grupos por exposiciones no medidas relativas al entorno en el cual se encuentran (Lotes de medicamentos, grupos de médicos etc.). Casos más complejos se dan cuando además del emparejamiento en tiempo se toman variables como la edad, género, raza entre otras para hacer más fuerte el ajuste, o cuando se toma un período de tiempo en riesgo para la toma de los controles, es decir, no se toman los controles en el momento exacto de la aparición del caso sino que se tiene en cuenta un tiempo antes o después del evento (53). Para todas estas modalidades se deben escoger métodos de análisis apropiados, sin embargo cualquiera de las técnicas que con frecuencia se usan para el análisis de diseños de casos y controles clásicos incluyendo la regresión logística no condicional, la condicional y los métodos de Mantel - Haenszel son apropiados en presencia de una selección simple de controles o por emparejamiento individual (52, 54). Con frecuencia se prefiere la regresión logística condicional, e incluso análisis recientes sobre la posibilidad de sesgos en este tipo de diseños muestran que la mayoría de publicaciones recientes en la literatura prefirieron este tipo de regresión

---

matemática, no se recomienda de hecho la regresión de Cox convencional puesto se han documentado sesgos a la estimación de la medida de asociación (50, 61). Finalmente entre la preferencia de una regresión no condicional y una condicional es importante tener en cuenta algunos elementos, el primero de ellos está en que si la probabilidad al momento de escoger los controles es independiente de las variables incluidas en el modelo, y si el número de grados de libertad obtenidos es pequeño en relación al tamaño muestral es posible demostrar matemáticamente que los resultados son iguales, para el resto de casos es preferible el uso de regresiones condicionales en especial para tamaños muestrales pequeños (62).



## **4. Metodología**

### **4.1 Diseño**

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte (39, 40).

### **4.2 Población**

Pacientes adultos hospitalizados por patología no quirúrgica, recibiendo profilaxis con heparinas de bajo peso molecular del servicio de medicina interna del Hospital Universitario Clínica San Rafael.

#### **4.2.1 Criterios de inclusión**

Pacientes adultos mayores de 40 años de edad, hospitalizados por patología no quirúrgica, recibiendo esquemas de profilaxis para enfermedad trombo embólica venosa con heparinas de bajo peso molecular.

#### **4.2.2 Criterios de exclusión**

- Mujeres en estado de gestación.
- Pacientes que tuvieran como motivo principal de admisión hospitalaria sangrado. Para ello todos los pacientes eran interrogados sobre el desarrollo de episodios de sangrado hasta por 7 días previos al ingreso hospitalario y su relación al motivo de consulta actual.
- Pacientes con antecedente de enfermedad por síndromes hemorrágicos genéticos, entre ellos hemofilias y/o anormalidades reconocidas en plaquetas como por ejemplo la trombostenia de Glanzmann. Se requería que los pacientes tuvieran el diagnóstico claro previo de la enfermedad.

- Pacientes que estuvieran recibiendo esquemas de anti coagulación a dosis completas durante la hospitalización o en los 7 días previos al ingreso. Dentro de los esquemas anticoagulantes se incluyeron heparinas, cumarínicos e inhibidores directos de trombina y/o factor X.
- Pacientes que recibieran esquemas de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular a dosis no recomendadas durante la hospitalización, o consideradas clínicamente inapropiadas basados en guías de práctica clínica reconocidas (1, 25, 42).
- Pacientes donde la calidad de la historia clínica no permitiera obtener la información requerida, o donde fuese imposible dada su situación actual obtener las medidas biométricas necesarias al examen físico.
- Pacientes que recibieron durante la hospitalización esquemas de tratamiento intercalados con heparinas no fraccionadas por un tiempo mayor al 10% de los días en profilaxis, es decir, por lo menos una dosis de heparina no fraccionada en 10 días o menos de tratamiento.

## **4.3 Muestra**

### **4.3.1 Tipo de muestreo**

Durante el tiempo de ejecución del estudio se recolectaron todos los episodios de sangrado que fueron detectados a través de la observación prospectiva de los pacientes, todos ellos fueron incluidos como casos. La selección de los controles se desarrolló a través de lo que se denomina un muestreo por densidad (43, 44, 45), para ello de la población a riesgo al momento de presentarse un evento, es decir, sobre los pacientes que estaban recibiendo simultáneamente heparinas de bajo peso molecular pero que aún no habían presentado el desenlace, se tomó a través de un muestreo aleatorio simple 4 controles.

### **4.3.2 Tamaño muestral**

Bajo los supuestos de un nivel de significancia de 0.05, un error beta de 0.2 y la presencia de una exposición por anomalía de la función renal en el 25% de los

controles con un odds ratio (OR) objetivo de 2.5, el tamaño muestral mínimo necesario se estima 50 casos y 200 controles aproximadamente usando las fórmulas propuestas por Kelsey y Fleiss (39, 40).

**Tabla 4-1:** Estimación del tamaño muestral incluyendo casos y controles totales.

Tamaño muestral		Proporción de controles expuestos		
		0.20	0.25	0.30
OR objetivo	2.0	513	458	429
	2.5	278	253	240
	3.0	187	172	165

## 4.4 Procedimiento

- Construcción de la cohorte:** En la institución participante se llevó a cabo la construcción de la cohorte de pacientes no quirúrgicos en profilaxis para enfermedad trombo embólica que recibieron heparinas de bajo peso molecular a dosis recomendadas. Para garantizar la evaluación prospectiva, la cohorte se construyó desde cero, es decir, solo se incluían diariamente los ingresos hospitalarios que día a día se recolectaban. Se verificó en cada uno de ellos los criterios de inclusión y exclusión, se consideró como tiempo cero de inicio en riesgo al desarrollo del evento el momento en la aplicación de la primera dosis de heparina, y no el día del ingreso hospitalario puesto era probable que el paciente no iniciara el esquema de tratamiento de forma inmediata. El seguimiento de los pacientes se hacía a través de la observación clínica y examen físico, que se programaba cada 48 horas, si se presentaban criterios de exclusión en el seguimiento el paciente era eliminado de la cohorte. Se consideró como eventos de finalización del seguimiento el desarrollo del desenlace sangrado, la muerte, el egreso hospitalario o el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Nuestro estudio no incluyó pacientes críticamente enfermos tratados en salas de cuidados intensivos, tampoco se consideraron elegibles los pacientes en salas de reanimación que pasaron directamente a la UCI.
- Obtención de los casos:** Del seguimiento continuo en la cohorte fue posible obtener los pacientes que presentaron sangrado quienes fueron incluidos en su totalidad y de forma consecutiva como casos, momento en el cual terminaba su seguimiento (39, 40). Solo hasta el punto en el que se presentó el desenlace se llevaba a cabo la

revisión de la historia clínica para la recolección de la información sobre los resultados de laboratorios y en especial para la medición de la exposición. El hospital donde se realizó la investigación permitió consultar a través del sistema informático los valores de los laboratorios con fechas exactas de tomas y sus resultados. Dadas las características del diseño, solo hasta que se presentaba un caso se realizaban los procedimientos para la obtención de los controles según las características del muestreo antes mencionadas (45, 47).

- **Obtención de los controles:** Los controles fueron obtenidos en el momento calendario en que apareció un caso, para ello de la población en seguimiento a riesgo sin el desenlace se obtenían cuatro individuos por muestreo aleatorio simple, usando la herramienta del paquete estadístico Excel 2010. Al igual que para los casos, solo en ese momento se llevaba a cabo la recolección de la información que incluía la revisión de la historia clínica, los laboratorios y la medida de la exposición. Dado el tipo de muestreo y las características del diseño, los pacientes seleccionados como controles permanecían aún en seguimiento y éste solo finalizaba en presencia de muerte, egreso hospitalario, o el desarrollo de sangrado. En este último escenario el individuo se convertía en un nuevo caso del estudio, para el cual se seleccionaban nuevos controles (45, 47).

#### **Definición y clasificación del desenlace**

- **Sangrado mayor:** Corresponde a todo tipo de sangrado amenazante para la vida, o que requiere de procedimientos especiales para su resolución. Para ello se incluyeron el requerimiento de soporte vasopresor de cualquier tipo, la reanimación con más de 2000 cc de cristaloides, el traslado a la unidad de cuidados intensivos, la reducción en los niveles de hemoglobina en más de 2gr/lit del control más cercano previo al evento, la transfusión de por lo menos una unidad de glóbulos rojos empacados, y los sangrados en órganos de alto valor biológico como el sistema nervioso central. En el momento en que se presentaba un sangrado se hacía la revisión completa de la historia clínica y se tomaban los diagnósticos como fueron incluidos por el grupo tratante, en caso de incertidumbre se aclaraban las dudas a través de la comunicación con el grupo médico. Las definiciones de sangrado mayor fueron tomadas en relación a las usadas en los diferentes ensayos clínicos

controlados sobre el uso de heparinas en el tema (5, 6, 15).

- **Sangrado menor:** Corresponde a todo tipo de sangrado no mayor (5, 6), se documentó a través del seguimiento de los pacientes o por lo referido por el grupo médico tratante. De forma especial se incluyeron también los hematomas en tejidos blandos asociados a la administración subcutánea de la heparina, sí característicamente fueron sintomáticos y/o presentaban un diámetro mayor de 5 cm al examen físico. En el momento en que se presentaba un sangrado se hacía la revisión completa de la historia clínica y se tomaban los diagnósticos como fueron incluidos por el grupo médico tratante. En caso de incertidumbre se aclaraban las dudas a través de la comunicación con el grupo médico también.

## 4.5 Definición operativa de variables

**Tabla 4-2:** Variables y sus definiciones operativas.

Variable	Definición operativa	Escala de medición	Modalidad
Genero	Sexo y/o genero expresado por el paciente	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Edad en años al ingreso hospitalario	Cuantitativa discreta	Registro del valor absoluto en años
Peso	Peso en kilogramos al ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	Registro del valor absoluto incluyendo hasta dos unidades decimales
Hemoglobina 1	Nivel de hemoglobina en gamos/decilitro al ingreso hospitalario.	Cuantitativa continua	Registro del valor absoluto incluyendo hasta dos unidades decimales
Hemoglobina 2	Nivel más bajo de hemoglobina en gramos/decilitro durante la hospitalización	Cuantitativa continua	Registro del valor absoluto incluyendo hasta dos unidades decimales
Plaquetas 1	Corresponde al conteo de plaquetas por microlitro (ul) al ingreso hospitalario	Cuantitativa discreta	Registro del valor absoluto
Plaquetas 2	Corresponde al conteo de plaquetas por microlitro (ul) más bajo durante la hospitalización	Cuantitativa discreta	Registro del valor absoluto

**Tabla 4-2:** (Continuación)

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Modalidad</b>
Creatinina	Corresponde al nivel promedio de creatinina en mg/dl durante la hospitalización y/o hasta a selección como caso o control.	Cuantitativa continua	Registro del valor absoluto incluyendo hasta dos unidades decimales
Tipo de heparina	Corresponde al tipo de heparina de bajo peso molecular usada durante el tratamiento.	Cualitativa policótoma	1. Enoxaparina 2. Dalteparina 3. Tinzaparina 4. Otras
INR	International Normalized Ratio (INR), considerándose normal entre 1 y 1.4	Cualitativa dicótoma	1. Normal 2. Anormal
TFG	Tasa de filtración glomerular en mililitros por minuto (ml/min). Calculada por fórmula Cockcroft Gault usando el valor de creatinina promedio del individuo hasta su selección como caso o control (67), para pacientes si peso se usó CKD- EPI (68).	Cuantitativa continua	Registro del valor absoluto incluyendo hasta dos unidades decimales
Antiagregantes	Consumo por más de 48 horas durante la hospitalización de medicamentos como Aspirina, Clopidogrel o Ticagrelor	Cualitativa dicótoma	1. Presente 2. Ausente
Sangrado	Desarrollo de sangrado clínico durante la hospitalización catalogado como mayor o menor.	Cualitativa dicótoma	1. Presente 2. Ausente

**Tabla 4-2:** (Continuación)

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Modalidad</b>
Tiempo al evento	Días de estancia hospitalaria desde el inicio de la heparina y hasta el desarrollo del desenlace y/o la censura.	Cuantitativa discreta	Registro del valor absoluto
Días en profilaxis	Número de días en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular durante la hospitalización	Cuantitativa discreta	Registro del valor absoluto
Diagnóstico principal	Enfermedad principal o diagnóstico causa de la hospitalización por categorías	Cualitativa policótoma	1. Infecciosas 2. Neoplasia 3. Respiratorias 4. Cardiovasculares 5. Metabólicas 6. Otras
Función renal anormal	Corresponde a la presencia de TFG promedio menor de 60 ml/min.	Cualitativa dicótoma	1. Presente 2. Ausente
Procedimiento percutáneo	Ser sometido a cualquier procedimiento percutáneo durante la estancia hospitalaria o 7 días previos al ingreso.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente

## 4.6 Otras definiciones

**Procedimiento percutáneo:** Se consideraron a ese efecto las toracentesis, paracentesis, catéteres venosos centrales, drenajes de colecciones por radiología intervencionista y biopsias mucosas tomadas durante endoscopias digestivas o del sistema respiratorio. Se consideraron quirúrgicos todos los procedimientos con incisión por bisturí en piel o mucosas, incluyendo los procedimientos de laparoscopia.

