

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Complicaciones hemorrágicas durante la  
utilización de heparinas de bajo peso molecular  
en pacientes con insuficiencia renal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Estrella Díaz Gómez**

DIRECTORES

**Benito García Díaz  
Irene Iglesias Peinado**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA**



**COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DURANTE LA  
UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO  
MOLECULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
RENAL**

**TESIS DOCTORAL**

ESTRELLA DÍAZ GÓMEZ

MADRID, 2016



# COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DURANTE LA UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Tesis doctoral que presenta Estrella Díaz Gómez  
para aspirar al Grado de Doctora en Farmacia



Esta tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Benito García Díaz

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado



# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## FACULTAD DE FARMACIA

### Departamento de Farmacología



**Dr. D. Benito García Díaz**, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés.

**Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado**, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

#### **CERTIFICAN**

Que el presente trabajo titulado: “**Complicaciones hemorrágicas durante la utilización de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal**” realizado por la licenciada Dña. Estrella Díaz Gómez bajo nuestra dirección, reúne todas las características necesarias para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid a 25 de febrero de 2016.

Dr. D. Benito García Díaz

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado



## AGRADECIMIENTOS

Viendo ya el final de este largo camino, es el momento de agradecer a las personas que han estado a mi lado estos años de manera constante.

En primer lugar a mis directores de tesis, Benito García Díaz e Irene Iglesias Peinado. Benito, gracias por animarme cuando después del máster, aún no me decidía a dar este gran paso de comenzar esta tesis doctoral y más tarde por darme tanto apoyo durante su elaboración.

A mis padres, Javier y Esperanza, por no dejar de “apretar” ni un solo día para que no me despistara del objetivo y por estar en todos los altibajos del recorrido (en su sentido más amplio, los últimos 30 años).

Por supuesto a Javi, por no dejar de creer nunca en mí y en mis objetivos profesionales: no sabes cuánto ayuda que me digas que piensas que soy una luchadora y que te sientes orgulloso.

Mi especial agradecimiento también a David Suárez, por ayudarme en la recogida de datos y por su amistad.

No me olvido de Alicia Lázaro, por su confianza y apoyo tanto a nivel profesional como personal. Un gran ejemplo profesional y de motivación desde que me empecé a formar en esta bonita profesión que es la farmacia hospitalaria y que tengo la suerte de tener cerca.

Gracias Francisco Hidalgo, por ayudar con tus grandes conocimientos informáticos, ya que sin ellos y tus ganas de colaborar, la selección de pacientes habría sido una tarea infinita.

También a todo el Servicio de Farmacia del Hospital Severo Ochoa, que con Benito al frente, me ha permitido desarrollar este proyecto y donde, en el año 2008, decidí que mi ilusión era ser farmacéutica de hospital.

Mi agradecimiento también a Ramón que, desde el Servicio de Hematología, ha colaborado siempre que se lo he pedido, facilitando muchísimo las cosas.

A Irene López Gómez, por darme la mano en los momentos malos ayudándome a dejarlos atrás y por hacer que los buenos sean los que permanezcan en la memoria.

Por último a todos mis amigos que, cada uno a su manera, me han apoyado en los momentos difíciles.

**A mis padres y a Javi**



# ÍNDICE GENERAL

I. ABREVIATURAS .....	15
II. ÍNDICE DE TABLAS .....	17
III. ÍNDICE DE FIGURAS .....	19
IV. RESUMEN .....	23
V. ABSTRACT .....	29
1 INTRODUCCIÓN .....	35
1.1 Tromboembolismo venoso .....	35
1.1.1 Factores de riesgo .....	36
1.1.2 Diagnóstico .....	37
1.1.3 Profilaxis .....	40
1.1.4 Tratamiento .....	45
1.1.5 Fármacos anticoagulantes .....	46
1.1.5.1 Heparinas de bajo peso molecular .....	47
1.1.5.2 Fondaparinux .....	52
1.1.5.3 Heparina no fraccionada .....	53
1.1.5.4 Antagonistas de vitamina K .....	54
1.1.5.5 Anticoagulantes orales más recientes .....	55
1.2 Monitorización de HBPM. Actividad anti factor-Xa .....	58
1.3 Insuficiencia renal .....	60
1.3.1 Tasa de filtrado glomerular .....	61
1.4 Hemorragia .....	63
1.4.1 Factores de riesgo de hemorragia .....	65
1.5 Interacciones .....	65
1.6 Uso de HBPM en insuficiencia renal .....	66
1.7 Ajuste de dosis .....	69
1.8 Guías de práctica clínica .....	69
2 JUSTIFICACIÓN .....	73
3 OBJETIVOS .....	77
4 MATERIAL Y MÉTODOS .....	81
4.1 Diseño del estudio .....	81
4.2 Ámbito y población de estudio .....	82
4.2.1 Población .....	82
4.2.2 Estimación del tamaño muestral .....	82

4.2.3	Criterios de inclusión .....	83
4.2.4	Criterios de exclusión .....	84
4.2.5	Consideraciones éticas.....	84
4.3	Metodología .....	85
4.3.1	Selección de la población de pacientes .....	85
4.3.2	Variables .....	87
4.3.3	Base de datos .....	90
4.3.4	Análisis de datos .....	90
5	RESULTADOS .....	95
5.1	Características sociodemográficas y clínicas .....	95
5.1.1	Variables sociodemográficas .....	95
5.1.2	Comorbilidades.....	96
5.2	Variables farmacoterapéuticas .....	97
5.2.1	Tipo de HBPM e indicación .....	97
5.2.2	Tiempo de seguimiento .....	98
5.2.3	Dosis total diaria .....	99
5.2.4	Servicios prescriptores .....	102
5.2.5	Tratamiento concomitante .....	103
5.3	Variables de laboratorio .....	104
5.3.1	Función renal.....	104
5.3.2	Anti- Xa .....	106
5.4	Variables de seguimiento .....	109
5.4.1	Causas de fin de seguimiento.....	109
5.5	Variable principal de seguridad .....	110
5.5.1	Hemorragias totales por grupo .....	110
5.5.2	Medidas de asociación .....	111
5.5.3	Análisis de las hemorragias en función de su gravedad .....	111
5.5.4	Distribución de las hemorragias según la HBPM empleada y su indicación. .....	113
5.5.5	Distribución de las hemorragias según el tiempo de seguimiento y la presencia de tratamiento concomitante .....	114
5.5.6	Dosis empleadas en los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos.....	115
5.5.7	Distribución de los eventos hemorrágicos según grado de IR.....	117
5.5.8	Determinación de anti-Xa en los pacientes con eventos hemorrágicos .	118
5.5.9	Distribución de eventos hemorrágicos según las variables categóricas.	119
5.6	Regresión logística.....	120

5.6.1	Regresión logística univariante .....	120
5.6.2	Regresión logística multivariante .....	121
5.7	Adaptación a las guías de práctica clínica y ficha técnica .....	121
6	DISCUSIÓN .....	125
6.1	Características sociodemográficas y clínicas .....	126
6.1.1	Variables sociodemográficas .....	126
6.1.2	Comorbilidades.....	127
6.2	Variables farmacoterapéuticas .....	128
6.3	Variables de laboratorio .....	131
6.4	Variable principal de seguridad .....	137
6.4.1	Análisis de las hemorragias en función de su gravedad .....	137
6.4.2	Distribución de las hemorragias según la HBPM empleada y su indicación.....	138
6.4.3	Distribución de eventos hemorrágicos según el grado de insuficiencia renal.....	141
6.5	Regresión logística.....	142
6.6	Adaptación a las guías de práctica clínica y ficha técnica .....	143
6.7	Propuestas.....	145
7	CONCLUSIONES.....	149
8	ANEXOS.....	153
9	BIBLIOGRAFÍA .....	159



# I. ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

ACO: anticoagulantes orales

ALT: alanina aminotransferasa

ARR: aumento relativo del riesgo

AST: aspartato aminotransferase

ATIII: antitrombina III.

CICr: aclaramiento de creatinina

Cr<sub>s</sub>: creatinina sérica

EEII: extremidades inferiores

EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España

ERC: enfermedad renal crónica

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

FG: filtrado glomerular

FXa: factor X activado

FR normal: función renal normal.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GPC: guías de práctica clínica

GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries

HBPM: heparinas de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HUSO: Hospital Universitario Severo Ochoa

IA: incidencia acumulada

IC: intervalo de confianza

INR: ratio internacional normalizado

IR: insuficiencia renal

IRC: insuficiencia renal crónica

ISMP: Instituto para el uso Seguro de los Medicamentos (Institute for Safe Medication Practice)

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LSN: límite superior de la normalidad

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease  
MEDENOX: Medical patients with Enoxaparin  
NICE: Nacional Institute for Health and Care Excellence  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
RAR: reducción absoluta del riesgo  
RR: riesgo relativo  
S.C.: subcutáneo  
SECOT: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatológica  
S.E.N.: Sociedad Española de Nefrología  
TEP: tromboembolismo pulmonar  
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction  
TP: tiempo de protrombina  
TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado  
TVP: trombosis venosa profunda  
U.I.: unidades internacionales  
UCI: unidades de cuidados intensivos  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

## II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Wells con dos categorías (29) .....	39
Tabla 2. Diferencias entre las distintas Heparinas de Bajo Peso Molecular (58) .....	49
Tabla 3. Niveles de anti-Xa objetivo para diferentes HBPM en el tratamiento de TVP	59
Tabla 4: Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en pacientes adultos (Sistema Internacional de Unidades) (98) .....	62
Tabla 5: Clasificación de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation (103) .....	63
Tabla 6: Clasificación de las hemorragias según la OMS .....	64
Tabla 7. Cálculo del tamaño muestral para diferentes valores de $\alpha$ y de $\beta$ .....	83
Tabla 8. Características sociodemográficas.....	95
Tabla 9. Tipos de comorbilidades .....	97
Tabla 10. Distribución por tipo de HBPM e indicación.....	98
Tabla 11. Tiempo de seguimiento según tipo de HBPM e indicación.....	99
Tabla 12. Dosis total diaria de bemparina por grupo de estudio.....	100
Tabla 13. Dosis total diaria de dalteparina en profilaxis .....	100
Tabla 14: Dosis total diaria de dalteparina en tratamiento por grupo de estudio .....	101
Tabla 15: Distribución de la prescripción por servicios clínicos .....	102
Tabla 16. Distribución de los tratamientos concomitantes.....	104
Tabla 17: Valores de Cr sérica media y MDRD-4 medio para ambos grupos.....	105
Tabla 18. Distribución de los pacientes del grupo de estudio según su grado de IR .	105
Tabla 19. Pacientes en profilaxis o tratamiento con dalteparina con determinación de niveles de antiXa .....	107
Tabla 20. Pacientes en profilaxis con bemparina en los que se realizó determinación de anti-Xa .....	108
Tabla 21. Distribución de las causas de fin de seguimiento .....	109
Tabla 22. Medidas de asociación.....	111
Tabla 23. Grado de hemorragia presentado en los pacientes según escala de la OMS .....	112
Tabla 24. Distribución de las hemorragias según el tipo de heparina y su indicación. .....	113
Tabla 25. Comparación hemorragias intragrupo. ....	114
Tabla 26: Tiempo de seguimiento y existencia de tratamiento concomitante en los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos según grupo de estudio .....	115