**Sangrado tipo epistaxis:** Corresponde al sangrado clínico que ocurre por salida de sangre fresca a través de las fosas nasales, el cual se consideró presente para objetos del estudio si persistió de forma continua en el tiempo por lo menos durante un minuto. Esta definición se aclaró de forma explícita dado lo frecuente que los pacientes podían referir la presencia de escaso sangrado nasal en especial asociado a trauma mecánico o

el uso de cánulas nasales de terapia respiratoria.

## 4.7 Hipótesis del estudio

Ha: Existe asociación entre las reducciones anormales de la tasa de filtración glomerular y el desarrollo de sangrado en presencia de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Ho: No existe asociación entre las reducciones anormales de la tasa de filtración glomerular y el desarrollo de sangrado en presencia de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

Ho: OR = 1

Ha: OR ≠ 1

## 4.8 Plan de análisis

### Estadística descriptiva y análisis univariado

La base de datos fue desarrollada y construida en el paquete informático Excel 2010, su procesamiento y análisis se llevó a cabo en el software estadístico STATA 12.0 (Ver anexos 10, 11 y 12). Los pacientes fueron divididos en casos y controles respecto de la presencia del desenlace, para cada uno de los grupos se describieron las variables socio demográficas y clínicas más importantes. Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes, las variables cuantitativas en medias, medianas y desviaciones estándar (40, 52). Las comparaciones para las variables cuantitativas entre casos y controles se realizaron usando una prueba t- Student o un Wilcoxon rank sum test dependiendo de la normalidad en la distribución. Las comparaciones para las variables cualitativas se realizaron con un test de Chi<sup>2</sup> o una prueba exacta de Fisher según los valores esperados en cada caso. El nivel de significancia se determinó siempre a dos colas con un valor p menor de 0.05. (39, 40, 52).

### Estadística analítica y análisis multivariado

El análisis multi-variado se realizó a través de la construcción de una regresión logística condicional que permitiera obtener la medida de asociación u odds ratio (OR) entre la exposición y el desenlace, ajustando por la presencia de confusión (39, 40, 54). El

proceso de selección de variables se desarrolló a través del denominado método de selección intencionada (Hosmer & Lemeshow, 2008) (39, 41), con el cual se construyó el modelo inicial. La redacción algebraica del modelo completo incluyó la totalidad de las variables de interés y el conjunto de las interacciones multiplicativas.

- **Selección de variables**

Para la creación de nuestro modelo de regresión logística condicional lo primero que se hizo fue la especificación y análisis de las variables de interés (41). Basados en la pregunta de investigación, el desenlace (D) corresponde al desarrollo del evento sangrado, y nuestra variable de exposición (E) es la presencia de anomalía de la función renal medida como una tasa de filtración glomerular promedio menor de 60 ml/min durante la hospitalización. Se tomaron como variables de control (Cs) para cada uno de los pacientes el género ( $C_1$ ), la edad ( $C_2$ ), el peso ( $C_3$ ), el número de dosis de heparinas recibidas ( $C_4$ ), la presencia de comorbilidades como cáncer activo ( $C_5$ ), trombocitopenia ( $C_6$ ), y sobre los medicamentos recibidos durante la hospitalización se incluyeron el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ( $C_7$ ), los inhibidores de la bomba de protones (IBP) ( $C_8$ ), aspirina ( $C_9$ ) y clopidogrel ( $C_{10}$ ). Antes de la inclusión en el modelo todas las variables fueron evaluadas en su calidad, se verificó la presencia de datos faltantes y también se evaluó la presencia de colinealidad a través del cálculo de los coeficientes de correlación de Spearman (41, 52), ver anexo 8.

- **Redacción algebraica del modelo**

Dado a que nuestro modelo de regresión logística corresponde a un modelo de asociación, no se generaron a partir de las variables de control (Cs) transformaciones matemáticas como cuadrados, inversos u logaritmos (40, 41). Por ello nuestras variables transformadas (Vs) corresponden a las mismas variables de control (Cs), lo que sí se incluyó fueron las interacciones multiplicativas (Ws) entre cada una de las variables (Cs) y la exposición (E). Teniendo entonces especificadas todas las variables a incluir se realizó la formulación del modelo completo (Full) siguiendo las recomendaciones del denominado proceso de inclusión jerárquico de variables como se observa a continuación:

Especificación de variables y modelo completo (full):

1. Desenlace (D): Sangrado

2. Exposición (E): Anormalidad de la función renal

3. Controles (Cs):  $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9$  y  $C_{10}$

4. Transformaciones ( $V_s = C_s$ ):  $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9$  y  $C_{10}$

5. Interacciones ( $W_s$ ):  $EC_1, EC_2, EC_3, EC_4, EC_5, EC_6, EC_7, EC_8, EC_9$  y  $EC_{10}$

6. El modelo:

$$\text{Logit } P(X) = \sigma + \beta E + \gamma_1 C_1 + \gamma_2 C_2 + \gamma_3 C_3 + \gamma_4 C_4 + \gamma_5 C_5 + \gamma_6 C_6 + \gamma_7 C_7 + \gamma_8 C_8 + \gamma_9 C_9 + \gamma_{10} C_{10} + \delta_1 EC_1 + \delta_2 EC_2 + \delta_3 EC_3 + \delta_4 EC_4 + \delta_5 EC_5 + \delta_6 EC_6 + \delta_7 EC_7 + \delta_8 EC_8 + \delta_9 EC_9 + \delta_{10} EC_{10}.$$

- **Estrategia de modelamiento hacia atrás (Backward)**

Dado que se escogió una estrategia de eliminación jerarquía de variables con sentido hacia atrás lo primero que se hizo fue correr el modelo completo que incluía la exposición, las 10 variables de control y sus respectivas interacciones multiplicativas (40, 41). A este modelo inicial (A) (Ver anexo 9) se le probó en su capacidad de predicción a través de una prueba LR  $\chi^2$  y posteriormente se le realizó una prueba sobre el valor de las interacciones multiplicativas quienes fueron retiradas en su totalidad constituyendo el modelo (B), para compararlo al modelo (A) a través de un likelihood ratio test (LRtest). Así mismo se realizó luego la evaluación de cada una de las variables del modelo (B) a través del Wald test lo que permitió el retiro de aquellas que mostraron poca asociación al desenlace con valor  $p > 0.20$ , permitiendo la construcción del modelo (C) que a su vez se valoró a través del LRtest con el modelo precedente. Finalmente se probó con las variables en el modelo (C) la presencia de confusión a través de las modificaciones que se presentaban sobre el valor en la medida de la asociación (OR) al retirar cada una de ellas, y solo se consideró significativo cuando el valor absoluto se modificó en más del 20% lo que permitió la construcción del modelo final. El nivel de significancia para la presencia de asociación se determinó siempre a dos colas con un valor  $p$  menor de 0.05, y todos los procedimientos estadísticos sobre la construcción de modelo se encuentran en un "Do file" final anexo (Ver anexo 10).

### **Medida del ajuste del modelo**

El ajuste en modelos de regresión es el procedimiento por el cual se verifican las bondades o cualidades que permiten creer en los resultados obtenidos. Para el modelo

final obtenido se realizó una evaluación a través de pruebas estadísticas de resumen incluyendo un análisis de Devianza y la comparación de la bondad entre los modelos usando el criterio de información Bayesiano (BIC) (52, 69).



## **5. Consideraciones éticas**

Durante el desarrollo de éste protocolo no se realizó ningún tipo de intervención o terapia sobre los pacientes por parte de los investigadores, el estudio corresponde con un diseño de tipo observacional (36, 37). La interacción del grupo de investigación con los pacientes objeto de estudio consistió básicamente de la toma de algunas variables biométricas además de las entrevistas clínicas en la medida en que la condición de salud lo permitiera, posteriormente se hacia la revisión de las historias clínicas según lo consignado en la metodología. Nuestro protocolo pertenece a la categoría de investigación con riesgo mínimo según la legislación de la República de Colombia (resolución 8430 de 1993) y fue aprobado por los comités de ética de la Universidad Nacional de Colombia así como del Hospital Universitario Clínica San Rafael (70, 71). La información obtenida de los pacientes fue usada únicamente con fines investigativos, en ningún momento se manejó a modo personal, y dadas las características de la investigación no se contempló la necesidad de la toma de consentimientos informados escritos.



## 6. Manejo de información y confidencialidad

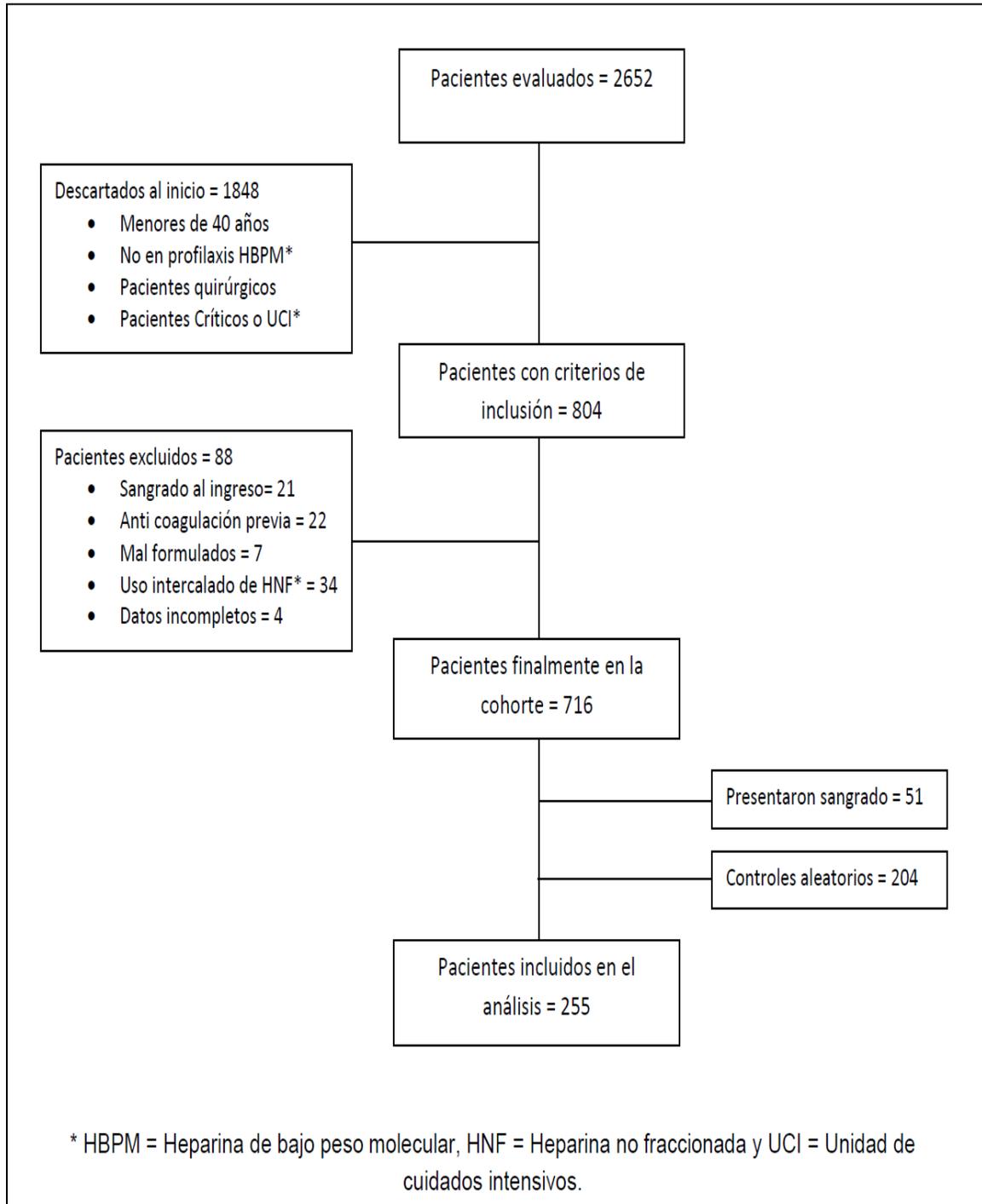
- El proyecto de investigación conto un computador portátil marca ASUS de referencia D3NOCV26581712D el cual fue llevado diariamente al hospital Universitario Clínica San Rafael para la recolección de la información. No se utilizó ningún otro tipo de dispositivo para este fin, el ingreso y salida del dispositivo al hospital quedo registrado en los diferentes libros de seguridad de la recepción.
- La información consistió de tablas en Excel sobre las cuales se registraron el conjunto de pacientes elegibles y aquellos que se encontraron en esquemas de tratamiento con las heparinas de bajo peso molecular. Cada paciente fue manejado a través de su número de documento y se le asignó un número consecutivo de ingreso a la cohorte, al momento del análisis final no se requirió de denominaciones a título personal de los pacientes.
- La información del computador fue diariamente almacenada en la cuenta de Dropbox del investigador principal Carmelo José Espinosa, la cual se encuentra anclada al correo electrónico cjespinosaa@hotmail.com y ofrece todos los elementos de seguridad que este tipo de sistemas de almacenamiento modernos basados en la nube electrónica tienen.
- Solamente el investigador principal del proyecto tenía acceso a la cuanta de Dropbox, y en ella se almaceno toda la información de la investigación. Los auxiliares de recolección tenían acceso a la información parcial del computador dado a que ellos se encargaban de su introducción, no se permitieron copias adicionales en otros elementos electrónicos y fue el investigador principal quien se encargó de la custodia permanente del computador.

- Al momento de terminado el protocolo de investigación se pretende entregar a la oficina de Investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael toda la información almacenada. No se guardaran copias por parte de los investigadores, el receptor final se deberá encargar de la custodia adicional de la información recolectada y producida en el proyecto.

## **7.Resultados de la investigación**

### **7.1 Configuración de la cohorte**

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 01 marzo de 2014 y el 08 de febrero de 2015 se evaluaron en el Hospital Universitario Clínica San Rafael 2652 pacientes adultos mayores de 18 años de edad a cargo del departamento de medicina interna, de los cuales 1156 (43%) fueron formulados con algún tipo de profilaxis farmacológica a base de heparinas. De estos pacientes, 941 (81%) fueron tratados con heparinas de bajo peso molecular y 215 (19%) lo fueron con heparinas no fraccionadas por criterio médico del grupo tratante. Entre los pacientes con heparinas de bajo peso molecular 137 (14%) tuvieron algún tipo de formulación considerada inapropiada bajo criterios ya antes descritos por lo cual fueron descartados. El 99% de pacientes en profilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular recibió un esquema de tratamiento basado en Enoxaparina siendo muy pocos los casos en los cuales se usó otro tipo de formulación como Dalteparina o Nadroparina. Finalmente de los 2652 pacientes elegibles al inicio solo 804 (30%) cumplieron criterios de inclusión al estudio, estos pacientes fueron incluidos en su totalidad, y posteriormente durante el seguimiento se sacaron 88 pacientes adicionales (10%) por criterios de exclusión quedando entonces 716 individuos como constitutivos de la cohorte dinámica final. (Ver gráfico 7-1, PRISMA) (51).

**Gráfico 7-1:** Configuración de la cohorte, estructura tipo PRISMA

## 7.2 Estadística descriptiva

De los 716 pacientes constitutivos de la cohorte en seguimiento se obtuvieron 51 eventos consecutivos de sangrado (7.1%) para una densidad de incidencia de 3 casos por cada 100 pacientes día en tratamiento (3%). Estos pacientes quedaron incluidos en su totalidad como casos, y a través de un muestreo por densidad se obtuvieron 204 controles como representativos de los individuos sin el desenlace para el análisis final (Gráfico 3). La edad media de los pacientes con sangrado fue 70.5 años SD (+/- 14.4) comparada a 71.5 años SD (+/- 14.0) entre los controles, el 62% de los pacientes con sangrado fueron de género femenino comparados al 59% en los controles, y característicamente los casos recibieron en promedio 6.9 dosis de heparina comparados a 6.5 dosis entre los controles durante la estancia hospitalaria. Las variables cuantitativas en general no mostraron tener una distribución normal, la prueba de Shapiro Wilk catalogó solamente como normal el nivel de hemoglobina al ingreso entre los grupos ( $p = 0.200$ ) (Anexo 1), sin embargo al evaluar también la distribución de los datos en gráficos de cuantiles ninguna de las variables mostró tendencia normal (Anexos 2 y 3). Los gráficos de cajas para las distribuciones de frecuencia de cada una de las variables cuantitativas entre casos y controles pueden verse también en los anexos 4, 5, 6 y 7. Entre los casos el 39% de los sangrados fueron eventos mayores amenazantes para la vida, siendo la reducción de la hemoglobina en más de 2 gramos el criterio más frecuente encontrado (60%), el 20% de pacientes presentó choque y el 20% restante requirió de transfusión sanguínea. Los tres tipos de sangrados más frecuentes encontrados fueron la hemorragia digestiva alta que se presentó en 15 casos (29%), los hematomas cutáneos asociados a la administración del medicamento 12 (23.5%) y el desarrollo de epistaxis 8 (15%). No se presentaron sangrados en el sistema nervioso central (Tabla 7-1), y la mortalidad hospitalaria entre los casos fue del 15.6% comparada al 12.2% entre los controles.

**Tabla 7-1.** Tipos de sangrados observados en la cohorte y su frecuencia

<b>Causa de sangrado</b>	<b>Conteo n/51 (%)</b>
Hemorragia digestiva alta	15 (29.4%)
Hematoma superficial (Cutáneo)	12 (23.5%)
Epistaxis	8 (15.6%)
Hematuria	5 (9.8%)
Hematoma profundo*	3 (5.8%)
Hemoptisis	2 (3.9%)
Gingivorragia	1 (1.9%)
Hemorragia sub-conjuntival	1 (1.9%)
Hemorragia uterina anormal	1 (1.9%)
Hemorragia digestiva baja	1 (1.9%)
Purpura cutánea generalizada	1 (1.9%)
Úlcera cutánea sangrante	1 (1.9%)

\*Hematomas profundos = Uno en hombro asociado a catéter central, otro glúteo espontáneo y uno asociado a una punción femoral.

### 7.3 Análisis univariado

Al ingreso hospitalario la comparación entre casos y controles mostró grupos similares. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, género, peso, nivel de hemoglobina, conteo plaquetario, presencia de diabetes, cáncer o incluso en la medida de la función renal. La tasa de filtración glomerular promedio entre los casos fue de 72.4 ml/min respecto de 70.9 ml/min entre los controles ( $p = 0.673$ ), sin embargo si se observó durante la estancia hospitalaria una tendencia al desarrollo de compromiso severo de la función renal con tasas de filtración menores de 30 ml/min en el 7.8% de los casos comparado al 2.4% entre los controles ( $p = 0.059$ ). Entre las variables que fueron medidas al desarrollo de la estancia hospitalaria se presentaron diferencias en la proporción de paciente que recibieron tratamiento con AINES con un 33% en los casos, comparado al 17% en los controles ( $p = 0.010$ ), el desarrollo de trombocitopenia con un 25.4% en los casos respecto del 12.7% entre los controles ( $p = 0.024$ ), y el tratamiento para la prevención de úlceras de estrés gástricas con inhibidor de bomba de protones en el 72.5% de los casos, comparado al 82.8% de controles ( $p = 0.095$ ). De todas las variables medidas en el estudio, solo se presentaron datos faltantes en el 7% de los registros para el peso de los pacientes al ingreso, y en el 52% de las mediciones de tiempos de coagulación e INR, esta última fue excluida del análisis dada la gran

probabilidad de sesgo de medición. Al estimar la medida de asociación entre la presencia de anormalidad en la función renal y el desarrollo del evento adverso sangrado no se encontró asociación alguna, el OR crudo fue de 1.21 IC95% (0.59 - 2.47). El resto de características clínicas, y variables adicionales en cada uno de los grupos pueden observarse en la tabla número 7-2.

**Tabla 7-2:** Comparación de las características clínicas y socio demográficas entre casos y controles

	<b>Casos = 51</b> <b>Valor, (SD y/o %)</b>	<b>Controles = 204</b> <b>Valor, (SD y/o %)</b>	<b>valor p</b> <b>† = p &lt; 0.05</b>
<b>Ingreso hospitalario</b>			
Mujeres	32 (62.7)	122 (59.8)	0.704
Edad	70.5 (14.4)	71.5 (14.0)	0.742
Peso (Kg)	61.5 (15.0)	58.3 (13.5)	0.213
Hemoglobina al ingreso (gr/dl)	13.2 (3.5)	13.1 (2.6)	0.734
Plaquetas al ingreso(10 <sup>3</sup> /ul)	281 (153)	297 (151)	0.296
Creatinina al ingreso (mg/dl)	1.02 (0.63)	0.98 (0.38)	0.769
TFG* ingreso (ml/min)	72.4 (22.9)	70.9 (22.7)	0.500
Diabetes Mellitus 2	10 (19.6)	54 (26.4)	0.316
Enfermedad infecciosa	21 (41.1)	102 (50.0)	0.255
Enfermedad neoplásica	11 (21.5)	26 (12.7)	0.110
Enfermedad cardiovascular	5 (9.8)	26 (12.7)	0.570
<b>Durante hospitalización</b>			
TFG Promedio (ml/min)	72.4 (23.6)	73.5 (21.1)	0.996
ERC* (TFG < 60 ml/min)	15 (29.4)	53 (25.9)	0.612
ERC (TFG < 30 ml/min)	4 (7.8)	5 (2.4)	0.059
Desarrollo Trombocitopenia	13 (25.4)	26 (12.7)	0.024 <sup>†</sup>
Tratamiento con AINES *	17 (33.3)	35 (17.1)	0.010 <sup>†</sup>
Tratamiento con IBP*	37 (72.5)	169 (82.8)	0.095
Tratamiento con Aspirina	18 (35.2)	49 (24.0)	0.103
Tratamiento con Clopidogrel	5 (9.8)	7 (3.4)	0.052
Número de dosis HBPM*	6.9 (7.1)	6.5 (5.9)	0.822
Muerte en la hospitalización	8 (15.6)	25 (12.2)	0.516

\* TFG = tasa de filtración glomerular, ERC = enfermedad renal crónica, AINES = anti inflamatorios no esteroideos, IBP = inhibidor de la bomba de protones y HBPM = heparina de bajo peso molecular, <sup>†</sup> Valor p < 0.05.

## 7.4 Análisis multivariado

El modelo inicial (A) constituido por las 10 variables de interés y sus respectivas interacciones multiplicativas mostró predicción al desenlace con una prueba LR  $\chi^2$  estadísticamente significativa (valor  $p = 0.0009$ ), sin embargo el valor del OR no mostró asociación entre la anomalía de la función renal y el desarrollo del evento adverso sangrado OR 1.84 (Valor  $p = 0.934$ ) (Ver anexo 9). Al retirar las interacciones multiplicativas en simultáneo creando el modelo (B) no se encontró diferencias al compararlo al modelo (A) en el LRtest (Valor  $p = 0.067$ ), sin embargo se redujo el rango del intervalo de confianza en la estimación de la asociación con un OR 1.14 IC95% (0.47 - 2.75). El análisis detallado del modelo (B) en cada una de sus variables a través del Wald test mostró ausencia de asociación al desenlace en edad (Valor  $P = 0.677$ ), dosis de heparina (Valor  $p = 0.314$ ), uso de clopidogrel (Valor  $p = 0.512$ ) y cáncer activo (Valor  $p = 0.218$ ) (Tabla 6) quienes fueron excluidas simultáneamente formando el modelo (C). Este modelo (C) tampoco mostró asociación entre la exposición y el desenlace con un OR de 1.25 IC95% (0.57 - 2.74), sin embargo mejoró la estimación de la asociación respecto del anterior y siguió siendo equivalente con un LRtest (Valor  $p = 0.470$ ) (Tabla 7). Al continuar entonces con la extracción individual de variables y evaluación de la confusión se retiró inicialmente peso generando el modelo (D) con el cual se obtuvo un OR de 1.24 IC95% (0.59 - 2.63) (Tabla 8), y finalmente se retiró la variable género creando el modelo (E) con un OR de 1.27 IC95% (0.60 - 2.68) con una variación del valor absoluto para la asociación menor del 5%. El modelo final (E) quedó entonces constituido de la exposición y todas las variables de control mostraron asociación significativa al desenlace (Tabla 7-6), de forma importante si mostraron asociación al desarrollo del evento adverso sangrado, la presencia de Trombocitopenia OR 3.9 IC95% (1.61-9.69), el uso de aspirina OR 2.4 IC95% (1.18 - 5.17), el uso de AINES OR 3.4 IC95% (1.55 - 7.66) y como factor de protección el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con un OR 0.28 IC95% (0.11 - 0.67).

**Tabla 7-3:** Modelo (B) de regresión logística condicional excluidas las interacciones multiplicativas

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Z</b>	<b>Valor p</b>	<b>[IC 95%]</b>
Enfermedad Renal	1,147	0,512	0,31	0,758	0,478 - 2,752
Edad	1,006	0,015	0,42	0,677	0,976 - 1,037
Peso	1,020	0,014	1,39	0,164	0,991 - 1,049
Dosis de HBPM*	1,028	0,028	1,01	0,314	0,973 - 1,086
Género femenino	1,634	0,615	1,30	0,192	0,780 - 3,421
Trombocitopenia	4,633	2,379	2,99	0,003	1,693 - 12,267
Cáncer activo	1,830	0,906	1,23	0,218	0,698 - 4,834
Uso de aspirina	2,426	1,058	2,03	0,042	1,032 - 5,705
Uso de clopidogrel	1,752	1,498	0,66	0,512	0,327 - 9,362
Uso de AINES*	2,807	1,244	2,33	0,020	1,177 - 6,693
Uso de IBP *	0,281	0,132	-2,69	0,007	0,111 - 0,708

\* HBPM = Heparina de bajo peso molecular, AINES = uso de antiinflamatorios no esteroideos y IBP = Inhibidor de bomba de protones gástrico.