Tabla 27. Dosis total diaria de bemiparina en profilaxis en pacientes con eventos hemorrágicos.....	115
Tabla 28. Dosis total diaria de dalteparina en profilaxis en pacientes con eventos hemorrágicos.....	116
Tabla 29. Dosis total diaria de dalteparina en tratamiento en pacientes con eventos hemorrágicos.....	116
Tabla 30. Distribución de los eventos hemorrágicos según grado de IR.....	117
Tabla 31. Pacientes con determinación de anti-Xa que presentaron eventos hemorrágicos.....	118
Tabla 32. Distribución de eventos hemorrágicos según variables categóricas.....	119
Tabla 33. Resultados de la regresión logística univariante.....	120
Tabla 34. Resultados del análisis por regresión logística multivariante.....	121
Tabla 35: adaptación a las guías de práctica clínica NICE y ACCP de 2012.....	122
Tabla 36. Resumen de estudios con dalteparina a dosis profilácticas con objetivo farmacodinámico.....	134
Tabla 37. Características de los estudios con fines farmacodinámicos de dalteparina a dosis terapéuticas.....	135

### III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: cascada de la coagulación.....	47
Figura 2. Esquema del estudio de cohortes retrospectivo.....	81
Figura 3. Esquema de la selección de pacientes. ....	86
Figura 4. Distribución de edad por grupo .....	96
Figura 5. Distribución de edad por grupo .....	96
Figura 6. Existencia de prescripción de tratamiento concomitante por grupo.....	103
Figura 7. Distribución de eventos hemorrágicos por grupo de estudio .....	110



# **RESUMEN**



## **IV. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

Las heparinas de bajo peso molecular, son medicamentos anticoagulantes ampliamente empleados en los pacientes ingresados en los hospitales, tanto para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, como para su profilaxis.

Se trata de medicamentos que llevan muchos años comercializados pero que, en determinadas poblaciones, como en el caso de los pacientes con función renal deteriorada, no están estudiados en profundidad. En estos pacientes se podría producir bioacumulación que podría acabar derivando en hemorragias, debido a la eliminación fundamentalmente renal de estos medicamentos.

Varias agencias sanitarias de diferentes servicios de salud (Francia, Reino Unido) han emitido comunicados alertando del riesgo de su empleo a dosis plenas en este tipo de pacientes. Por otro lado, el Instituto para uso Seguro de los Medicamentos (ISMP), clasifica las HBPM como medicamentos de alto riesgo, identificando a los pacientes con insuficiencia renal como pacientes más vulnerables.

No se dispone de los mismos datos para las diferentes heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal. La más estudiada ha sido enoxaparina, para la que existen recomendaciones claras de monitorización (mediante la medición del anti-Xa) y ajuste de dosis, tanto en profilaxis como en tratamiento, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min. En el presente trabajo se han estudiado dos HBPM (dalteparina y bemiparina) en las que no hay datos concluyentes sobre el riesgo de hemorragia en esta subpoblación de pacientes.

### **OBJETIVOS**

El objetivo principal es estudiar y analizar las complicaciones hemorrágicas en la práctica clínica real producidas por dalteparina y bemiparina en pacientes con insuficiencia renal.

Los objetivos secundarios son:

- Analizar si existe riesgo incrementado de hemorragia al emplear bemiparina respecto a dalteparina en profilaxis en pacientes con IR.

- Comprobar si existen diferencias en la incidencia de hemorragia cuando se emplea dalteparina en profilaxis respecto a dalteparina en tratamiento en pacientes con IR.
- Identificar factores de riesgo que influyen significativamente en la aparición de eventos hemorrágicos.
- Determinar el grado de aplicación de las recomendaciones contenidas en la ficha técnica de dalteparina.
- Evaluar el grado de aplicación de las recomendaciones contenidas en las guías de práctica clínica en cuanto a la determinación del anti-Xa para ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos ingresados a lo largo del año 2013 en tratamiento o profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa con dalteparina o bemiparina.

Se compararon dos grupos, uno de pacientes con insuficiencia renal (grupo de estudio), definida por un valor de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dL y un aclaramiento de creatinina medido por la fórmula MDRD-4 inferior a 50 mL/min y otro con función renal normal (grupo control), definida por un valor del MDRD-4 por encima de 50 mL/min. Todos los pacientes tuvieron que permanecer en tratamiento o profilaxis con dalteparina o bemiparina durante un tiempo mínimo de tres días. En el caso de bemiparina, solo se estudió la indicación de profilaxis, debido a que únicamente estaba incluida en la guía farmacoterapéutica del hospital para esa indicación.

Se recogieron y analizaron variables **sociodemográficas y clínicas** (edad, sexo, comorbilidades), **farmacoterapéuticas** (tipo de heparina de bajo peso molecular, servicio prescriptor, indicación, prescripción de tratamiento concomitante, reducción de dosis o suspensión de tratamiento), **analíticas** (creatinina sérica media, aclaramiento de creatinina estimado medio, grado de insuficiencia renal, niveles de anti-Xa), **variables de seguimiento** (tiempo de seguimiento, causa de fin de seguimiento), **variable principal de seguridad** (eventos hemorrágicos de cualquier tipo que se produjeron durante el tiempo de seguimiento) y adaptación a las guías de práctica clínica y ficha técnica de dalteparina.

Mediante regresión logística se analizaron las variables que influían significativamente en la aparición de eventos hemorrágicos.

## RESULTADOS

La población total estudiada fue de 458 pacientes (cada grupo incluyó 229 pacientes).

La mediana de edad (p25-p75) del grupo de estudio fue de 82 años (74,5-87) y la del grupo control de 75 (65-83), existiendo diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la distribución por sexo ( $p=0,074$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la distribución por comorbilidades (sin incluir insuficiencia renal crónica): 67% en el grupo de estudio vs 60% en el grupo control ( $p=0,145$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las prescripciones por tipo de HBPM ni por indicación. En el grupo de estudio las prescripciones de dalteparina fueron el 83% vs el 77,3% en el grupo control ( $p=0,128$ ). En cuanto a la indicación, la profilaxis supuso un 82% en el grupo de estudio vs un 79,9% en el grupo control ( $p=0,551$ ).

Se detectaron un total de 48 (20,9%) hemorragias en el grupo de estudio y 21 (9,2%) en el grupo control ( $p<0,0005$ ).

Las hemorragias presentadas en los pacientes con IR con bemiparina en profilaxis, fueron claramente superiores a aquéllas presentadas con dalteparina en profilaxis (35,9% vs 15,4%;  $p<0,0043$ ). En el grupo de pacientes con IR se produjeron 11 hemorragias (26,8%) en los pacientes en los que se empleó dalteparina a dosis terapéuticas y 23 hemorragias (15,4%) en los pacientes en profilaxis con dalteparina. Esto supuso un riesgo relativo de 1,74, aunque no una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0928$ ).

Según el análisis realizado por regresión logística multivariante, las variables que influyeron de manera significativa en la presentación de eventos hemorrágicos fueron: la presencia de insuficiencia renal, el tipo de HBPM (aumentando cuando se trataba de bemiparina) y el tiempo de seguimiento.

En el grupo de estudio, sólo a 4 de los 48 pacientes que presentaron eventos hemorrágicos se les realizó determinación de anti-Xa. A dos de estos 4 pacientes se les redujo la dosis de HBPM (pese a que los niveles de anti-Xa estaban dentro del

rango terapéutico). De los 44 pacientes restantes que presentaron hemorragia y no tenían determinación de anti-Xa, a 17 de ellos se les redujo la dosis de HBPM.

El grado de adaptación a las guías de práctica clínica fue de un 15% y a la ficha técnica de dalteparina de un 0%.

## **CONCLUSIONES**

1. El riesgo de sufrir eventos hemorrágicos durante el empleo de dalteparina o bemiparina fue mayor, con un riesgo relativo de 2,29, en los pacientes que padecían algún grado de insuficiencia renal que en los pacientes que presentaban función renal normal.
2. El riesgo de sufrir una hemorragia en pacientes con indicación de profilaxis fue mayor cuando se empleaba bemiparina que cuando se empleaba dalteparina, con un riesgo relativo de 2,33 en los pacientes con insuficiencia renal.
3. El riesgo de sufrir hemorragias fue mayor en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con dalteparina, respecto a aquéllos en profilaxis con un riesgo relativo de 1,74, aunque no se consiguió demostrar que la diferencia fuera estadísticamente significativa.
4. Los factores de riesgo que influyeron en la aparición de hemorragias fueron: la presencia de insuficiencia renal, el tipo de heparina de bajo peso molecular, siendo bemiparina la que más eventos hemorrágicos produjo y el tiempo de seguimiento.
5. Las recomendaciones de ajuste de dosis y monitorización para pacientes con insuficiencia renal, contenidas en la ficha técnica de dalteparina, no se siguieron en ninguno de los casos estudiados.
6. El grado de cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el empleo de heparinas de bajo peso molecular en profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con insuficiencia renal fue muy bajo y requiere alguna actuación para mejorarlo.

# **ABSTRACT**



## V. ABSTRACT

Low molecular weight heparins (LMWH) are widely used anticoagulants in inpatients to prevent or treat thromboembolic disease.

Despite these drugs have been commercialized for a very long time, there are some special situations, such as renal disease patients, in which their use has not been deeply studied. An accumulation of these drugs could happen in these patients leading to hemorrhage, due to the renal elimination of these molecules. The reduction in the elimination could cause hemorrhages.

Several sanitary agencies (France, England), have published reports warning about the use of LMWH in these patients without dose adjustments. The Institute for Safe Medication Practice, classifies these molecules as high risk drugs, especially in those patients with renal impairment (RI).

The current knowledge about the effects of different LMWHs on patients suffering from RI is diverse. The best known LMWH is enoxaparin. Some recommendations about monitoring and adjusting the dose of enoxaparin for treatment and prophylaxis in patients with clearance of serum creatinine < 30 mL/min have been widely established.

In this work two LMWHs (dalteparin and bemiparin) for which there are no conclusive data of management in RI patients, are studied.

### OBJECTIVES

The main aim was to study and analyze the hemorrhagic events occurred in clinical practice while using dalteparin and bemiparine in RI patients.

The secondary objectives were:

- To analyze whether there is increased risk of bleeding when bemiparin is used as prophylaxis compared with dalteparin administered as prophylaxis in RI patients.
- To study whether some difference appears in hemorrhagic events when dalteparin is used at therapeutic doses or when it is used at prophylactic doses in RI patients.
- To identify risk factors associated with the occurrence of hemorrhagic events.
- To determinate the degree of application of recommendations included in the approved Summary of Product Characteristics of dalteparin.