**Tabla 7-4:** Modelo (C) de regresión logística condicional excluidas las variables con valor  $p > 0.20$ .

<b>Sangrado</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Z</b>	<b>Valor p</b>	<b>[IC 95%]</b>
Enfermedad renal	1,258	0,499	0,58	0,563	0,577 - 2,741
Peso	1,014	0,012	1,10	0,270	0,989 - 1,039
Género femenino	1,506	0,547	1,13	0,260	0,739 - 3,069
Trombocitopenia	4,882	2,416	3,20	0,001	1,850 - 12,87
Uso de aspirina	2,564	1,002	2,41	0,016	1,191 - 5,518
Uso de AINES*	2,956	1,220	2,63	0,009	1,317 - 6,638
Uso de IBP*	0,276	0,126	-2,80	0,005	0,112 - 0,679

\* AINES = uso de antiinflamatorios no esteroideos y IBP = Inhibidor de bomba de protones gástrico.

**Tabla 7-5:** Modelo (D) de regresión logística condicional excluida la variable peso.

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Z</b>	<b>Valor p</b>	<b>[IC 95%]</b>
Enfermedad renal	1,249	0,475	0,59	0,557	0,593 - 2,633
Género femenino	1,304	0,459	0,75	0,451	0,654 - 2,600
Trombocitopenia	4,093	1,883	3,06	0,002	1,661 - 10,08
Uso de aspirina	2,558	0,970	2,48	0,013	1,216 - 5,381
Uso de AINES*	3,580	1,470	3,11	0,002	1,600 - 8,009
Uso de IBP *	0,288	0,130	-2,75	0,006	0,119 - 0,698

\* AINES = uso de antiinflamatorios no esteroideos y IBP = Inhibidor de bomba de protones gástrico.

**Tabla 7-6:.** Modelo (E) de regresión logística condicional final.

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Z</b>	<b>Valor p</b>	<b>[IC 95%]</b>
Enfermedad renal	1,271	0,484	0,63	0,528	0,602 - 2,684
Trombocitopenia	3,960	1,809	3,01	0,003	1,617 - 9,696
Uso de aspirina	2,480	0,930	2,42	0,015	1,189 - 5,174
Uso de AINES*	3,452	1,404	3,04	0,002	1,555 - 7,664
Uso de IBP *	0,281	0,126	-2,83	0,005	0,116 - 0,677

\* AINES = uso de antiinflamatorios no esteroideos y IBP = Inhibidor de bomba de protones gástrico.

## 7.5 Las medidas del ajuste del modelo

Se realizó entonces una comparación de los logaritmos de verosimilitudes entre modelos, se hizo un análisis de devianza, y se obtuvieron las denominadas medidas informáticas AIC (Akaike Information Criteria) y BIC (Bayesian Information Criterion). No se realizó la prueba de Hosmer Lemeshow puesto el modelo de regresión condicional aún no tiene validado este procedimiento para ello. La comparación más importante se realizó entre el modelo completo (C) con todas las variables y nuestro modelo final (E). Como se observa en las tablas 9 y 10 ambos predicen de forma importante la asociación, el valor del

logaritmo de la verosimilitud es mucho mayor para el modelo saturado que para el modelo solo con la constante (Log-Lik Intercept Only / Log-Lik Full Model). Adicionalmente la razón de verosimilitud es estadísticamente significativa en ambos modelos indicando que los coeficientes de las variables contribuyen a la estimación de la asociación  $p < 0.05$ . Finalmente se observa como el BIC ajustado (BIC') es mucho menor en el modelo (E) que en el modelo (C), que incluso es positivo indicando una mejoría en la estimación al retirar variables (ver tablas 7-7 y 7-8).

**Tabla 7-7:** Medidas de la Bondad de ajuste del modelo full (C)

<b>Parámetro estadístico</b>	<b>Valor</b>	<b>Parámetro estadístico</b>	<b>Valor</b>
Log-Lik Intercept Only:	-77,554	Log-Lik Full Model:	-62,732
D(40):	125,465	LR(11):	29,643
		Prob > LR:	0,002
McFadden's R2:	0,191	McFadden's Adj R2:	0,049
Maximum Likelihood R2:	0,441	Cragg & Uhler's R2:	0,463
Count R2:	0,431		
AIC:	2,891	AIC*n:	147,465
BIC:	-31,808	BIC':	13,607

**Tabla 7-8:** Medidas de la Bondad de ajuste del modelo final (E)

<b>Parámetro estadístico</b>	<b>Valor</b>	<b>Parámetro estadístico</b>	<b>Valor</b>
Log-Lik Intercept Only:	-82,081	Log-Lik Full Model:	-70,195
D(46):	140,390	LR(5):	23,773
		Prob > LR:	0,000
McFadden's R2:	0,145	McFadden's Adj R2:	0,084
Maximum Likelihood R2:	0,373	Cragg & Uhler's R2:	0,388
Count R2:	0,406		
AIC:	2,949	AIC*n:	150,390
BIC:	-40,474	BIC':	-4,114



## 8. Discusión

El desarrollo de sangrado como evento adverso entre pacientes hospitalizados es un evento frecuente, y depende de muchos factores entre los cuales el uso de medicamentos anticoagulantes es uno muy importante (28, 29). Los ensayos clínicos que demostraron la eficacia de la administración de las heparinas en la prevención de la enfermedad trombo embólica venosa sin embargo, tuvieron una tasa muy baja de sangrado con menos del 0.2% para sangrado mayor (4, 5, 6, 7), por lo que con frecuencia se ha creado la falsa imagen de que las dosis profilácticas no aumentan mayormente el riesgo, e incluso ocasionalmente se administran en pacientes con sangrado activo lo que claramente es una contraindicación (1, 42). De hecho esto último ocurrió en 21 pacientes (2.6%) de los individuos de nuestra cohorte en seguimiento que tuvieron que ser excluidos (ver gráfico 3). Sin embargo cuando miramos la frecuencia del evento en nuestro estudio vemos que es mucho más alta, 3 casos por 100 pacientes día en tratamiento (3%) como densidad de incidencia. Pacientes que en el 39% de los casos presentaron un sangrado clínico mayor, y la pregunta más importante es ¿Qué factores están explicando estas tasas tan elevadas? Por ello, mirar hacia otros elementos de la formulación como la farmacocinética y farmacodinamia es importante. Como ya se mencionó las HBPM han desplazado a las heparinas no fraccionadas en su labor de prevención de la enfermedad trombo embólica, de hecho el 81% de las formulaciones evaluadas en nuestro estudio se dieron con una HBPM, y esto tiene gran importancia una vez que estos medicamentos se eliminan en hasta un 30% por vía renal (23, 24), es decir, es más probable que pacientes con reducciones progresivas de su TFG puedan presentar acumulación inadvertida del medicamento, lo que sumado a la creciente y frecuente presencia de enfermedad renal crónica entre pacientes hospitalizados aumenta la posibilidad de eventos adversos.

Los resultados de nuestra investigación sin embargo no soportan la asociación, el OR para sangrado de cualquier tipo al ajustar por todas las variables de interés fue 1.27 IC95% (0.60 - 2.6) en presencia de TFG menor de 60 ml/min. Sin embargo, sí se asociaron de forma importante factores como la presencia de trombocitopenia OR 3.9 IC95% (1.6 - 9.6), el uso de aspirina OR 2.4 IC95% (1.1 - 5.1) y el consumo de AINES con un OR 3.4 IC95% (1.5 - 7.6). El único factor que mostró asociación protectora fue la administración durante la hospitalización de inhibidor de bomba de protones gástrica (Omeprazol, Esomeprazol) con un OR 0.28 IC95% (0.11 - 0.67), lo que probablemente se explica en la gran proporción de sangrados digestivos altos que se presentaron 29.4%. Estos resultados son acordes a los encontrados en otras investigaciones previas, el uso de aspirina es un claro factor de riesgo para sangrado no solo en el contexto de profilaxis con heparinas (63, 64), así mismo los inhibidores de bomba de protones se usan con frecuencia como profilaxis para úlceras de estrés gástricas en pacientes hospitalizados (65, 66), y específicamente la trombocitopenia ha sido encontrada como factor de riesgo de sangrado en el tratamiento conjunto con heparinas OR 3.3 IC95% (1.84 - 6.18) (1). Los anteriores hallazgos están a favor y soportan la tesis de que probablemente son las comorbilidades de los pacientes y la necesidad de otros medicamentos los factores de riesgos más importantes al momento del desarrollo de sangrado. Sin embargo, es importante anotar que solo una proporción muy pequeña individuos con TFG menor a 30ml/min quedo incluida en nuestra investigación 3.5%, lo que característicamente impide extrapolar los resultados a este subgrupo de pacientes con el espectro más severo de la enfermedad. Esta proporción baja de pacientes con TFG menor de 30ml/min probablemente se explica en la precaución cada vez más frecuente que tienen los clínicos de usar las HBPM para estos grupos de la población.

Si miramos en los esfuerzos previos por demostrar la asociación entre el sangrado y la presencia de enfermedad renal crónica a dosis profilácticas de la heparina tenemos muy pocos resultados. Para el año 2006 una revisión sistemática de la literatura no encontró estudios para hacer una recomendación en el tema (28), y solo hasta el año 2012 un estudio de cohorte retrospectivo sobre el impacto de una intervención, para reducir el uso de HBPM en pacientes con TFG menor

30ml/min mostró asociación al desarrollo de sangrado con un riesgo relativo (RR) de 3.2 IC95% (1.40 - 7.34) (32). Estos resultados difieren de los nuestros, sin embargo, resaltamos el estudio fue retrospectivo, se presentaron desbalances entre los grupos al inicio y solo se hizo al final un análisis estratificado por el nivel de plaquetas para el ajuste, lo que claramente podría no estar balanceando por factores de confusión adicionales como los encontrados en nuestra investigación. Este estudio además estaba dirigido a una población en donde se encontró un espectro de la enfermedad renal crónica mayor lo que específicamente para las reducciones más severas de la TFG mostró la asociación al desenlace. Como es evidente entonces existe aún un gran déficit de información sobre si al igual que en la población general las HBPM son seguras en pacientes con enfermedad renal crónica. Nuestro estudio es un aporte más en el tema, y apoya los resultados que muestran que probablemente con reducciones de la TGF leves a moderadas (30 a 60 ml/min), no hay un mayor riesgo. Aunque algunos estudios en básicas con tamaños muestrales pequeños muestran solo bioacumulación de la HBPM a TFG menor de 30 ml/min (29, 30), consideramos es incluso más importante demostrar en la práctica clínica real en que grupos de población se presenta la asociación al desarrollo del evento adverso.

Nuestra investigación tiene sus fortalezas, para iniciar es uno de los primeros estudios montado sobre una cohorte prospectiva y consecutiva de pacientes que tuvo como objetivo primario buscar la asociación. El diseño de casos y controles anidado sobre la cohorte permitió además asegurar la mayoría de supuestos para la medida de la asociación (OR), y garantizó que la medida de la exposición se hiciera antes del desarrollo del desenlace (39, 40). Con frecuencia este diseño se promueve solo para estudios de marcadores séricos o pruebas de laboratorio que no pueden aplicarse a toda una cohorte, permitiendo reducir eficientemente costos y tiempo de ejecución (43, 44). Sin embargo, este es un ejemplo de cómo en condiciones de bajos recursos el diseño puede también ser muy eficiente en la reducción de tamaño muestral, en especial para estudios de cohorte donde la frecuencia del evento es baja. Para esta misma investigación, con los mismos supuestos y esperando una frecuencia de sangrado del 3%, se habrían requerido alrededor del 900 pacientes (39, 40), lo que adicionalmente habría generado dificultades en el análisis multivariado dada la baja frecuencia de sangrados (3%

de 900 individuos = 27 eventos). Otra de las fortalezas estuvo en el hecho de que los controles se tomaron temporalmente al momento de la aparición de cada caso, esto permitió ajustar por un número importante de variables que aunque no se miden hacen parte también de la confusión. Entre esas variables tenemos por ejemplo los lotes de medicamentos a los que fueron expuestos tanto casos como controles, y muchas otras relacionadas a los grupos de trabajadores de la salud que estuvieron a cargo de los pacientes. Como se mencionó en el marco teórico, este tipo de diseño híbrido permite en cohortes dinámicas donde los tiempos de observación son muy variables, introducir una muy buena representación de las unidades personas tiempo que aporta cada individuo permitiendo estimar de la forma menos sesgada la asociación u Hazard Ratio (HR) (39, 40).

Nuestro estudio también tiene sus puntos débiles, entre ellos uno muy importante el hecho de que no se tiene un instrumento de medición adecuado para evaluar la presencia de sangrado, y por ende la medición del desenlace corresponde a un juicio clínico que en el espectro menos severo de la enfermedad (Sangrados no manifiestos) puede tener errores. Además, dada la gran dificultad que se tiene en establecer si un sangrado dado es o no una consecuencia de la administración de la heparina, se hace necesario asumir que todos los sangrados eran secundarios a ello lo que necesariamente no es cierto. Por ello, de todos los sangrados que se incluyeron algunos probablemente no tuvieron como agente causal necesario a la heparina y otros si, este error pudo por ejemplo permitir la inclusión de sangrados cuya causa era otra cosa y por ende su no asociación a la administración del medicamento necesariamente hacía que los resultados se fueran a la hipótesis nula. Sin embargo, el estudio trato de tomar la mayor cantidad de precauciones en el diseño que permitieran garantizar que los sangrados incluidos en su mayoría estuvieran asociados a la heparina, para ello se excluyeron pacientes con mala formulación, el sangrado al ingreso, los sangrados hasta 7 días antes del ingreso y los pacientes con antecedente de anticoagulación. Entre otras debilidades de la investigación tenemos que los resultados con certeza no son extrapolables a población con TFG menores de 30 ml/min dada la baja cantidad de pacientes con este nivel de exposición incluidos (3.5% de toda la población). Esto no solamente afecto la validez externa, sino que resto probablemente potencia en la capacidad

de mostrar una asociación en el espectro más severo de la enfermedad, de hecho el 7.8% de los casos mostró TFG menores de 30ml/min comparado al 2.4% entre los controles (valor  $p = 0.059$ ), es decir, aparentemente hubo una tendencia hacia una mayor presencia de enfermedad renal severa entre quienes sangraron. Tampoco los resultados de nuestra investigación aplican a otras clases de heparinas puesto solo se usó Enoxaparina, y finalmente el estudio no incluyó mediciones de los niveles de anti factor Xa (Factor diez activado) que permitieran no solo mirar el desarrollo del evento adverso, sino como se comportaba el estado de la coagulación en relación a la severidad de la enfermedad renal y el uso del medicamento.

Por todo lo anterior, creemos hacen falta aún más investigaciones en el tema, y probablemente se requiere de un ensayo clínico aleatorio pragmático que incluya una proporción importante de pacientes con reducciones de la TFG. Va a ser difícil plantear estudios de intervención en pacientes con reducciones severas, dado que al nivel de bioacumulación es mucho mayor incrementando el riesgo, sin embargo, a través de estrategias de metodología, análisis interinos y seguimientos con niveles anti factor Xa es probable desarrollar una investigación apropiada. Otras propuesta sería realizar una revisión sistémica de la literatura sobre los ensayos clínicos presentes incluyendo la información de aquellos pacientes que tuvieron TFG menores de 60 ml/min, permitiendo hacer análisis por la severidad de la enfermedad. Finalmente creemos es prudente también que las guías de práctica clínica a futuro traten con mayor cuidado los temas relativos a la aplicabilidad de la evidencia presente, como ya antes se mencionó las dos guías más reconocidas sobre el tema (1, 42) no hacen una clara recomendación sobre qué hacer con los pacientes en la medida en que su TFG se altera. Los clínicos por ello estamos cada vez más llamados a hacer una lectura crítica de toda la información que se nos brinda, este es un ejemplo más de cómo aunque en los ensayos clínicos se muestra un claro beneficio la intervención con bajo riesgo, se presenta en la vida real una mayor frecuencia de eventos adversos que probablemente se explican en las grandes diferencias que tienen las poblaciones reales con aquellas altamente seleccionadas para la investigación.

Este trabajo es por ello muy importante, no solo muestra lo que suceden con el

evento en nuestra población, sino que resalta la necesidad de evaluar en cada caso las comorbilidades y terapias adicionales que pueden modificar el riesgo.

## 9. Conclusiones

- No se encontró asociación entre las reducciones leves a moderadas de la tasa de filtración glomerular (30 a 60 ml/min) y el desarrollo del evento adverso sangrado, en pacientes adultos hospitalizados por patología no quirúrgica, que se encontraron recibiendo profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.
- El sangrado como principal evento adverso del tratamiento profiláctico con heparinas de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados por patología no quirúrgica, es una entidad frecuente y potencialmente fatal. Se presenta con una incidencia de 3 casos por cada 100 pacientes días en tratamiento, lo que corresponde a 3 o 4 veces la frecuencia reportada en los ensayos clínicos de eficacia.
- El sangrado como principal evento adverso del tratamiento profiláctico con heparinas de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados por patología no quirúrgica, se presenta de múltiples formas. Sin embargo, son los sangrados de origen gastrointestinal los más frecuentes, y entre ellos la hemorragia digestiva alta es responsable de casi el 30% de los eventos.
- El desarrollo de sangrado como evento adverso durante el tratamiento profiláctico con heparinas de bajo peso molecular se asocia a otros factores como el uso concomitante de AINES (OR) 3.4 IC95% (1.5 -7.6), la aspirina (OR) 2.4 IC95% (1.1 - 5.1) y la presencia de trombocitopenia OR 3.9 IC95% (1.6 - 9.6).
- Es importante que los clínicos reconozcan en sus pacientes los factores de riesgo que pueden como elementos acompañantes modificar de forma

importante la probabilidad al desarrollo de sangrado bajo el tratamiento con HBPM. Esto permite sobre cada caso particular la toma de decisiones sobre la mejor forma de administrar la terapia.

# Anexos

## Anexo 1

### Prueba de normalidad, test de Shapiro Wilk para variables cuantitativas

Variable	Observaciones	W	V	Z	Valor p
edad	255	0,97089	5,373	3,916	0,00005
peso	235	0,97193	4,821	3,649	0,00013
Dosis HBPM	255	0,70691	54,090	9,294	0,00000
hb1*	255	0,99222	1,435	0,841	0,20015
plaquet1*	255	0,84970	27,738	7,738	0,00000
creat1*	255	0,74188	47,636	8,998	0,00000
tfg1*	255	0,97697	4,250	3,370	0,00038
tfgmed*	255	0,98033	3,631	3,003	0,00134

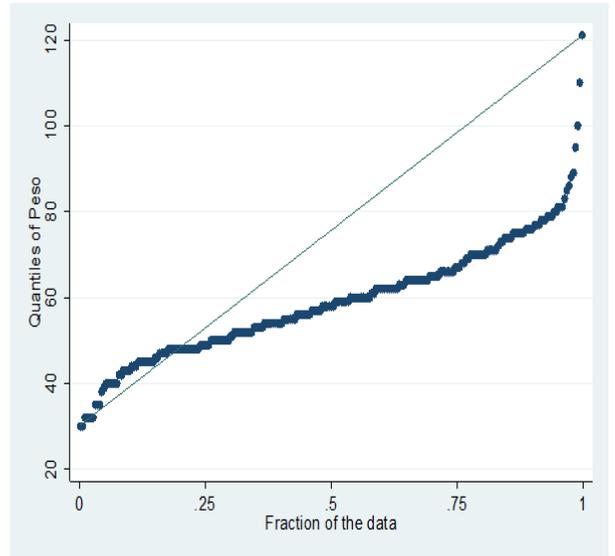
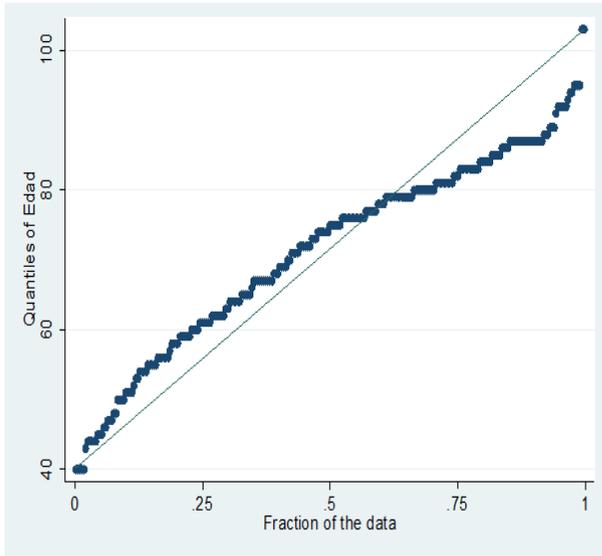
\* hb1 = Hemoglobina al ingreso, plaquet1 = conteo de plaquetas al ingreso, creat1 = creatinina al ingreso, tfg1 = Tasa de filtración glomerular al ingreso y tfgmed = Tasa de filtración glomerular media durante la hospitalización.



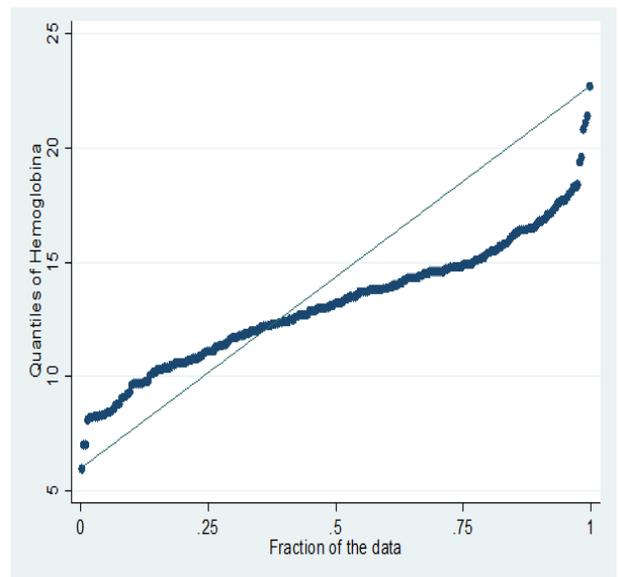
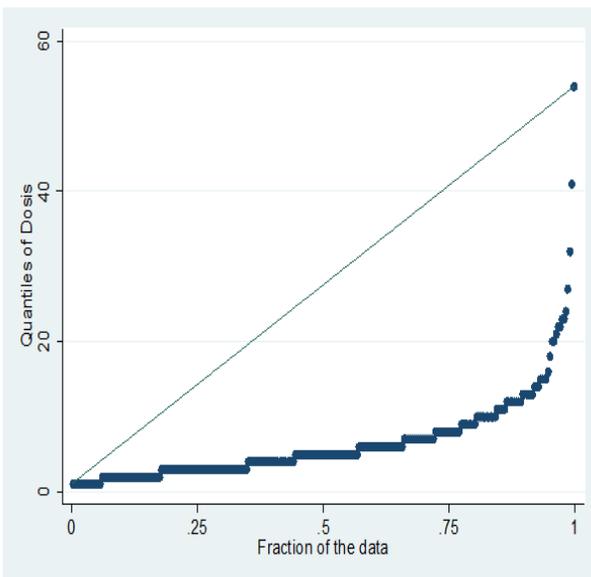
## Anexo 2

### Gráficos de normalidad, cuantil - cuantil para las variables cuantitativas

#### 1. Gráfico para las variables edad y peso



#### 2. Gráfico para las variables dosis de HBPM y nivel de hemoglobina al ingreso

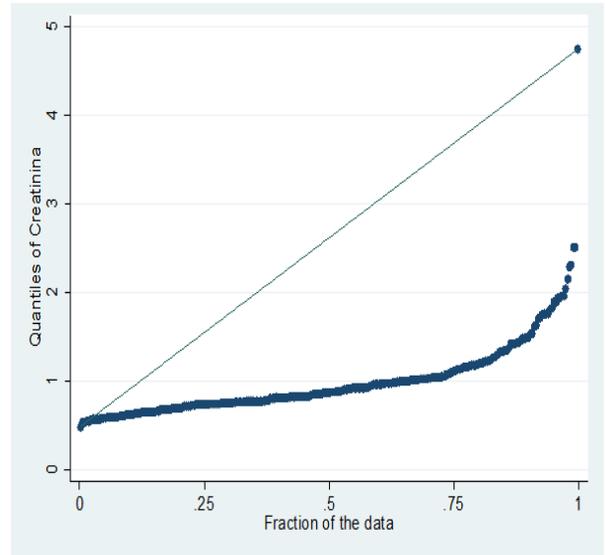
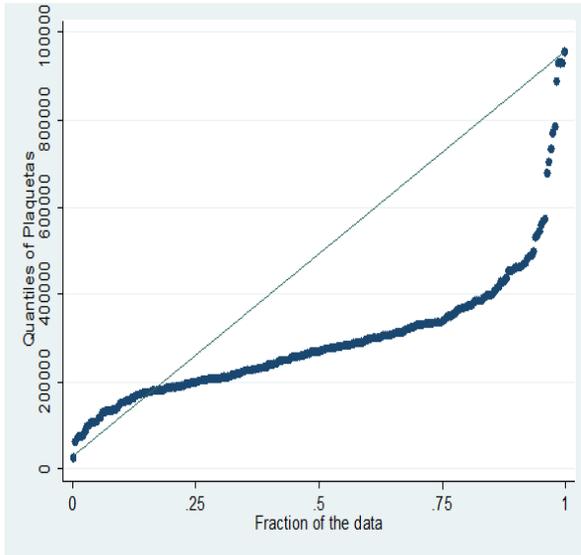