-To determine the degree of application of recommendations contained in the clinical practice guidelines, about monitoring anti-Xa activity in order to adjust doses.

## **MATERIAL AND METHODS**

This research is a retrospective cohort study that has included inpatients receiving dalteparin or bemiparin as prophylaxis or treatment of thromboembolic disease. It was performed in the University Hospital Severo Ochoa including all the patients who had a prescription of these drugs in 2013.

Two groups were compared, the first one composed by RI patients (study group) defined by values of serum creatinine greater of 1,5 mg/dL and a calculated clearance of serum creatinine lower than 50 mL/min using the MDRD-4 formula. The second group (control group) included patients with normal renal function defined by a MDRD-4 greater than 50mL/min. All the patients included in this study had received at least three days of treatment or prophylaxis with bemiparin or dalteparin. Bemiparin was studied only for prophylaxis, because it was the approved clinical indication in the hospital's pharmacotherapy guideline.

The recorded data were: demographic and clinical characteristics (age, gender, comorbidities), pharmacotherapeutic data (type of LMWHs prescribed, prescribing department, clinical indication, presence of concomitant treatment, dose reduction or suspension of prescription of LMWHs), laboratory variables (average of serum creatinine, average of creatinine clearance, severity of renal insufficiency, anti-Xa activity levels), follow up variables (follow up period, reason of the end of the follow up), safety data (hemorrhagic events that occur during the follow up), adaptation to the recommendations made by the clinical practice guidelines and the approved Summary Characteristics of Product of dalteparin.

A multivariate analysis by logistic regression was made to investigate the association of risk factors with hemorrhagic events.

## **RESULTS**

458 patients (229 of each group) were included in the study.

The median age for the study group was 82 years old (p25-p75 =74, 5 - 87) and for the control group 75 years old (p25-p75= 65-83), ( $p < 0,001$ ). The sex ratio (male/female) was 1,49 for the study group and 1,06 for the control group ( $p=0,074$ ).

The patients with comorbidities (without including chronic renal impairment) were: 67% for the study group and 60 % for the control group ( $p=0,145$ ).

No statistical significant differences in the distribution of prescriptions by type of LMWH or indication were found. Dalteparin was prescribed in 83% of patients in the study group vs 77,3% of patients in the control group ( $p=0,128$ ). The prescriptions for prophylaxis indication were 82% for the RI group and 79,9% for the normal renal function group ( $p=0,551$ ).

The incidence of hemorrhages were: 48 (20,9%) in the study group vs 21 (9,2%) in the control group ( $p<0,0005$ ). Hemorrhages during preventive treatment in patients with renal insufficiency, were significantly more frequent for bemiparin than for dalteparin (35,9% vs 15,4%;  $p< 0,0043$ ). In the RI group the hemorrhages for therapeutic doses of dalteparin vs preventive doses of dalteparin were: 11 hemorrhages (26,8%) vs 23 hemorrhages (15,4%) ( $p= 0,0928$ ).

After a multivariate logistic regression analysis, bleeding risk resulted associated with: renal insufficiency with an adjusted odds ratio (OR) of 2,645 (95% CI: 1,499- 4,667), bemiparin (OR: 2,791; 95% CI: 1,527- 5,101) and follow up duration (OR: 0,920; 95% CI 0,869-0,975).

Only 4 patients from the 48 in the RI group that present a bleeding event had an anti-Xa activity determination. A dose reduction of the LMWH was prescribed to 2 of the 4 patients (despite their anti-Xa values were in range). In 17 of the other 44 patients, a dose reduction of the LMWH was performed without an anti-Xa determination.

The degree of adaptation to the Clinical Practice Guidelines was 15% and to the Summary Characteristics of Product for dalteparin was 0%.

## **CONCLUSIONS**

The risk of suffering and haemorrhagic event in a patient with a prescription of dalteparin or bemiparin was higher in the RI group than in the normal renal function group, with a relative risk of 2,29.

In patients with renal impairment receiving preventive doses, bemiparin caused more hemorrhagic events than dalteparin, with a relative risk of 2,33.

Bleeding was more frequent in RI patients that received therapeutic doses of dalteparin than in patients receiving preventive doses of dalteparin, with a relative risk of 1,74, but the difference didn't reach statistical significance.

Risk factors associated with hemorrhagic events were: presence of renal insufficiency, prescription of bemiparin and follow up duration.

The recommendation included in the approved Summary of Product Characteristics for dose adjustment was never applied.

The degree of compliance of the recommendations contained in practical clinical guidelines for the use of LMWH in patients with renal impairment, was very low and some intervention should be carried out to improve safety in this population.

# **INTRODUCCIÓN**



# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

El tromboembolismo venoso consiste en la formación de un coágulo de sangre en una vena (trombo), que se desprende y viaja a través del torrente sanguíneo (émbolo). Los trombos venosos suelen formarse en venas profundas de las piernas o la pelvis y por eso se le llama trombosis venosa profunda (TVP). Estos trombos pueden reducir la circulación sanguínea por la vena afectada y causar hinchazón y dolor. Si el trombo se desprende y desplaza a las arterias pulmonares producirá tromboembolismo pulmonar (TEP) que podría ser fatal (1).

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es el término empleado para englobar las distintas manifestaciones de la misma enfermedad (TVP y TEP). La ETV tiene una incidencia en la población general del 0,1% al año (2) (3) y es una importante causa de muerte. Se producen alrededor de 500.000 muertes por ETV durante un ingreso hospitalario en Europa (1). Los datos epidemiológicos difieren según la fuente consultada, ya que se trata de una enfermedad de difícil diagnóstico, normalmente asintomática y con un gran número de factores externos que hacen que los datos sean diferentes entre poblaciones. Por todo esto, se cree que la incidencia se encuentra infraestimada (4) (5).

En pacientes hospitalizados, se estima que el 50% de los pacientes médicos ingresados están en riesgo de presentar tromboembolismo venoso o embolismo pulmonar (6) (7). Se calcula que un 10% de las muertes observadas en paciente ingresados se deben a EP. Por todo ello, es importante tomar medidas para prevenir estos eventos en pacientes que presentan algún factor de riesgo (8) (9) (10).

Por otro lado, no debemos olvidar el tromboembolismo venoso no fatal, ya que puede producir complicaciones a largo plazo como son, el síndrome postflebítico causado por daños en válvulas venosas e hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (11). Las manifestaciones del síndrome postflebítico van desde pequeños cambios en la piel, hinchazón o dolor, a úlceras en las piernas. Se produce en el 20-40% de los pacientes tras una trombosis venosa profunda en los miembros inferiores.

La hipertensión pulmonar crónica tromboembólica es menos común y la causa la obstrucción de las arterias pulmonares debida a un TEP. Esto incrementa la presión

sobre el corazón, lo que puede dañarlo y, en algunos pacientes, producir fallo cardíaco.

### 1.1.1 Factores de riesgo

Hace más de un siglo Virchow postuló la triada de factores que predisponen a la TVP(12):

- a) **cambios en la pared del vaso** (daño del endotelio de un vaso, lo que expone a la membrana basal con la posterior adhesión plaquetaria y liberación de sustancias vasoactivas).
- b) **hipercoagulabilidad** (debida a trastornos de la coagulación, que conllevan la formación de microtrombos).
- c) **éstasis venoso** (enlentecimiento del flujo dentro del vaso. Puede deberse a insuficiencia cardíaca, estenosis mitral, inmovilización, etc...).

Estos tres factores juegan su papel en la génesis de la TVP en mayor o menor medida; aunque el éstasis es el factor fundamental en el 70-80% de los casos, la TVP aparece en el 20-30% de los casos en enfermos ambulatorios que no han estado inmovilizados. Actualmente se cree que muchos pacientes que sufren una TVP presentan una patología subyacente que permanece clínicamente silente hasta que se añade un factor de riesgo, como la inmovilización, el embarazo o un traumatismo que desencadena el proceso de TVP.

No obstante, existen una serie de factores específicos del paciente y de patologías relacionadas, que se asocian a un riesgo mayor de tromboembolismo venoso y cuyo conocimiento permite una aproximación más selectiva a la prevención y la detección precoz de esta patología.

- **Edad.** La incidencia de un primer evento tromboembólico aumenta de manera exponencial conforme va aumentando la edad. En los menores de 40 años la incidencia anual es de 1/10.000, entre los 60 y 69 años 1/1.000 y en mayores de 80 años 1/100 (13).
- **Obesidad** es otro factor de riesgo (14) (15). El riesgo se multiplica por dos o por tres en casos de índice de masa corporal superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>. Puede ser por mayor inmovilización y activación de la coagulación.

- **Cirugía mayor o cirugía ortopédica** (16) multiplican de 1,5 a 2,5 el riesgo.
- **Historia familiar** (17) de eventos tromboembólicos. Se considera un factor de riesgo de tener un primer evento tromboembólico el tener al menos un familiar en primer grado que haya padecido un evento tromboembólico con menos de 50 años o bien, más de un familiar en primer grado que haya tenido algún evento tromboembólico independientemente de la edad. No es factor de riesgo de sufrir eventos tromboembólicos recurrentes, sólo se refiere al primer episodio.
- **Trombofilias** (18). Niveles bajos de antitrombina, proteína C o proteína S, presencia de factor V de Leiden, anticuerpos antifosfolípido, altos niveles de homocisteína (19) o de factores de la coagulación (I, II, VIII, IX, XI) y niveles elevados de lipoproteínas (>300mg/l) (20) se asocian con un mayor riesgo de tromboembolismo.
- Ciertas **patologías** también constituyen un factor de riesgo: el cáncer (el riesgo varía según el tipo de cáncer y aumenta con la cirugía, quimioterapia, empleo de factores estimulantes de eritropoyesis (21) y catéter venoso central), fallo cardíaco, infarto de miocardio reciente, síndrome metabólico, infección aguda, síndrome nefrótico, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), enfermedades mieloproliferativas, hemoglobinuria paroxística nocturna y enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Tratamientos hormonales** (22) también son un factor de riesgo: los anticonceptivos orales combinados, el raloxifeno y el tamoxifeno (23) (aumentan de dos a tres veces el riesgo).
- **Embarazo** (23): aumenta 10 veces el riesgo.
- **Inmovilización** u hospitalización por un trauma agudo, enfermedad aguda o cirugía (24), durante más de tres días aumenta hasta 10 veces el riesgo de tromboembolismo. También algunos procesos como son la anestesia o la colocación de un catéter venoso central, incrementan este riesgo.