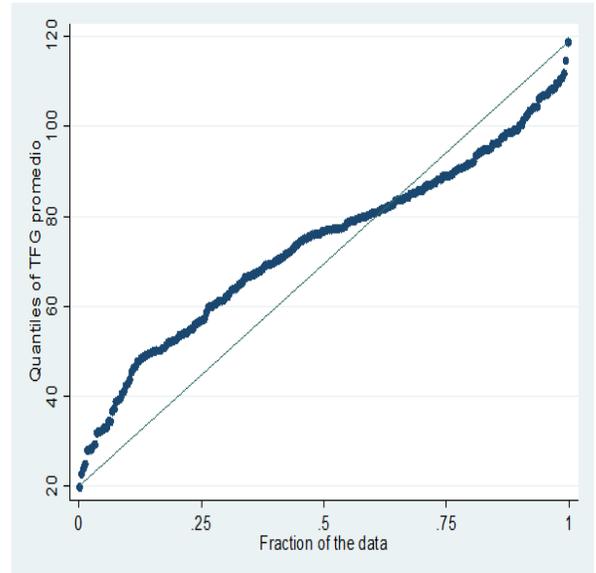
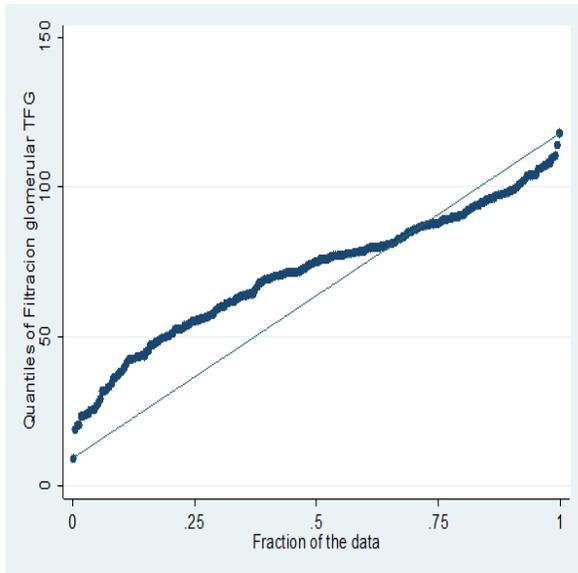
### Anexo 3