### 1.1.2 Diagnóstico

La sintomatología de la ETV es poco específica por lo que el diagnóstico clínico es con frecuencia difícil y poco fiable; esperar a diagnosticarlo para tratarlo puede exponer a los pacientes a un riesgo inaceptable que ponga en peligro su vida. Hoy en día se

conoce que de los TEP diagnosticados en las autopsias el 70-80% no fueron sospechados clínicamente, por lo que la ETV sigue siendo el motivo más frecuente de fallecimiento intrahospitalario evitable (25).

Se sabe que la mayoría de las muertes por ETV se producen en la primera hora tras la aparición de los síntomas y que la mayoría de los TEP provienen de TVP de las piernas, generalmente silentes. Actualmente se acepta que el conocimiento de los factores de riesgo es fundamental a la hora de enfocar el manejo de estos pacientes y que la profilaxis con medidas físicas o farmacológicas es el método más eficaz para prevenir la ETV.

Los síntomas clínicos de la TVP son variables e incluyen dolor en la pantorrilla, edema, cianosis o tumefacción en la extremidad y dolor con la flexión dorsal del pie (signo de Homans). Estos signos o síntomas son muy inespecíficos y comunes a otras enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial (26).

Existen escalas de probabilidad clínica que combinan síntomas, signos y factores de riesgo. Estas escalas ofrecen ventajas sobre el juicio clínico, debido a que están bien estandarizadas y son fácilmente reproducibles. Una de las de mayor utilidad y la más utilizada en la actualidad, es la escala de Wells (27).

La escala de Wells clasifica de forma adecuada a los pacientes con sospecha de TVP proximal en tres categorías, aunque ofrece dificultades cuando se trata de una TVP distal (28). La prevalencia de TVP es del 75%, el 17% y el 3% en los pacientes con alta, moderada y baja probabilidad, respectivamente. Con posterioridad esta escala fue modificada por los mismos autores para clasificar a los pacientes solamente en dos categorías, según fuese probable o improbable el diagnóstico de TVP, sin que afectase a su utilidad clínica (29). Esta última versión, clasifica como categoría de riesgo "probable" cuando se obtienen dos puntos o más e improbable cuando se obtiene una puntuación inferior o igual a 1.

**Tabla 1. Escala de Wells con dos categorías (29)**

<b>Características clínicas</b>	<b>Puntuación</b>
Cáncer activo (pacientes que han recibido quimioterapia en los 6 meses previos o reciben tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresias o inmovilización con yeso de una extremidad	1
Reciente encamamiento durante 3 días o más, o cirugía mayor en las 12 semanas previas con anestesia general o regional	1
Dolor a la presión a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Tumefacción de toda la extremidad	1
Aumento del perímetro mayor de 3 cm respecto a la extremidad asintomática, medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema en la extremidad sintomática	1
Venas superficiales colaterales no varicosas	1
Antecedente de TVP documentada	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2
<b>PROBABLE</b>	<b>≥2</b>
<b>IMPROBABLE</b>	<b>&lt;2</b>

Éste es el primer paso en el algoritmo para poder diagnosticar o excluir la enfermedad de forma rápida y sencilla, sin necesidad de recurrir a exploraciones más costosas o invasivas.

El **dímero-D** es un producto de degradación de la fibrina que se incrementa cuando se activa la fibrinólisis endógena en la fase aguda de la trombosis, aunque también puede producirse en otras muchas enfermedades, tales como sepsis, neoplasia, insuficiencia cardíaca o renal, infarto agudo de miocardio, ictus, etc (30). Por lo tanto, la detección del D-dímero es una técnica poco específica que no ayuda a establecer el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, presenta una elevada sensibilidad que se acompaña de un valor predictivo negativo también muy alto y ayuda a excluir de forma segura el diagnóstico de TVP (31).

Una vez establecida la probabilidad de experimentar una TVP sintomática en un paciente individual se debe realizar el diagnóstico definitivo mediante **pruebas de imagen** como el Eco-Doppler.

### 1.1.3 Profilaxis

Las opciones terapéuticas actualmente disponibles para realizar profilaxis de la ETV se basan en el conocimiento de la patogenia. Hay dos grandes grupos de medidas profilácticas que son los métodos físicos y los métodos farmacológicos de los que se hablará más adelante.

Existen una serie de medidas generales a tener en cuenta. Como norma general, se debe evitar la inmovilización en cama y el tiempo que se permanezca en ella, debe ser con las extremidades elevadas y con movilización activa y/o pasiva de éstas. La simple posición en decúbito supone ya un cambio en la dinámica circulatoria venosa en las extremidades inferiores (EEII). La hidratación es otro punto muy importante a tener en cuenta. La hemoconcentración incrementa la viscosidad sanguínea y dificulta la circulación, especialmente en venas profundas de las piernas en pacientes inmovilizados. Por ello, hay que asegurar una correcta hidratación en los pacientes inmovilizados (13).

#### a) Pacientes con enfermedad médica

La ETV es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los enfermos médicos. La mayoría (80%) de los casos de ETV se produce en pacientes

médicos (32). El TEP es la causa del 10% de las muertes ocurridas en los hospitales, y de éstas, el 75% aparece en enfermos en los que no se realiza cirugía.

Sabemos por el estudio MEDENOX (33) que un 15% de los pacientes inmovilizados con enfermedades médicas agudas (enfermedad cardiopulmonar grave, infección o proceso reumático) que no reciben profilaxis desarrolla un episodio tromboembólico venoso. Un metaanálisis (34) de los trabajos más relevantes pone de manifiesto que la profilaxis farmacológica reduce un 57% el riesgo de TEP sintomático, un 62% el TEP fatal y un 53% el riesgo de trombosis venosa profunda sintomática.

A pesar de las pruebas científicas de las que se dispone, la aplicación de profilaxis en los enfermos médicos es subóptima (35) y muy inferior a la aplicada en los pacientes quirúrgicos. Los pacientes médicos constituyen un grupo muy heterogéneo en términos de la enfermedad que experimentan, de la movilidad y de los factores de riesgo asociados, no disponiéndose de una estratificación en grupos de riesgo tan clara como la existente para los enfermos quirúrgicos, basada sobre todo en el tipo de cirugía y la enfermedad que la indica. Ésta puede ser una de las razones que explicarían el escaso uso de profilaxis en este grupo de población.

En general, se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes médicos hospitalizados agudamente enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria grave, o los que están encamados o con movilidad reducida y presentan uno o más factores de riesgo adicionales como cáncer activo, antecedente de ETV previa, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal (25).

Dentro de los pacientes con enfermedades médicas existen grupos con riesgo incrementado de padecer ETV. Es el caso de los pacientes que han presentado un **accidente cerebral agudo**. En estos casos, en ausencia de medidas de profilaxis, la TVP ocurre en el 50% de los pacientes con ictus isquémico dentro de las primeras 2 semanas tras la aparición de éste, con un pico de incidencia entre el segundo y el séptimo día (36).

También presentan este riesgo aumentado los pacientes **ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)**. La mayoría de estos pacientes tienen múltiples factores favorecedores del desarrollo de una ETV, aunque el riesgo varía según la enfermedad que condiciona el ingreso y la estancia en estas unidades. Además de las circunstancias que condicionan el ingreso, existen otros factores que condicionarán el riesgo de ETV (parálisis inducida por fármacos, vías centrales, ventilación mecánica,

etc.). Por estos motivos, en todos los pacientes médicos ingresados en la UCI hay que evaluar a diario el riesgo de tromboembolia venosa y deben recibir profilaxis en caso de que exista riesgo moderado o alto. En caso de riesgo de hemorragia incrementado, debe usarse la profilaxis mecánica hasta que éste desaparezca y se pueda sustituir por profilaxis farmacológica o añadir ésta (25).

El **cáncer** constituye una de las situaciones médicas de más alto riesgo de ETV. Siempre debe realizarse profilaxis con Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) a los enfermos con cáncer que son hospitalizados por una enfermedad médica, aplicando las recomendaciones generales expuestas para los enfermos médicos en general. Hay pocos datos sobre la profilaxis de ETV en pacientes ambulatorios con cáncer. No estaría indicada la profilaxis sistemática en los enfermos con cáncer sin otros factores de riesgo que reciben quimioterapia o tratamiento hormonal de forma ambulatoria (37). Sólo se recomienda el uso de profilaxis farmacológica en los enfermos ambulatorios que reciben tratamiento con talidomida o lenalidomida asociada a quimioterapia o a dexametasona, aunque estas recomendaciones están basadas en estudios no aleatorizados (38) (39).

Existe un método, la escala de Padua (40) (anexo I), para clasificar a los pacientes médicos hospitalizados en dos grupos de riesgo de padecer TVP: pacientes de alto riesgo (con más de 4 puntos en la escala) o bajo riesgo (con menos de 4 puntos en la escala) de padecer TVP. Esta escala viene descrita en la novena edición de las guías de práctica clínica sobre profilaxis y tratamiento antitrombótico del Colegio de Médicos Torácicos Americanos de 2012 (ACCP)(41).

Una vez determinado el riesgo de padecer TVP y la necesidad de iniciar profilaxis, no debemos retrasar más de 48 horas su inicio.

Los estudios demuestran que la tromboprofilaxis con heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux disminuye el riesgo de TVP asintomática en un 50% en un amplio espectro de enfermos médicos en comparación con la no profilaxis, y ocasiona un leve aumento no significativo de sangrado mayor (34).

La dosis de anticoagulante necesaria para la tromboprofilaxis es fija y no depende del peso. La sola excepción a esta afirmación la constituyen los enfermos con índice de masa corporal  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ . Los datos en este grupo son escasos, pero parece razonable, aunque sea de forma empírica, administrar la dosis profiláctica 2 veces al día.

No hay ensayos clínicos que determinen la eficacia de los métodos mecánicos en la profilaxis de la ETV de los enfermos médicos. Por extrapolación de los resultados de los estudios en enfermos quirúrgicos, se recomienda su uso en los casos de alto riesgo asociados a profilaxis farmacológica, o en pacientes con contraindicación a los anticoagulantes por hemorragia reciente o con alta probabilidad de sangrado (25).

La duración óptima de la profilaxis de la ETV está aún sin resolver. Aunque un régimen de 7-10 días de duración es eficaz, el período de riesgo se extiende más allá de ese tiempo, sobre todo en los enfermos médicos con procesos crónicos reagudizados. El uso de la profilaxis extendida hasta 5 semanas en estos enfermos reduce la aparición de ETV de forma significativa, pero aumenta el riesgo de sangrado mayor, sin modificaciones en la mortalidad global, cuando se compara con una profilaxis de 10 días de duración (42). En la actualidad se recomienda mantener alrededor de unos 10 días (de 7 a 14) y se puede ajustar a cada enfermo en función de la persistencia de los factores de riesgo.

#### b) Pacientes sometidos a cirugía traumatológica

Las tasas de ETV en cirugía ortopédica sin profilaxis tromboembólica son elevadas (40-80%) (43), sin embargo, cuando se realiza profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se consigue una reducción del riesgo del 50 al 75%. En la actualidad las HBPM son las más utilizadas como profilaxis tromboembólica pues, aunque en algunos tipos de cirugía ortopédica se puedan usar otros fármacos, las HBPM ofrecen unas claras ventajas sobre la HNF y los anticoagulantes orales (ACO). Otra opción es el empleo de fondaparinux.

Se recomienda que se comience la profilaxis al menos, 12 horas antes o 12 horas después de la cirugía. La duración del tratamiento anticoagulante profiláctico con HBPM, basada en las recomendaciones de las guías de la ACCP (43) debe prolongarse hasta los 10-14 días después de la cirugía (grado de recomendación 1A). En cirugía ortopédica mayor se debe prolongar la tromboprofilaxis hasta los 35 días (grado de recomendación 2B). La guía Guía sobre Enfermedad Tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatológica de la **SECOT** (Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología) comparte estas mismas recomendaciones (44).

#### c) Pacientes sometidos a cirugía no ortopédica-traumatológica

Como en todos los casos, debemos valorar el riesgo de ETV en los pacientes que se someten a cirugía. Entre los factores de riesgo encontramos los propios del paciente

(descritos en el apartado factores de riesgo) y los propios de la cirugía como son: duración de la intervención superior a 70 minutos, tipo de anestesia, pérdida hemática importante (más de 2g/dL de hemoglobina), cirugía abdominal, cirugía no laparoscópica y amputación de una extremidad inferior (26).

Se consideran cirugías mayores las intervenciones abdominales y no abdominales de más de 45 min de duración, y cirugía menor las intervenciones extra-abdominales de menos de 45 minutos.

Como en el caso de los pacientes médicos, existen algunas escalas que evalúan el riesgo de sufrir TVP, aunque ninguna es perfecta. En la novena edición de la guía de la ACCP se emplea la escala de Caprini (45) (46) (anexo II) que, pese a tener sus limitaciones, clasifica bastante bien a los pacientes en 4 grupos según las probabilidades de padecer TVP: muy bajo (0-1 puntos), bajo (2 puntos), moderado (3-4 puntos) y alto riesgo (>5 puntos), en función de la presencia o no de una serie de factores de riesgo.

Se emplean métodos físicos y farmacológicos de trombopprofilaxis en pacientes quirúrgicos con cirugía no ortopédica. Entre los primeros están la movilización temprana y frecuente, el vendaje compresivo y la compresión neumática intermitente. Entre los métodos farmacológicos disponemos de los anticoagulantes orales, la heparina no fraccionada a dosis bajas, las HBPM y el fondaparinux.

Se recomienda mantener la profilaxis hasta el alta y en caso de cirugía oncológica o antecedentes de ETV la profilaxis se mantendrá, con HBPM, durante al menos 28 días tras el alta.

### Métodos físicos

El éstasis venoso que se produce como consecuencia de la pérdida de la contracción muscular periférica en sujetos encamados o sometidos a reposo prolongado es un mecanismo fisiopatológico fundamental en el desarrollo de la trombosis venosa. Con la utilización de medidas físicas se intenta prevenir o disminuir el éstasis circulatorio. En general, este tipo de medidas tiene una menor eficacia en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica que las terapias farmacológicas. Su principal ventaja es la mínima incidencia de efectos adversos. Pueden utilizarse en asociación con fármacos. Su uso aislado puede estar indicado en pacientes con muy bajo riesgo de TVP o de alto riesgo hemorrágico. Incluyen la compresión mecánica y la compresión neumática (26).

La **compresión mecánica** con medias elásticas es el método más sencillo, además de económico, para evitar el éstasis venoso sin contraindicaciones (excepto en los miembros isquémicos). Se ha descrito un incremento del 20-30% del flujo venoso siempre que las medias produzcan una compresión gradual inferior distal-proximal. Los estudios realizados indican que es un método eficaz que reduce la frecuencia de las trombosis entre el 4 y 14% (47). Sin embargo, su eficacia es muy inferior a la de los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles, por lo que sólo se debería emplear en los pacientes de muy bajo riesgo o con peligro de sangrado importante (cirugía intracraneal, sangrado activo) (48) (49).

La **compresión neumática** se lleva a cabo a través de unas polainas hinchables que causan una compresión intermitente aumentando el flujo venoso hasta un 200% durante unos segundos cada minuto. Hay pocos ensayos publicados que hayan evaluado la eficacia de este método y se han realizado en pacientes quirúrgicos, pero en ellos se ha demostrado su capacidad de reducir la incidencia de la TVP (50).

#### 1.1.4 Tratamiento

El tratamiento antitrombótico se debe valorar de forma individual en cada paciente, estudiando sus características propias y valorando el riesgo de recurrencias y las reacciones adversas a los fármacos que se puedan producir.

Las HBPM constituyen la opción de primera elección en el tratamiento inicial de los episodios agudos de ETV (TVP y TEP sin complicaciones hemodinámicas), salvo que exista contraindicación para su uso, riesgo elevado de hemorragia o TEP inestable o masivo. Tras la confirmación del diagnóstico se recomienda la administración inmediata de HBPM, HNF o Fondaparinux durante 5-7 días, habitualmente hasta la estabilización del INR ( $\geq 2$  al menos 1-2 días), iniciando de forma conjunta, durante las primeras 24 horas de su administración, tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (ACO-K) (13) (26) (43). Según las guías ACCP 2012 (Chest 2012)(41), se prefiere el tratamiento con HBPM o Fondaparinux al tratamiento con HNF.

Existe controversia sobre la utilización de tratamiento anticoagulante empírico (HBPM o Fondaparinux) ante la sospecha clínica de ETV, antes de disponer de los resultados de las pruebas diagnósticas; disponiéndose de escasas evidencias al respecto (43).

Algunas fuentes recomiendan la administración inmediata de tratamiento anticoagulante cuando la probabilidad o la sospecha clínica de ETV sea media o alta y

el diagnóstico pueda demorarse unas horas (13) (26). De forma más específica, las ACCP recomiendan utilizar HBPM o Fondaparinux de forma inmediata siempre que la sospecha clínica sea alta y también cuando la sospecha sea intermedia, pero se estime que los resultados no se obtendrán antes de 4 horas. En cambio, sugiere no administrarlo cuando la sospecha clínica sea baja y se estime que los resultados se obtendrán en un plazo de 24 horas (43).

Después del tratamiento del episodio agudo de ETV (normalmente primera semana de tratamiento con HBPM), se suele instaurar un tratamiento a largo plazo basado en anticoagulantes orales durante al menos 3 meses en la mayoría de los casos, independientemente del origen o la causa; con el objetivo de completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir las recurrencias. El tratamiento se puede prolongar más de tres meses en función de los factores de riesgo de recurrencia del paciente e incluso se podría mantener de manera indefinida en algunos casos (complicados, recurrentes, con factores de riesgo persistentes, pacientes con cáncer, etc).

Las HBPM se consideran de elección en el caso de pacientes con cáncer o cuando los anticoagulantes antagonistas de vitamina K están contraindicados por alguna causa (13).

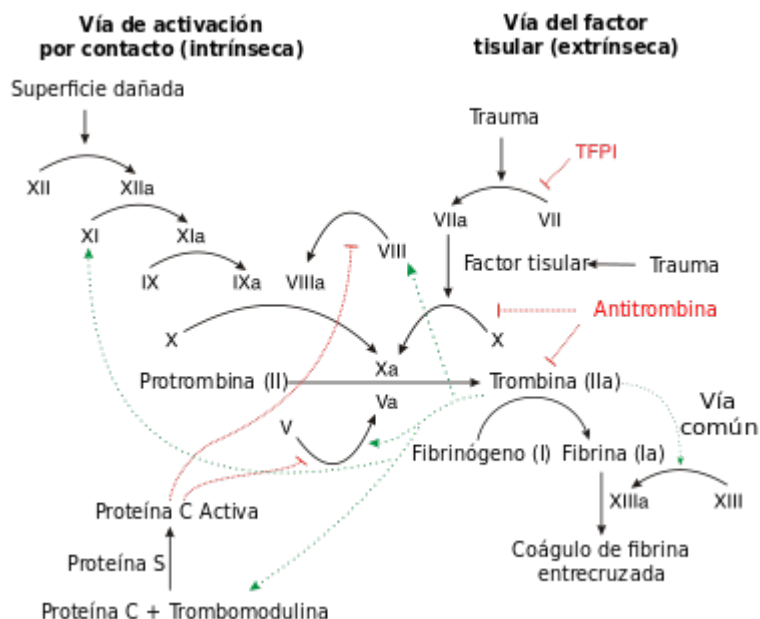
#### 1.1.5 Fármacos anticoagulantes

Por todo ello, es necesario el empleo de medicamentos que prevengan el tromboembolismo venoso en situaciones de especial riesgo y que lo traten en caso de que llegue a producirse. Una de las alternativas disponibles, son las HBPM, que son los medicamentos de los que tratará este estudio. Se hablará primero de estos medicamentos y luego se hará un breve repaso del resto de opciones farmacológicas.

La finalidad del tratamiento de la TVP en las extremidades inferiores es, a corto plazo, prevenir la extensión del trombo y a largo plazo, prevenir los episodios recurrentes que pueden condicionar el síndrome postrombótico o la hipertensión pulmonar tromboembólica.

Para entender bien el mecanismo de acción de las diferentes moléculas, debemos conocer cuál es el funcionamiento normal de la cascada de coagulación, para así poder entender a qué nivel actúa cada uno de los diferentes anticoagulantes.

Figura 1. cascada de la coagulación



### 1.1.5.1 Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM, son medicamentos ampliamente empleados en la práctica clínica diaria de los hospitales. Se obtienen de la HNF mediante procesos de despolimerización química o enzimática. Esta despolimerización conduce a fragmentos de bajo peso molecular, que muestran una menor unión a proteínas y a células que la heparina no fraccionada. Esta menor unión explica las diferencias farmacocinéticas (41), en el efecto anticoagulante y otras que se explicarán más adelante. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición mediada por antitrombina, del factor-Xa y de la trombina (factor IIa). En caso de sobredosis, su efecto se puede revertir con sulfato de protamina.

Estas HBPM tienen varias indicaciones terapéuticas aprobadas, según sus fichas técnicas. Las relevantes para el presente estudio son:

- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía y en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.
- Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar(51) (52).

Presentan fundamentalmente eliminación por vía renal, por lo que cualquier alteración en el normal funcionamiento de los riñones, podría producir una reducción en su aclaramiento, aumentando su concentración en sangre y el riesgo de hemorragia.

En la población general, las ventajas que presentan las HBPM sobre la HNF son: dosis-respuesta anticoagulante más predecible, mejor biodisponibilidad por vía subcutánea (sc), alrededor de un 90%, aclaramiento independiente de la dosis, mayor semivida de eliminación (entre 3 y 6 horas), menor incidencia de trombocitopenia, menor necesidad de monitorización, posibilidad de administración en el domicilio y menor pérdida ósea.