#### Gráficos de normalidad, cuantil - cuantil para las variables cuantitativas

##### 1. Gráfico para las variables conteo plaquetario y nivel de creatinina al ingreso



##### 2. Gráfico para variables Tasa de filtración glomerular al ingreso y su promedio

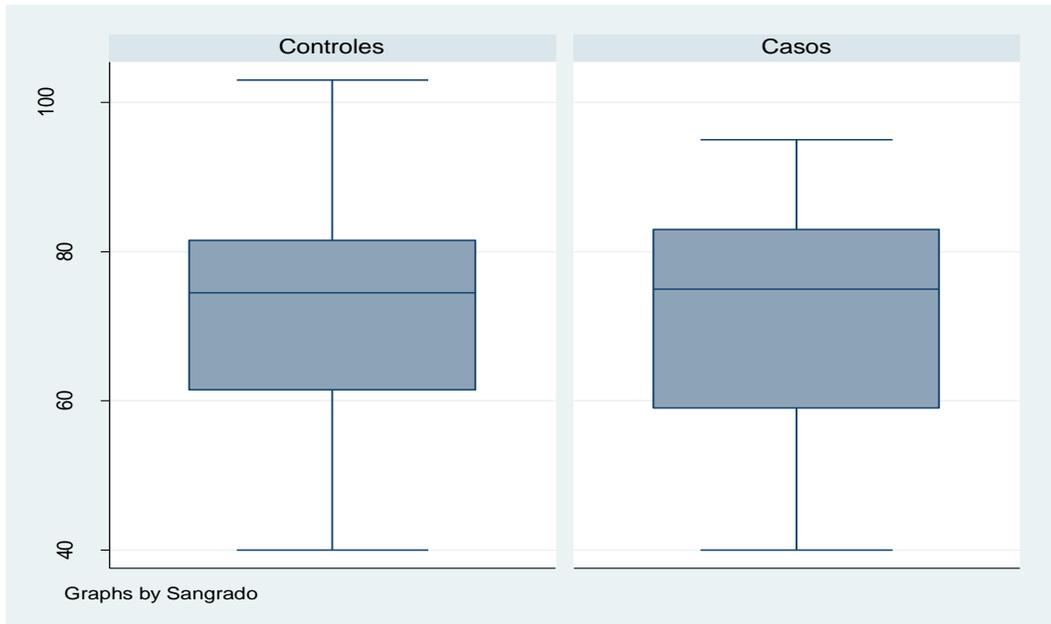




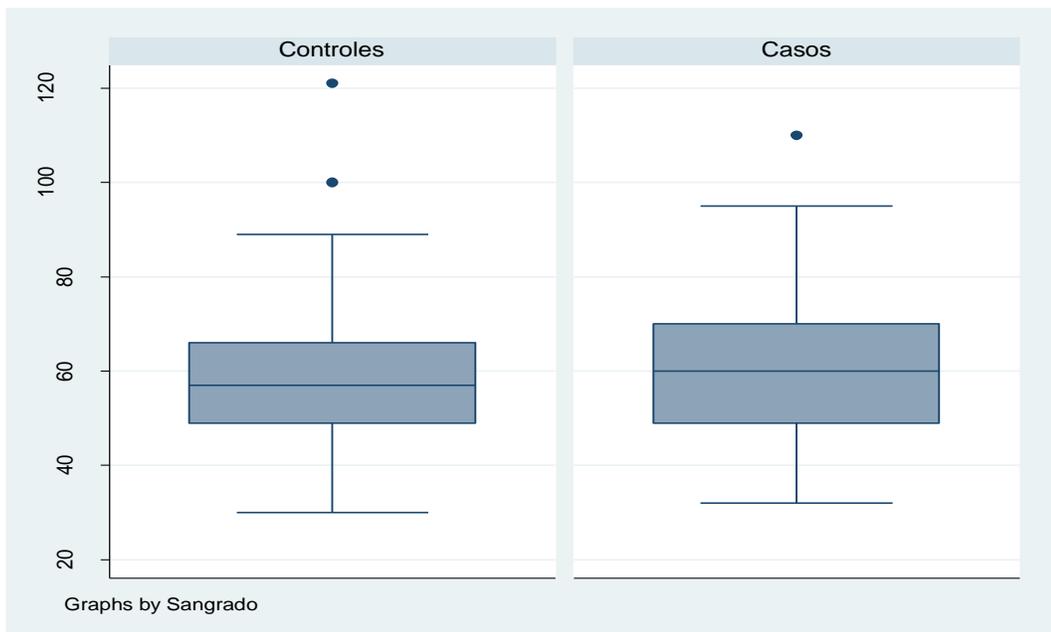
## Anexo 4

### Gráficos de cajas, distribución de frecuencia de variables cuantitativas

#### 1. Gráfico de la variable edad



#### 2. Gráfico de la variable peso

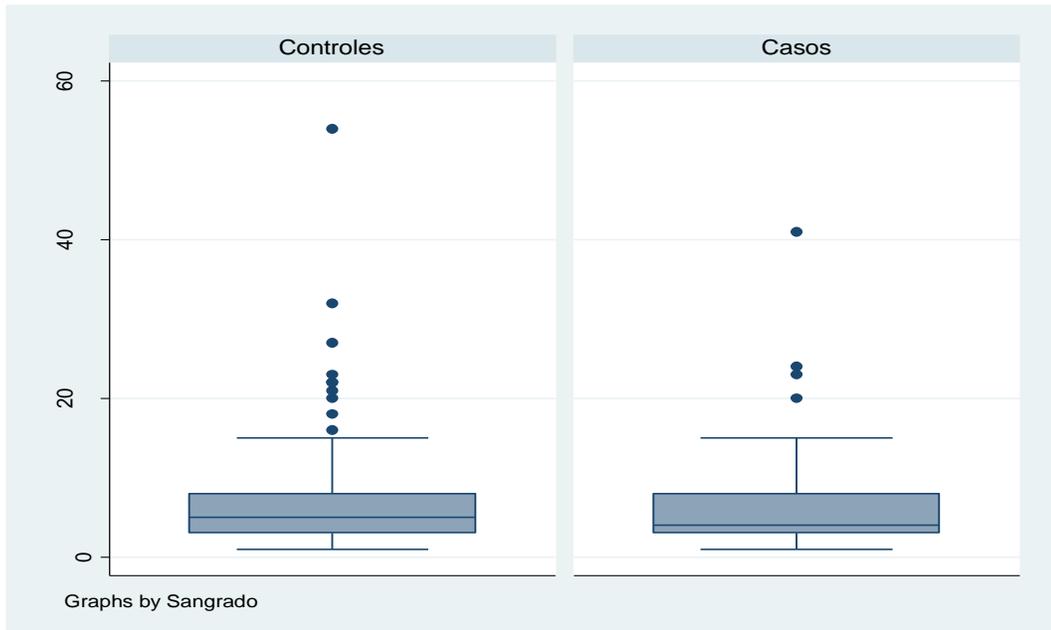




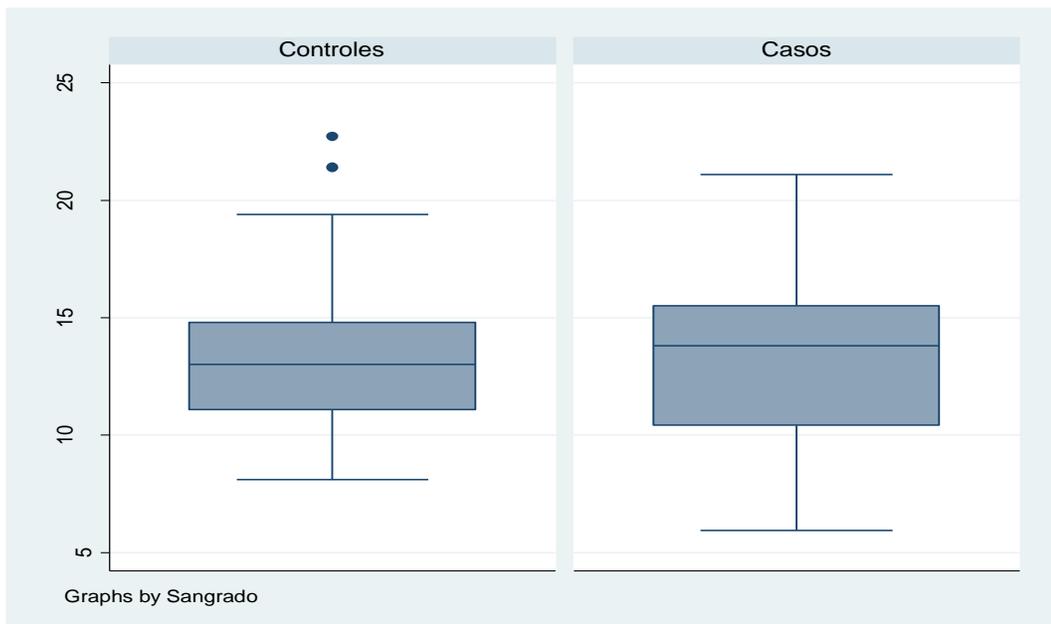
## Anexo 5

### Gráficos de cajas, distribución de frecuencia de variables cuantitativas

#### 1. Gráfico de la variable dosis de HBPM



#### 2. Gráfico de la variable Hemoglobina de ingreso

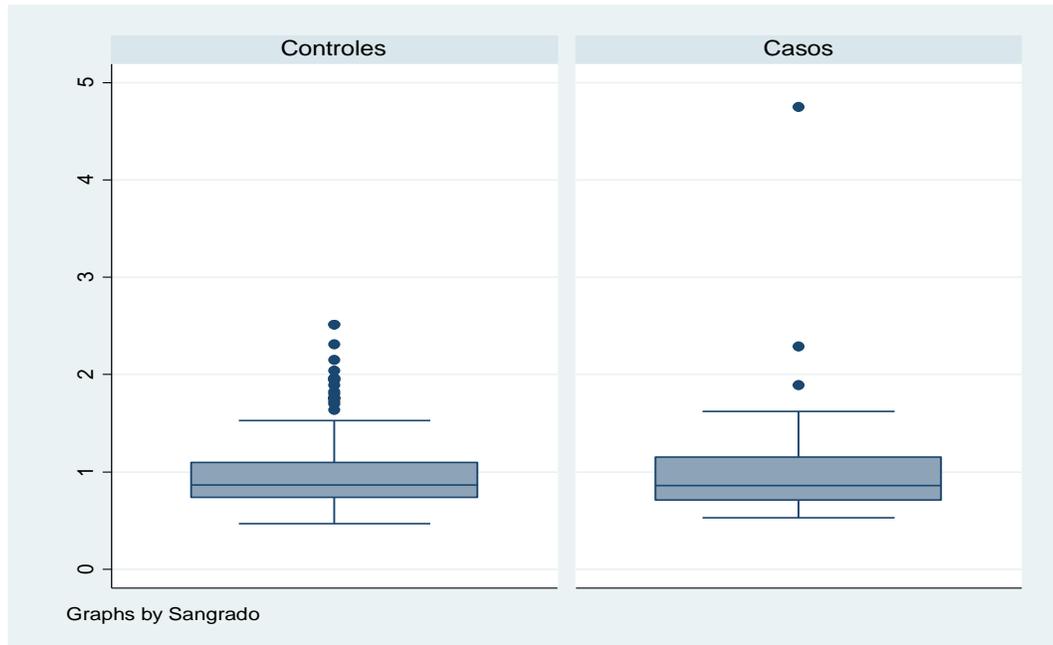




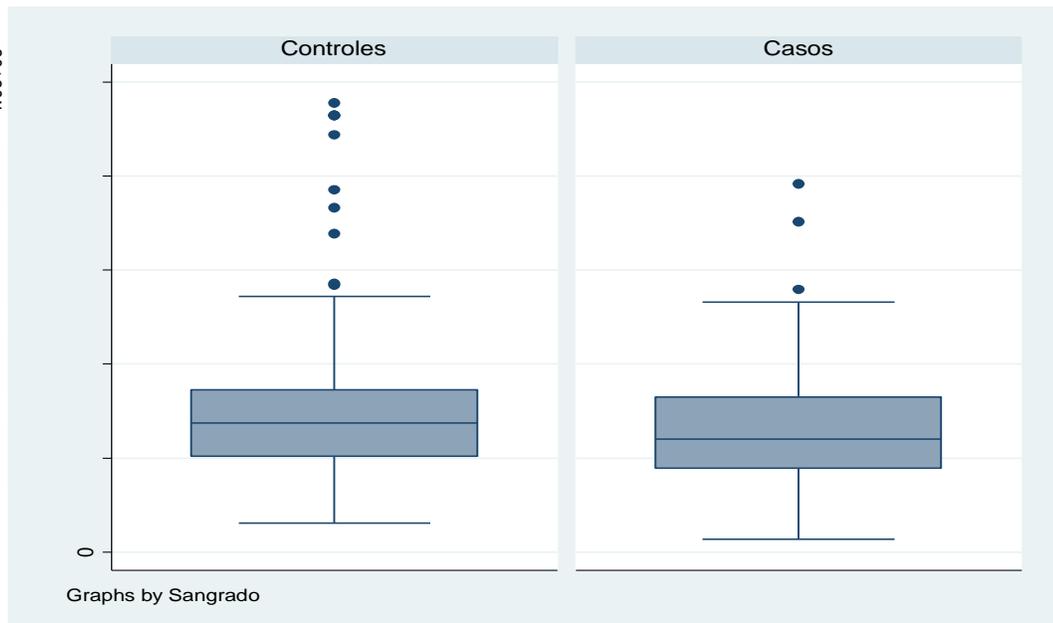
## Anexo 6

### Gráficos de cajas, distribución de frecuencia de variables cuantitativas

#### 1. Gráfico de la variable nivel de creatinina al ingreso



#### 2. Gráfico de la variable conteo plaquetario de ingreso

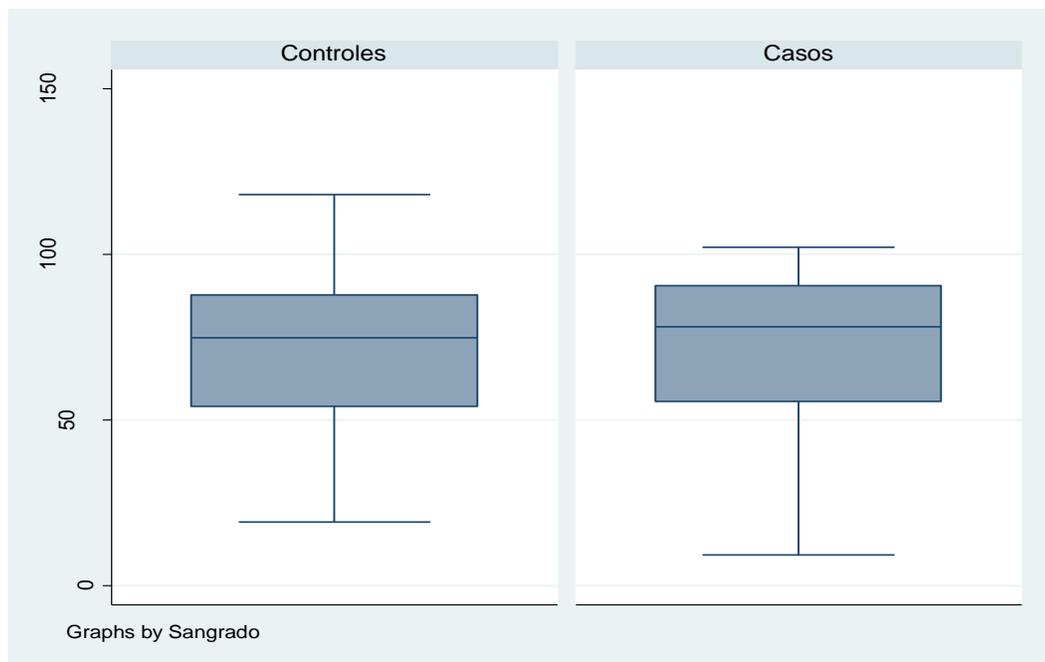




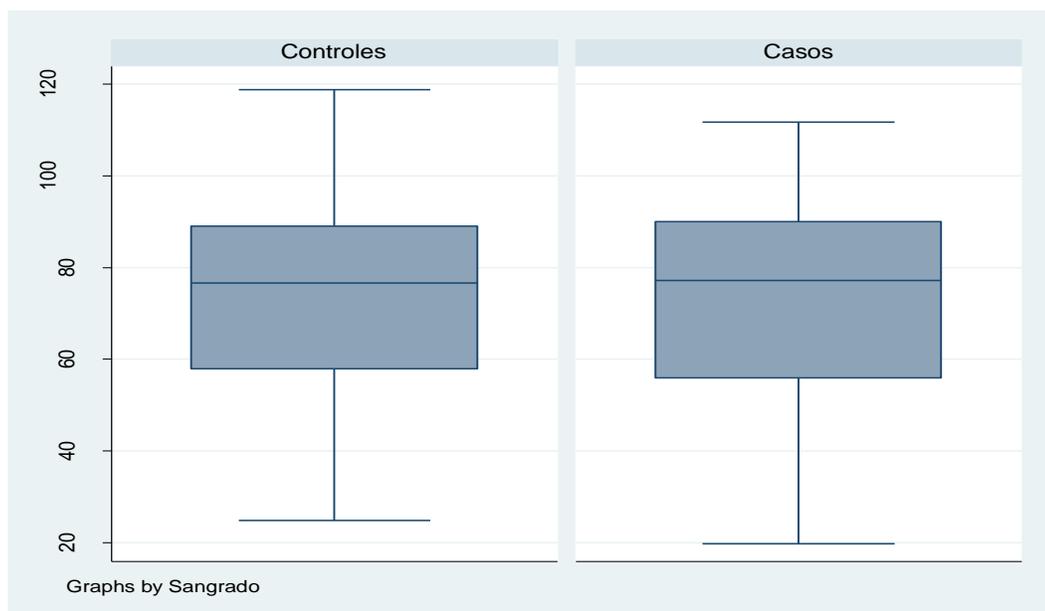
## Anexo 7

### Gráficos de cajas, distribución de frecuencia de variables cuantitativas

#### 1. Gráfico de la variable tasa de filtración glomerular al ingreso



#### 2. Gráfico de la variable tasa de filtración glomerular promedio de hospitalización





## Anexo 8

### Coeficiente de correlación Spearman para las diferentes variables cuantitativas

	<b>edad</b>	<b>peso</b>	<b>dosis</b>	<b>hb1</b>	<b>plaquet1</b>	<b>creat1</b>	<b>tfg1</b>	<b>tfgmed</b>
<b>Edad<sup>+</sup></b>	1,000							
<b>Peso<sup>+</sup></b>	-0,4086	1,000						
<b>Dosis<sup>+</sup></b>	0,0904	-0,1299	1,000					
<b>hb1<sup>*</sup></b>	-0,1172	0,3043	-0,1147	1,000				
<b>plaquet1<sup>*</sup></b>	0,0929	-0,1453	0,0266	-0,0518	1,000			
<b>creat1<sup>*</sup></b>	0,0425	0,2244	-0,0837	0,1287	0,0412	1,000		
<b>tfg1<sup>*</sup></b>	-0,4128	-0,0000	0,0349	-0,0243	-0,0339	-0,8389	1,000	
<b>tfgmed<sup>*</sup></b>	-0,4214	-0,0586	0,1246	-0,0086	0,0124	-0,7519	0,9228	1,000

\* hb1 = Hemoglobina al ingreso, plaquet1 = conteo de plaquetas al ingreso, creat1 = creatinina al ingreso, tfg1 = Tasa de filtración glomerular al ingreso y tfgmed = Tasa de filtración glomerular media durante la hospitalización.<sup>+</sup>= Variables cuantitativas incluidas en el modelo.



## Anexo 9

### Resultados y tablas de la regresión logística condicional

Modelo (A): Incluye todas las variables y las respectivas interacciones multiplicativas

Variable	Odds Ratio	Error estándar	Z	Valor p	[IC 95%]	
Enfermedad renal	1,840	13,56	0,08	0,934	9,79e-07	3460
Edad	1,001	0,018	0,10	0,918	0,966	1,038
Peso	1,037	0,019	2,03	0,043	1,001	1,075
Dosis de HBPM	1,027	0,037	0,72	0,469	0,955	1,104
Género femenino	2,260	1,035	1,78	0,075	0,920	5,547
Trombocitopenia	6,467	4,429	2,73	0,006	1,689	24,75
Cáncer activo	1,912	1,238	1,00	0,316	0,537	6,802
Uso de aspirina	2,520	1,399	1,67	0,096	0,849	7,483
Uso de clopidogrel	8,875	13,37	1,45	0,147	0,462	170,2
Uso de AINES	2,515	1,376	1,69	0,092	0,860	7,352
Uso de IBP	0,333	0,199	-1,83	0,067	0,103	1,078
gen_E*	3,389	45,67	2,61	0,009	2,414	475,6
edad_E*	1,005	0,051	0,12	0,907	0,910	1,111
peso_E*	0,846	0,051	-2,73	0,006	0,751	0,954
dosis_E*	0,928	0,100	-0,69	0,488	0,751	1,146
tcitopenia_E*	0,656	0,884	-0,31	0,755	0,046	9,195
cancer_E*	1,578	2,144	0,34	0,737	0,110	22,63
antiplaq_E*	1,336	1,540	0,25	0,801	0,139	12,78
clopi_E*	1,036	18,27	1,33	0,185	0,326	328,5
aines_E*	0,751	0,903	-0,24	0,812	0,071	7,942
ibp_E*	1,239	1,335	0,20	0,842	0,150	10,24

\* = Interacciones multiplicativas de cada variable

. lrtest A B

Likelihood-ratio test  
(Assumption: B nested in A)

LR chi2(10) = 17,33  
Prob > chi2 = 0,0675



## Anexo 10

### Conjunto de comandos consecutivos del análisis en STATA

<ul style="list-style-type: none"><li>• generate ERC = 1</li><li>• replace ERC = 2 if tfgmed &gt;= 60</li><li>• label var ERC "Funcion renal anormal"</li><li>• label var género "Genero"</li><li>• label var raza "Raza"</li><li>• label var edad "Edad"</li><li>• label var peso "Peso"</li><li>• label var muerte "Muerte"</li><li>• label var uci "Uci"</li><li>• label var dosis "Dosis"</li><li>• label var hb1 "Hemoglobina"</li><li>• label var plaquet1 "Plaquetas"</li><li>• label var tcitopenia "Trombocitopenia"</li><li>• label var inr "INR"</li><li>• label var cancer "Cancer"</li><li>• label var creat1 "Creatinina"</li><li>• label var tfg1 "Filtracion glomerular TFG"</li><li>• label var tfgmed "TFG promedio"</li><li>• label var akin "Lesion renal aguda"</li><li>• label var antiplaq "Uso de ASA"</li><li>• label var clopi "Uso clopidogrel"</li><li>• label var aines "Uso AINES"</li><li>• label var ibp "Uso IBP"</li><li>• label var percuta "Procedimiento percutaneo"</li><li>• label var sanmayor "Sangrado mayor"</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• label define ERC 1 "TFG &lt; 60" 2 "TFG &gt;= 60"</li><li>• label values ERC</li><li>• label define Genero 1 "Femenino" 2 "Masculino"</li><li>• label values genero</li><li>• label define Raza 1 "Mestizo" 2 "Negro"</li><li>• label values raza</li><li>• label define Muerte 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values muerte</li><li>• label define UCI 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values uci</li><li>• label define Trombocitopenia 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values tcitopenia Trombocitopenia</li><li>• label define INR 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values inr INR</li><li>• label define Cancer 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values cancer</li><li>• label define AKIN 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values akin AKIN</li><li>• label define Antiplaquetarios 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values antiplaq Antiplaquetarios</li><li>• label define clopidogrel 1 "Si" 2 "No"</li><li>• label values clopi clopidogrel</li></ul>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• label var diabetes "Diabetes Mellitus"</li> <li>• label var diagnosti "Tipo diagnostico"</li> <li>• encode cancerdx, gen(Cancerdx)</li> <li>• encode quemayor, gen(Quemayor)</li> <li>• encode quesangra, gen(Quesangra)</li> <li>• encode quepercut, gen(Quepercut)</li> <li>• destring sangrado, gen(Sangrado)</li> <li>• label var Cancerdx "Tipo cancer"</li> <li>• label var Quemayor "Tipo sangrado mayor"</li> <li>• label var Quesangra "Tipo sangrado"</li> <li>• label var Quepercut "Tipo procedimiento"</li> <li>• label var Sangrado "Sangrado"</li> <li>• drop cancerdx quemayor quesangra quepercut sangrado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• label define AINES 1 "Si" 2 "No"</li> <li>• label values aines</li> <li>• label define IBP 1 "Si" 2 "No"</li> <li>• label values ibp IBP</li> <li>• label define Percutaneo 1 "Si" 2 "No"</li> <li>• label values percuta Percutaneo</li> <li>• label define SanMayor 1 "Si" 2 "No"</li> <li>• label values sanmayor</li> <li>• label define Diabetes 1 "Si" 2 "No"</li> <li>• label values diabetes</li> <li>• label define Diagnostic 1 "Infecciosas" 2 "Neoplasias " 3 "Respiratorias" 4 "Cardiovasculares" 5 "Metabolicas" 6 "Cirrosis" 7 "Otras"</li> <li>• label values diagnosti Diagnostic</li> <li>• tab genero Sangrado, col</li> <li>• tab cancer Sangrado, col</li> <li>• tab aines Sangrado, col</li> </ul>
---	---