En relación a la anticoagulación, la dosis-respuesta más predecible se explica por la menor unión a antitrombina y proteínas plasmáticas (53). La mayor semivida se explica por la menor unión a macrófagos y células endoteliales. La menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina respecto a la HNF, se debe a la menor unión a plaquetas y al factor 4 de plaquetas (54). Por otro lado, la menor unión a osteoblastos, explica la menor activación de osteoclastos y la consecuente menor pérdida ósea (55).

Sin embargo, el empleo de HBPM en pacientes con insuficiencia renal (IR) no ha sido estudiado en profundidad hasta ahora. No se conoce de manera completa ni para todas las HBPM, el ajuste de dosis que se debería realizar en dichos pacientes. Se sabe que las HBPM, sobre todo las que tienen menor peso molecular, son eliminadas en su mayor parte por vía renal. Esto teóricamente, produce, en presencia de algún tipo de alteración de la función renal, una bioacumulación de estos medicamentos en el organismo, con el consecuente peligro de hemorragia. Por ello, parece evidente que es necesario un ajuste de dosis, aunque no está claramente definido en qué casos y cómo hay que realizarlo (56) (57)

En España están comercializadas diferentes HBPM con algunas características comunes, pero también con características diferentes y específicas de cada una de ellas. No se dispone de suficiente información de todas ellas como para asegurar que el empleo se está realizando en las condiciones óptimas de seguridad para el paciente. Las guías de práctica clínica, muchas veces se refieren a ellas como grupo terapéutico (HBPM) sin concretar de qué molécula específica se está hablando. La más estudiada y conocida hasta el momento es enoxaparina. Este estudio se centra

en otras moléculas menos estudiadas, dalteparina y bemiparina con el fin de aportar nueva información sobre su empleo y el riesgo asociado a su utilización en la realidad clínica de los hospitales. En la Tabla 2 se muestran algunas características de diferentes HBPM.

**Tabla 2. Diferencias entre las distintas Heparinas de Bajo Peso Molecular (58)**

<b>Características</b>	<b>Bemiparina</b>	<b>Dalteparina</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Nadroparina</b>	<b>Tinzaparina</b>
<b>Peso molecular</b>					
Rango	3000-4200	2000-9000	3000-8000	2000-8000	1500-10000
Media	3.600	5.000	4.500	4.500	6.500
<b>Relación actividad</b>					
Xa/IIa	8:1	2,5:1	2,7:1	3,2:1	2:1
Semivida plasmática (horas)	5,3	2,2	2,5	2,4	1,5

Cada HBPM tiene características farmacocinéticas (59) propias y esto debe ser tenido en cuenta a la hora de emplearlas y establecer la estrategia de uso más adecuada para cada una de ellas.

### Bemiparina

Es una HBPM de segunda generación (60) (61), esto quiere decir que su estructura química le confiere determinadas características como son, peso molecular medio de 3.600 daltons (el más bajo de todas las comercializadas) y semivida de 5,30 horas. Se obtiene por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina (62) (51).

Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La razón anti-Xa/anti IIa es de 8/1 (63) (64) (65).

En humanos, ha demostrado su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los pruebas de coagulación (51).

La posología según su ficha técnica en la indicación de profilaxis primaria en las diferentes situaciones clínicas es la siguiente:

- Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso: administrar una dosis de 2.500 UI dos horas antes de la cirugía o seis horas después. Los días siguientes se administrarán 2.500 UI/24h.
- Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso: se sigue la misma recomendación de la indicación anterior pero con dosis de 3.500 UI.
- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos: la dosis es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente y que lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico.

La profilaxis debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

La posología en otras indicaciones es la siguiente:

- Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios: la dosis recomendada es de 3.500 UI/24h durante un máximo de 3 meses.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar : 115 UI /kg/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días.

Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. Tras la inyección por vía subcutánea, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96% (66). El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección de bemparina, alcanzando valores de  $0,34 \pm 0,08$  (66) y  $0,45 \pm 0,07$  UI anti-Xa/ml (67) respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa.

Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos (68). Pese a esta falta de datos sobre la vía de eliminación, presumiblemente ésta será renal, ya que lo es la del resto de HBPM y bemiparina es la que menor peso molecular medio tiene, por lo que las probabilidades de eliminación renal son aún más altas.

### Dalteparina

Dalteparina sódica es una sal sódica de heparina despolimerizada, obtenida por degradación de heparina de la mucosa intestinal porcina con ácido nitroso. El peso molecular medio es de 5.000 daltons (52).

Su biodisponibilidad por vía subcutánea es del 90% y tiene una semivida de 3-4 horas.

La posología según su ficha técnica en sus diferentes indicaciones es la siguiente:

- Tratamiento trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: 200 UI/Kg/día hasta máximo 18.000 UI/día o 100 UI/Kg/12h.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía general (riesgo moderado): el día de la intervención 2.500 UI de 2 a 4 horas antes de la intervención y los días siguientes 2.500 UI/día.
- Profilaxis en cirugía oncológica y ortopédica (riesgo alto de trombosis): El día de la intervención, administración de 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea, 2 a 4 horas antes de la intervención. Doce horas después de la operación, administrar nuevamente 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea. Los días siguientes, administrar 5.000 UI (anti-Xa) por vía subcutánea o 2.500 UI/12h.

En los dos últimos casos, el tratamiento debe seguirse durante el periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente.

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos: en pacientes de riesgo moderado, la posología será de 2.500 UI por vía subcutánea administradas una vez al día, y en pacientes de riesgo elevado, la posología será de 5.000 UI/día. La profilaxis debe mantenerse mientras persista la situación de riesgo tromboembólico venoso o hasta la deambulación del paciente, siempre según criterio médico.

- Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. Durante el primer mes, 200 UI/Kg al día (no superar 18.000 UI). Del 2-6 mes 150 UI/Kg al día. En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, habrá que realizar una reducción de dosis.

Según la ficha técnica de dalteparina, en caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina de más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), debe ajustarse la dosis de dalteparina para mantener el nivel terapéutico de anti-Xa en 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL) medido a las 4-6 horas tras la inyección de dalteparina. Si las concentraciones plasmáticas de anti-Xa están por debajo o por encima del rango terapéutico, debe aumentarse o reducirse la dosis de dalteparina, respectivamente y debe repetirse la determinación anti-Xa tras administrar 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de dosis debe repetirse hasta que se obtenga el nivel anti-Xa terapéutico (52).

### **1.1.5.2 Fondaparinux**

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (FXa). Su actividad antitrombótica es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (AT III). Esta neutralización interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas (47).

Las indicaciones clínicas formalmente aprobadas son prevención del tromboembolismo venoso tanto para pacientes quirúrgicos, como en los no quirúrgicos inmobilizados considerados de alto riesgo para ETV, principalmente insuficiencia cardíaca grado IV. Asimismo está indicado en el tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.

La dosis diaria es de 2,5 mg administrados subcutáneamente. La duración del tratamiento varía según la indicación para la que se esté empleando. En el caso de cirugía, el tratamiento debe continuar mínimo hasta que el paciente deambule y nunca menos de 5-9 días postcirugía. En los pacientes no quirúrgicos la duración del tratamiento va desde los 6 a los 14 días. Finalmente, en los pacientes con trombosis venosa superficial, el tratamiento se prolongará de 30 a 45 días (69).

En caso de insuficiencia renal, fondaparinux está contraindicado en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 20 mL/min y precisa una reducción de dosis a 1,5 mg al día en caso de pacientes con aclaramientos de creatinina de 20 a 50 mL/min.

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado por: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, patología gastrointestinal ulcerosa activa, hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica y en los grupos especiales de pacientes: ancianos, bajo peso corporal (<50Kg), insuficiencia hepática grave o trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) son hemorragia postoperatoria y anemia (69).

### **1.1.5.3 Heparina no fraccionada**

La heparina sódica es una molécula formada por una mezcla de mucopolisacáridos sulfatados cargados negativamente. Su peso molecular varía entre las diferentes presentaciones desde 3.000 a 30.000 daltons. Es un polímero compuesto por aproximadamente 45-50 monosacáridos. La gran carga negativa que presenta hace que se una de forma no selectiva a diferentes proteínas y células, reduciendo su efecto anticoagulante (70).

Actúa inhibiendo la coagulación a través de su acción sobre la antitrombina III, que se halla en el plasma. La HNF se une a la antitrombina a través de una secuencia pentasacárida concreta. Esta unión produce un cambio conformacional en la antitrombina, lo que hace que inhiba la actividad de determinados factores de la coagulación: FXa y trombina (factor IIa). La unión específica de este pentasacárido es suficiente para inhibir la actividad del factor Xa, pero para inhibir la actividad del factor IIa se requiere la unión de un polisacárido de al menos, 18 monosacáridos. Por eso, la actividad anti-Xa y anti-IIa en la HNF es equivalente (1:1). Sin embargo, como se ha visto previamente, en el caso de las HBPM, la actividad anti-IIa dependerá de la proporción de moléculas que contengan al menos 18 monosacáridos en cada uno de los preparados (70).

A dosis terapéuticas normales, tiene un efecto inhibitor dependiente tanto de trombina como de factor Xa. Así se consigue un bloqueo de la conversión de fibrinógeno a

fibrina a través de la inhibición de la trombina, mientras que la conversión de protrombina a trombina está bloqueada por la inhibición del factor Xa. La HNF tiene también algún efecto sobre la función plaquetaria, inhibe la formación de coágulos estables de fibrina y tiene efecto antilipémico (71).

Su administración es intravenosa o subcutánea profunda. Está indicada para profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa. Las dosis de heparina sódica deben individualizarse para cada paciente en función de los resultados de los test de coagulación. Cuando la heparina se administra en infusión intravenosa continua, en los estadios iniciales del tratamiento el tiempo de coagulación debe determinarse aproximadamente cada 4 horas. La dosis se considera adecuada cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) es de 1,5 a 2 veces el tiempo control.

Las reacciones adversas más frecuentes son: trombopenia, hemorragias (en piel, mucosas, heridas, tracto intestinal, urogenital), las cuales son dosis dependientes y derivadas de la acción farmacológica del medicamento. Otra reacción adversa frecuente es la elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (AST, ALT y GGT).

En caso de sobredosis, se puede revertir el efecto de la heparina sódica con protamina intravenosa. Un miligramo de sulfato de protamina, neutraliza aproximadamente cien unidades de heparina sódica (41).

La duración del tratamiento con HNF en perfusión continua deberá mantenerse al menos 5 días y generalmente no más allá de 10 días, durante los cuales se suele solapar con los fármacos antivitaminas K orales con objeto de mantenerlos con posterioridad como único tratamiento en la fase de profilaxis secundaria. No se ha demostrado que un tratamiento más prolongado con HNF (10 días) sea más eficaz que uno de 5 días (26)

#### **1.1.5.4 Antagonistas de vitamina K**

Los derivados cumarínicos son antagonistas de la vitamina K que interfieren en la carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (factores II, VII, IX y X), así como de las proteínas C y S. La warfarina es el cumarínico más utilizado en Estados Unidos, mientras que el acenocumarol es el más utilizado en España (por ello, se comentará este último con más detalle). La vía de administración más frecuente es la oral.

## **Acenocumarol**

Sus indicaciones aprobadas son el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas (72). Cuando se inicia el tratamiento con acenocumarol debe administrarse simultáneamente con heparinas al menos durante 4-5 días o hasta obtener dos datos del Índice Internacional Normalizado (INR) dentro del rango terapéutico deseado. Siempre que el valor del tiempo de protrombina (TP) e INR sean normales antes del inicio del tratamiento, se puede empezar con una dosis de 1 a 3 mg/ día, sin la administración de una dosis de carga. La actividad anticoagulante del acenocumarol se mide habitualmente utilizando el TP y el INR. La dosis de mantenimiento varía según el paciente y ha de ajustarse individualmente en base a los valores INR. Éstos deben determinarse regularmente, al menos una vez al mes. En función del cuadro clínico, la intensidad de anticoagulación y el rango objetivo, los valores de INR se sitúan entre 2,0 y 3,5. En algunos casos, puede que se necesiten niveles mayores, de hasta 4,5. Dentro de este margen la mayoría de los pacientes no presentan riesgo de hemorragia ni de trombosis.

La absorción de acenocumarol presenta grandes variaciones interindividuales. A su vez, es una molécula que presenta muchas interacciones, tanto con otros medicamentos como con alimentos (alimentos ricos en vitamina K como son las espinacas, coliflor o col, pueden reducir su efecto anticoagulante).

El uso de acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico exceda el riesgo trombótico, mientras que se ha de tener precaución en los casos de insuficiencia renal leve o moderada.

En caso de sobredosis, se debe administrar Vitamina K1 (fitomenadiona) intravenosa para antagonizar el efecto (72).

### **1.1.5.5 Anticoagulantes orales más recientes**

#### **Dabigatrán**

El dabigatrán etexilato es un profármaco, que tras su administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y en el hígado. Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dabigatrán también inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina (73).

Tiene indicación terapéutica aprobada según su ficha técnica en prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

La dosis recomendada de dabigatrán es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total en el caso de artroplastia de rodilla y durante 28-35 días en el caso de artroplastia de cadera. Dabigatrán está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ).

Entre las reacciones adversas frecuentes se encuentran la reducción de la hemoglobina y la alteración de las pruebas de función hepática. En caso de sobredosis, existe un antídoto recientemente comercializado llamado idarucizumab.

### **Rivaroxabán**

Es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo. Sus indicaciones aprobadas son: profilaxis de ETV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, tratamiento de TVP y TEP de pacientes adultos y prevención de las recurrencias de la TVP y de la TEP (74).

La posología recomendada en su ficha técnica para profilaxis de ETV en pacientes sometidos a cirugía es de 10mg /día comenzando entre 6 y 10 horas después de la cirugía. Se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas en el caso de cirugía mayor de cadera y de 2 semanas en cirugía mayor de rodilla.

Para el tratamiento de la TVP, tratamiento de la TEP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la TEP, se debe iniciar con 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguido de 20 mg una vez al día.

No se debe emplear rivaroxabán en pacientes con  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  y en pacientes con  $\text{ClCr}$  entre 15 y 49  $\text{mL/min}$  se recomienda realizar ajuste de dosis.

Sus reacciones adversas más frecuentes son: prurito, mareo, hipotensión, hemorragia, dolor en las extremidades, fiebre, edema y aumento de transaminasas.

## **Apixaban**

Es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Apixaban inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo y la actividad protrombinasa.

Las indicaciones aprobadas que interesan en este estudio son: prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla y tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la TEP en pacientes adultos (75).

La posología en el caso de prevención de ETV es 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. La duración del tratamiento será de 10 a 14 días en el caso de cirugía de rodilla y de 32 a 38 días en el caso de cirugía de cadera.

La dosis para el tratamiento de la TVP aguda es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (por ejemplo cirugía reciente, traumatismo, inmovilización). Para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la TEP la posología es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral después de completar 6 meses de tratamiento con rivaroxabán 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante.

No requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal moderada o grave. En caso de CICr entre 15 y 29 mL/min, se debe emplear con precaución y en CICr <15mL/min no existen estudios, por lo que no se recomienda su empleo.

Entre las reacciones adversas frecuentes se encuentran la anemia, hemorragias, hematomas y náuseas (75). No existe antídoto en caso de sobredosis de apixabán.

A mediados de 2015 se comercializó en España un nuevo anticoagulante, **edoxaban**, que actúa como inhibidor directo y reversible del factor Xa (76).

## 1.2 MONITORIZACIÓN DE HBPM. ACTIVIDAD ANTI FACTOR-Xa

Debido a las características farmacocinéticas altamente predecibles de las HBPM, no es necesaria en condiciones normales, la monitorización de la actividad anticoagulante, pero existen situaciones especiales en las que se producen alteraciones en la eliminación del fármaco como son el embarazo, insuficiencia renal y obesidad en las que es recomendable (77) (78). En caso de ser necesaria la evaluación del efecto anticoagulante, la medida de la actividad anti-factor Xa es la prueba recomendada (79) (80).

En la subpoblación de pacientes que presentan algún grado de insuficiencia renal, se recomienda medir los niveles de anti-Xa, debido al riesgo de hemorragia aumentado asociado a la bioacumulación que podría producir la reducción de la eliminación del fármaco por vía renal. Esta recomendación varía según la guía que consultemos o la HBPM de la que se trate.

La concentración máxima de anti-Xa en plasma se suele alcanzar entre 1 y 5 horas tras la administración de las HBPM, variando ligeramente de unas a otras. La medida a las 4 horas post-administración (concentraciones plasmáticas máximas obtenidas o bien, niveles pico) es la que se recomienda en todas las guías de práctica clínica y consensos internacionales (81) (82). Los niveles plasmáticos 4 horas después de la administración, se han medido en diferentes estudios. En otros estudios se han medido las concentraciones inmediatamente anteriores a la administración cuando se trata de una dosis única diaria, con una media de 0,1UI/mL (82). En general, estos estudios indican que la concentración plasmática obtenida a las 4 horas de la administración presenta una mayor correlación con la eficacia y la seguridad que aquella obtenida en el valle (justo antes de la siguiente administración). Esta correlación es bastante controvertida ya que existen estudios que la constatan y otros, en los que no parece tan clara (83).

El método cromogénico es de elección para la determinación del anti-Xa. Aunque podría prolongarse durante el tratamiento, la medición del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), no es adecuada para medir el efecto de las HBPM. También se han empleado otros métodos para la medida del efecto anticoagulante como es el Heptest, pero pueden dar resultados diferentes al método cromogénico y verse influenciados por la actividad anti-IIa de las HBPM (84).

El test debe ser calibrado para cada HBPM específicamente (85). La actividad anti-Xa es un efecto farmacodinámico que se usa como parámetro farmacocinético.

Las concentraciones plasmáticas pico objetivo a alcanzar de anti-Xa para el tratamiento de TVP, para las diferentes HBPM aparecen en la siguiente tabla de las novenas guías de la ACCP de 2012 (86).

**Tabla 3. Niveles de anti-Xa objetivo para diferentes HBPM en el tratamiento de TVP**

<b>HBPM y frecuencia de administración</b>	<b>Concentración objetivo de anti-Xa (UI/mL)</b>
Dalteparina cada 24 horas	1,05
Enoxaparina cada 12 horas	0,6-1,0
Nadroparina cada 12 horas	0,6-1,0
Enoxaparina cada 24 horas	>1,0
Nadroparina cada 24 horas	1,3
Tinzaparina cada 24 horas	0,85

Estos niveles plasmáticos son medidos 4 horas post-administración (niveles pico).

En las guías ACCP 2012 no se hace referencia a bemiparina, ni aparecen las concentraciones plasmáticas objetivo de dalteparina administrada cada 12 horas y por ello, no aparecen incluidas en la Tabla 3.

En el caso de profilaxis con dalteparina, se acepta que el pico de anti-Xa debería estar por debajo de 0,5 UI/mL y a dosis terapéuticas administradas cada 12h, las concentraciones de anti-Xa deberían estar entre 0,5-1,5 U.I./mL, según su ficha técnica (52).

De acuerdo con el estudio de Rico et al (87), cuando se emplea bemiparina en profilaxis, los niveles deberían encontrarse entre 0,35-0,6 U.I./mL y cuando se usa a dosis terapéuticas, entre 1-2 U.I./mL.

En diferentes estudios farmacocinéticos realizados, salvo en alguna excepción (88), se ha visto que el aclaramiento de anti-Xa está fuertemente relacionado con el aclaramiento de creatinina (89). En un estudio en el que se incluyeron 445 pacientes en tratamiento con enoxaparina para síndrome coronario agudo, se estudió el impacto de la función renal en el aclaramiento del factor anti-Xa y se observó que los pacientes con insuficiencia renal importante (CICr por debajo de 40 mL/min), tenían picos más altos de anti-Xa y presentaban un mayor número de eventos hemorrágicos mayores (90).

La acumulación tras sucesivas dosis profilácticas ocurre con menos frecuencia que a dosis de tratamiento, pero también se observa con enoxaparina. En otro estudio (91) realizado en pacientes que recibieron dosis profilácticas de enoxaparina, se vio que el aclaramiento de anti-Xa se reducía un 39% y el área bajo la curva de anti-Xa era un 35% mayor en pacientes con CICr < 30 mL/min respecto a aquéllos con CICr >30 mL/min. La mayor parte de los datos existentes son de enoxaparina. Existe información muy limitada sobre el resto de HBPM. Pese a todo, en un estudio realizado con dalteparina a dosis terapéuticas, se pudo demostrar que se producía bioacumulación en pacientes con insuficiencia renal grave (92).

La relación entre la medida del anti-Xa y el riesgo de sangrado también es algo muy discutido. Hay estudios que muestran que niveles elevados de anti-Xa se relacionan con mayor riesgo de sangrado (86), pero existe gran controversia al respecto (93).

### 1.3 INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un importante problema de salud pública. Según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), diseñado para conocer la prevalencia de la ERC (enfermedad renal crónica) en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, el 9,24% de la población adulta sufre algún grado de IRC (94). Se caracteriza por una reducción gradual y progresiva de la tasa de filtrado glomerular (FG) a lo largo de un tiempo variable, que lleva a una incapacidad renal para realizar, entre otras, una función depurativa y excretora de residuos (95). Ésta es la razón principal por la que los pacientes que padecen insuficiencia renal presentan cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, observándose una serie de modificaciones tanto en la intensidad y duración del efecto terapéutico, como un aumento de los efectos adversos.