## Anexo 11

### Conjunto de comandos consecutivos del análisis en STATA, continuación

<ul style="list-style-type: none"> <li>• tab ibp Sangrado, col</li> <li>• tab antiplaq Sangrado, col</li> <li>• tab clopi Sangrado, col</li> <li>• tab muerte Sangrado, col</li> <li>• tab tcitopenia Sangrado, col</li> <li>• tab diabetes Sangrado, col</li> <li>• tab ERC Sangrado, col</li> <li>• tab percuta Sangrado, col</li> <li>• tabstat edad peso hb1 plaquet1 creat1 tfg1 tfgmed dosis, statistics( mean sd ) by(Sangrado) columns(variables)</li> <li>• ttest edad, by(Sangrado)</li> <li>• ttest peso, by(Sangrado)</li> <li>• ttest hb1, by(Sangrado)</li> <li>• ttest plaquet1, by(Sangrado)</li> <li>• ttest creat1, by(Sangrado)</li> <li>• ttest tfg1, by(Sangrado)</li> <li>• ttest tfgmed, by(Sangrado)</li> <li>• ttest dosis, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum edad, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum peso, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum hb1, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum plaquet1, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum creat1, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum tfg1, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum tfgmed, by(Sangrado)</li> <li>• ranksum dosis, by(Sangrado)</li> <li>• graph box edad, by(Sangrado)</li> <li>• graph box peso, by(Sangrado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prtesti 51 0.725 204 0.828</li> <li>• prtesti 51 0.352 204 0.240</li> <li>• prtesti 51 0.098 204 0.034</li> <li>• prtesti 51 0.156 204 0.122</li> <li>• prtesti 51 0.274 204 0.137</li> <li>• tab ERC, gen(ERCdum)</li> <li>• tab genero, gen(gendum)</li> <li>• tab tcitopenia, gen(tcitopeniadum)</li> <li>• tab cancer, gen(cancerdum)</li> <li>• tab antiplaq, gen(antiplaqdum)</li> <li>• tab clopi, gen(clopidum)</li> <li>• tab aines, gen(ainesdum)</li> <li>• tab ibp, gen(ibpdum)</li> <li>• tab diabetes, gen(diabetesdum)</li> <li>• tab muerte, gen(muertedum)</li> <li>• tab percuta, gen(percutadum)</li> <li>• gen gen_E = genero*ERCdum1</li> <li>• gen edad_E = edad*ERCdum1</li> <li>• gen peso_E = peso*ERCdum1</li> <li>• gen dosis_E = dosis*ERCdum1</li> <li>• gen tcitopenia_E = tcitopenia*ERCdum1</li> <li>• gen cancer_E = cancer*ERCdum1</li> <li>• gen antiplaq_E = antiplaq*ERCdum1</li> <li>• gen clopi_E = clopi*ERCdum1</li> <li>• gen aines_E = aines*ERCdum1</li> <li>• gen ibp_E = ibp*ERCdum1</li> <li>• gen percuta_E = percuta*ERCdum1</li> </ul>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• graph box dosis, by(Sangrado)</li> <li>• graph box hb1, by(Sangrado)</li> <li>• graph box creat1, by(Sangrado)</li> <li>• graph box plaquet1, by(Sangrado)</li> <li>• graph box tfg1, by(Sangrado)</li> <li>• graph box tfgmed, by(Sangrado)</li> <li>• swilk edad peso dosis hb1 plaquet1 creat1 tfg1 tfgmed</li> <li>• prtesti 51 0.627 204 0.598</li> <li>• prtesti 51 0.294 204 0.259</li> <li>• prtesti 51 0.078 204 0.024</li> <li>• prtesti 51 0.196 204 0.264</li> <li>• prtesti 51 0.215 204 0.127</li> <li>• prtesti 51 0.254 204 0.127</li> <li>• prtesti 51 0.333 204 0.171</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cc Sangrado ERCdum1</li> <li>• tab genero ERCdum1, col</li> <li>• tab cancer ERCdum1, col</li> <li>• tab aines ERCdum1, col</li> <li>• tab ibp ERCdum1, col</li> <li>• tab antiplaq ERCdum1, col</li> <li>• tab clopi ERCdum1, col</li> <li>• tab muerte ERCdum1, col</li> <li>• tab tcitopenia ERCdum1, col</li> <li>• tab diabetes ERCdum1, col</li> <li>• tab percuta ERCdum1, col</li> <li>• tabstat edad peso hb1 plaquet1 creat1 tfg1 tfgmed dosis, statistics( mean sd ) by(ERCdum1)columns(variables)</li> <li>• ttest edad, by(ERCdum1)</li> <li>• ttest peso, by(ERCdum1)</li> <li>• ttest hb1, by(ERCdum1)</li> </ul>
---	---

## Anexo 12

### Conjunto de comandos consecutivos del análisis en STATA, continuación

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• ttest plaquet1, by(ERCdum1)</li><li>• ttest dosis, by(ERCdum1)</li><li>• ttest creat1, by(ERCdum1)</li><li>• ttest tfg1, by(ERCdum1)</li><li>• ttest tfgmed, by(ERCdum1)</li><li>• clogit Sangrado ERCdum1, group(grupo)</li><li>• clogit, or</li><li>• clogit Sangrado ERCdum1 edad peso dosis gendum1 tcitopeniadum1 cancerdum1 antiplaqdum1 clopidum1 ainesdum1 ibpdum1 gen_E edad_E peso_E dosis_E tcitopenia_E cancer_E antiplaq_E clopi_E aines_E ibp_E, group(grupo)</li><li>• clogit, or</li><li>• estimate store A</li><li>• clogit Sangrado ERCdum1 edad peso dosis gendum1 tcitopeniadum1 cancerdum1 antiplaqdum1 clopidum1 ainesdum1 ibpdum1, group(grupo)</li><li>• clogit, or</li><li>• estimate store B</li><li>• lrtest A B</li><li>• clogit Sangrado ERCdum1 peso gendum1 tcitopeniadum1 antiplaqdum1 ainesdum1 ibpdum1, group(grupo)</li><li>• clogit, or</li><li>• estimate store C</li><li>• lrtest B C</li><li>• clogit Sangrado ERCdum1 gendum1 tcitopeniadum1 antiplaqdum1 ainesdum1 ibpdum1, group(grupo)</li><li>• clogit, or</li><li>• estimate store D</li><li>• clogit Sangrado ERCdum1 tcitopeniadum1 antiplaqdum1 ainesdum1 ibpdum1, group(grupo)</li><li>• clogit, or</li><li>• estimate store E</li><li>• fitstat</li></ul> |  |
|---|--|



## Bibliografía

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2):e419S–e496S.
2. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19–25.
3. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(1):1–5.
4. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis*. 1986;16(2):159–64.
5. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793–800.
6. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874–9.
7. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention

of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Hear J.* 2003;145(4):614–21.

8. Keller F, Flosbach CW, THE PRIME Study Group. A randomised multicentre double blind study investigating the efficacy and safety of the low molecular weight heparin enoxaparin versus unfractionated heparin in the prevention of thromboembolism in immobilised medical patients. *Thrombosis & Haemostasis* 1995; 73(6):1106.
9. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450–7.
10. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: I-22-I-30.
11. Worsley DF, Alavi a. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med.* 1995;36(12):2380–7.
12. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(5):426–31.
13. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1240–5.
14. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1476–86.
15. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane database Syst Rev.* 2014;5(5):CD003747.

16. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis. *Chest*. 2011;140(2):374–81.
  17. Sachdeva A, Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD001484.
  18. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-9.
  19. Dennis JR, Acevedo JR, Restrepo HF ¿Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? *Acta Med Colomb*. 2009; 34: 11-16.
  20. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: Findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. *Chest*. 2007;132(3):936–45.
  21. Själander A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: A meta-analysis. *J Intern Med*. 2008;263(1):52–60.
  22. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(1):313–41.
  23. Weitz DS, Weitz JI. Update on heparin: What do we need to know? *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(2):199–207.
- Bibliografía
24. ... .., Japila I, Venkataraman G, Sasisekharan R. Heparin and Heparan sulfate: Analyzing structure and microheterogeneity. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;207:159–76.
  25. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants:

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2):e24S–e43S.

26. Dhillon S, Plosker GL. Fondaparinux: use in thromboprophylaxis of acute medical patients. *Drugs Aging*. 2008; 25(1):81-8.
27. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008;168(16):1805–12.
28. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;(9):673–84.
29. Mahe I, Guoin-Thibault I, Drouet L, Simoneau G, Di Castillo H, Siguret V, et al. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: Influence of renal function on anti-Xa activity level. *Drugs and Aging*. 2007;24(1):63–71.
30. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105(3):225–31.
31. Douketis J, Collet JP, Montalescot G. Does severe renal insufficiency increase the risk of bleeding after administration of low-molecular-weight heparin? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(11):616-7.
32. Elsaid KA, Collins CM. Initiative to improve thromboprophylactic enoxaparin exposure in hospitalized patients with renal impairment. *Am J Heal Pharm*. 2012;69(5):390–6.
33. Summary of Product Characteristics – Fragmin (dalteparin) 2500 IU. Pfizer Ltd.

- Acceso por <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26895/SPC/>. [Fecha de la revisión del texto septiembre de 2013].
34. Summary of Product Characteristics – Clexane (enoxaparin) Forte Syringes Sanofi Aventis. Acceso por <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26895/SPC/>. [Fecha de la revisión del texto septiembre de 2013].
  35. Summary of Product Characteristics – Innohep (tinzaparin) 10,000 IU/ml. Leo Laboratories Ltd. Acceso por <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2623/SPC/>. [Fecha de la revisión del texto septiembre de 2013].
  36. Schulz KF, Grimes D a. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002;359(9304):431–4.
  37. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Case-control epidemiological studies: theoretical bases, variants and applications. *Salud Publica Mex*. 2001; 43(2):135-50.
  38. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Epidemiologic study design. *Salud Publica Mex*. 2000; 42(2):144-54.
  39. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in Observational Epidemiology*. 2<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press; 1986.
  40. Rothman K, Greenland S, & Lash T. *Modern Epidemiology*. 3<sup>th</sup> edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
  41. David G. Kleinbaum, Mitchel Klein. *Logistic Regression A Self Learning Text*. 3<sup>th</sup> Bibliografía York: Springer; 2010.
  42. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010;96(11):879–82.

43. Ernster VL. Nested case control studies. *Prev Med.* 1994; 23(5):587-90.
44. Essebag V, Genest J, Suissa S, Pilote L. The nested case-control study in cardiology. *Am Heart J.* 2003;146(4):581–90.
45. Langholz B, Clayton D. Sampling strategies in nested case-control studies. *Environ Health Perspect.* 1994 Nov;102 Suppl:47–51.
46. Kim RS. A new comparison of nested case-control and case-cohort designs and methods. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(3):197-207.
47. Sutton-Tyrrell K. Assessing bias in case control studies. Proper selection of cases and controls. *Stroke.* 1991; 22(7):938-42.
48. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet.* 2005;365(9468):1429-33.
49. Wacholder S. Bias in full cohort and nested case-control studies? *Epidemiology.* 2009; 20(3):339-40.
50. Langholz B, Richardson D. Are nested case control studies biased? *Epidemiology.* 2009; 20(3):321-9.
51. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344–9.
52. Bryan Langholz. *Encyclopedia of Biostatistics*. 2<sup>th</sup> Edition. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
53. Long J.S, Freese J. *Regression Models for Categorical Dependent Variables Using Stata*. 3<sup>th</sup> Edition. College Station, TX; 2014. Stata Press.

54. Mc Fadden D.L. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. In:Frontiers in Econometrics. 2<sup>th</sup> Edition. New York P. Zarembka; 1974. p. 105–142.
55. Pang D. A relative power table for nested matched case-control studies. *Occup Environ Med.* 1999; 56(1):67-9.
56. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987:297–300.
57. Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
58. Calvo M, Cayuela A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: Una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 85-93.
59. Freedman LS, Pee D. Return to a note on screening regression equations. *Am Statistician* 1989; 43: 279-282.
60. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373–9.
61. Kim RS. Lesser Known Facts about Nested Case-Control Designs. *J Transl Med Epidemiol.* 2013; 1(1): 100.
62. Conditional Logistic Regression. UCLA: Statistical Consulting Group. from <http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/notes2/> (Fecha de la revisión del texto, septiembre 2013).
- Bibliografía ; Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015; 25(3):415-28.
64. Thorat MA, Cuzick J. Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(1):5-18.
65. Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(17):5382-92.

66. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
67. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31.
68. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
69. Hamilton LC. *Statistics with STATA 12*. 8<sup>th</sup> edition. Cengage; 2013.
70. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Resolución 8430 de 1993, República de Colombia. Ministerio de Salud, (1993). [www.dib.unal.edu.co/promocion/etica\\_res\\_8430\\_1993.pdf](http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf).
71. Mazzanti M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Colomb Bioética*. 2011;6(1):124–44.