En este estudio se incluirán pacientes tanto con IRC como con insuficiencia renal aguda, en los que se produce un empeoramiento transitorio de la función renal, que puede afectar también a la eliminación de fármacos.

Para la valoración de la función renal el mejor indicador del que disponemos es la tasa de filtrado glomerular.

### 1.3.1 Tasa de filtrado glomerular

Puede medirse a través del aclaramiento de una sustancia y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo (96).

Entre las sustancias utilizadas, la concentración sérica de creatinina ( $Cr_s$ ) es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal aunque ésta presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta.

El filtrado glomerular (FG) varía en función de la edad, el sexo y la masa corporal con un valor aproximado de 140 mL/min en adultos jóvenes sanos (97).

#### Estimación del filtrado glomerular

Existen numerosas ecuaciones que tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia). Las más conocidas y validadas por las sociedades científicas para la población adulta son la ecuación de Cockcroft- Gault y la ecuación del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases).

**Tabla 4. Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en pacientes adultos (Sistema Internacional de Unidades) (98)**

**MDRD-4**

FG estimado =  $175 \times (\text{creatinina sérica}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

**Cockcroft- Gault**

Aclaramiento de creatinina estimado =  $[(140-\text{Edad}) \times \text{Peso} / [\text{creatinina sérica} \times 72]] \times (0,85 \text{ si mujer})$ .

**MDRD-6**

FG estimado =  $170 \times (\text{creatinina sérica}/88,4)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{albúmina}/10)^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Unidades: aclaramiento de creatinina (mL/min). Albúmina: concentración sérica de albúmina (g/l). Creatinina: concentración sérica de creatinina (mg/dL). Edad (años). FG: (mL/ min/ 1,73m<sup>2</sup>). MDRD: modification of Diet in Renal Disease. Peso (Kg). Urea: concentración sérica de urea (mmol/l).

La ecuación de Cockcroft- Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada para el ajuste dosis de fármacos (99). La ecuación MDRD-6 surgió de un análisis retrospectivo del estudio Modification of Diet in Renal Disease, cuyo objetivo era obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft- Gault a través de una estimación del FG en lugar del aclaramiento de creatinina (100). Un año después, se publicó una versión abreviada (MDRD-4), cuya fórmula no incluía la concentración sérica de urea ni de albúmina (101).

En general, el comportamiento y la fiabilidad de estas ecuaciones varían según el FG (98):

- Sobreestiman el FG para valores inferiores a 15 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> (especialmente Cockcroft-Gault).
- Infraestiman el FG para valores superiores a 90 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup> (especialmente MDRD).
- Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 mL/min/ 1,73m<sup>2</sup> (especialmente MDRD).

Actualmente, la ecuación MDRD-4 es la recomendada por las distintas sociedades científicas, entre ellas, la Sociedad Española de Nefrología (102), siendo más precisa que Cockcroft-Gault para cualquier valor de FG (98). La ecuación MDRD-4 es la empleada en este estudio.

Se considera que existe un filtrado glomerular que comienza a estar disminuido cuando el MDRD-4 desciende por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En la siguiente tabla se presenta la clasificación por estadios de la enfermedad renal crónica.

**Tabla 5. Clasificación de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation (103)**

Estadio	Descripción	FG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuído	60-89
3	Descenso moderado del FG	30-59
4	Descenso grave del FG	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

Cuando se estima el filtrado glomerular para el ajuste de dosis de fármacos en caso de insuficiencia renal, se observa que las recomendaciones de ajuste se realizan en general, cuando existe un filtrado glomerular por debajo de 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (104). Normalmente se dividen en tres categorías según el FG: menos de 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, de 10 a 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y de 30 a 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Aunque otras veces los intervalos varían un poco, separando en > 50 mL/min, 10-50 mL/min y < 10 mL/min. Estas recomendaciones las podemos encontrar en las fichas técnicas de los medicamentos (cuando existen datos) o en tablas resumidas que recogen los medicamentos por grupos terapéuticos y que son elaboradas por distintas sociedades científicas o grupos de profesionales sanitarios (105). Por ejemplo, la Sociedad Española de Nefrología (106) en su página web, adjunta tablas de este tipo con ajustes en caso de FG < 50 mL/ min.

## 1.4 HEMORRAGIA

La hemorragia es la principal reacción adversa que se puede producir durante el tratamiento con anticoagulantes. Se han empleado diferentes escalas de hemorragia

en los diferentes ensayos clínicos y registros, pese a que lo ideal sería llegar a obtener una escala única.

No existe ni siquiera consenso en las diferentes escalas existentes, en cuanto a la definición de hemorragia mayor o menor. Esto ocurre por ejemplo, entre las escalas de clasificación de hemorragias empleadas por los grupos TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)(107) y GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries)(108), empleadas en pacientes con síndrome coronario agudo. Por esto, es muy importante definir la escala empleada, ya que las hemorragias mayores reportadas, pueden variar según con qué escala se hayan medido (109).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza la clasificación que se observa en la Tabla 6 para las hemorragias y que fue la empleada en este trabajo, ya que permite una clasificación más detallada con cuatro categorías en lugar de dos.

**Tabla 6. Clasificación de las hemorragias según la OMS**

GRADO	TIPO DE SANGRADO
1	Petequias, equimosis de menos de 2,5 cm, sangre oculta en heces o microhematuria, leves pérdidas vaginales, epistaxis de duración inferior a 30 minutos en las 24 horas anteriores.
2	Hemorragia evidente que no requiera transfusión de concentrado de hematíes, aparte de las necesidades transfusionales rutinarias: epistaxis (duración del total de episodios de las 24h anteriores >30 min), hematuria, hematemesis, melenas, hemoptisis, sangre en lavado bronco-pulmonar.
3	Hemorragia que requiera la transfusión de 1 ó más concentrados de hematíes.
4	Hemorragia con amenaza vital, definida como una hemorragia masiva que causa compromiso hemodinámico o hemorragia dentro de un órgano vital (por ejemplo hemorragia intracaneal, pericárdica, pulmonar).

### 1.4.1 Factores de riesgo de hemorragia

Existen ciertos factores propios del individuo, que son factores de riesgo de hemorragia. Se han intentado establecer diferentes modelos para estimar el riesgo de hemorragia de un individuo antes del inicio de un tratamiento anticoagulante. Uno de los primeros fue el **Outpatient Bleeding Risk** (110) que incluía como factores de riesgo, la edad avanzada, antecedentes de sangrado digestivo previo, ictus previo, hematocrito inferior al 30%, creatinina superior a 1,5 mg/dL y diabetes mellitus. Este índice se desarrolló en un primer momento para el tratamiento con warfarina, pero los factores de riesgo identificados son los mismos independientemente del anticoagulante empleado (111).

Otra escala es la escala **HEMORR2HAGES**, creada para pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes, pero cuyos factores de riesgo se pueden extrapolar a otras indicaciones. Los factores de riesgo identificados son los mismos que en la escala Outpatient Bleeding Risk añadiendo enfermedad hepática, abuso de alcohol, patología maligna, edad (mayores de 75 años), recuento de plaquetas bajo o alteración en la función plaquetaria (112).

Una de las escalas más actuales es la escala **HAS-BLEED**, desarrollada para pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales. Esta escala también identifica los mismos factores de riesgo que la anterior añadiendo un INR lábil y el tratamiento concomitante con antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos (113).

Además de estas escalas, en la ficha técnica de dalteparina se hace referencia a ciertos factores de riesgo de hemorragia como son: pacientes con trombocitopenia, defectos plaquetarios, insuficiencia renal o hepática grave, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética. En estos casos recomienda emplear dalteparina con precaución. Asimismo, cuando se administran altas dosis de dalteparina a pacientes que han sido sometidos recientemente a un proceso quirúrgico se debe hacer con cautela (52).

## 1.5 INTERACCIONES

Un aspecto importante a tener en cuenta para este estudio son las interacciones farmacológicas que se pueden presentar entre bemiparina o dalteparina y otros fármacos. Estas interacciones son importantes ya que algunos medicamentos, fundamentalmente los que actúan sobre la hemostasia, pueden potenciar el efecto de

las HBPM estudiadas y aumentar de esta manera el riesgo de sangrado, produciendo así un sesgo en el estudio. Por ello, se incluirá el tratamiento concomitante como una variable a analizar.

Respecto a qué tratamientos evitar en la medida de lo posible, las fichas técnicas de bemiparina y dalteparina (51) (52) indican que no es recomendable la administración concomitante con antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Por otro lado, según diferentes estudios (114) (115) los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), venlafaxina y duloxetina pueden producir sangrados a diferentes niveles, normalmente menores. Por ello, las fichas técnicas de estos medicamentos recomiendan precaución y vigilancia del potencial aumento de riesgo de sangrado en el empleo concomitante con HBPM (116) (117) (118) (119).

## 1.6 USO DE HBPM EN INSUFICIENCIA RENAL

Existen varios estudios sobre el uso de HBPM, tanto en profilaxis como en tratamiento en pacientes con IR. Se van expondrán a continuación separando por indicación y realizando luego una revisión de lo que recomiendan las principales guías de práctica clínica (GPC).

### **Profilaxis**

Los estudios realizados a dosis profilácticas de HBPM no han conseguido demostrar en general, bioacumulación en pacientes con IR leve o moderada, excepto en el caso de enoxaparina, que es la HBPM más estudiada hasta el momento.

Hay poca información en cuanto al empleo de dalteparina, una de las HBPM incluídas en el presente estudio, en pacientes con IR. Existen varios estudios que no han conseguido demostrar bioacumulación (120) (121) (122). Estos estudios se realizaron en subgrupos muy específicos de pacientes. Uno de ellos era un estudio observacional realizado por **Tincani et al** (121) que incluyó 115 pacientes mayores de 65 años, con diferentes grados de deterioro de la función renal (se seleccionaron pacientes con  $Cr > 1,2$  mg/dL en el caso de mujeres y  $Cr > 1,5$  mg/dL en el caso de hombres) durante un mínimo de 6 días en los que se determinó la incidencia de bioacumulación (medida

mediante la concentración pico de anti-Xa) y la incidencia de sangrado. No se encontró correlación entre el grado de insuficiencia renal y la concentración pico de anti-Xa. No se registraron hemorragias mayores, sólo menores en 3 pacientes que presentaban insuficiencia renal moderada (30-59 mL/min).

En otro estudio realizado por **Rabbat et al** (120), la población de estudio consistía en un grupo de 19 pacientes en una unidad de cuidados intensivos con diferentes grados de insuficiencia renal. En él se quería determinar la relación entre acumulación de dalteparina e IR (medida mediante el valle de anti-Xa); la relación entre riesgo de hemorragia e insuficiencia renal (medida mediante el pico de anti-Xa) y la relación entre los niveles de anti-Xa y eventos hemorrágicos o trombóticos. En este estudio no se incluyeron pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min. No se detectó bioacumulación, ni relación entre los picos de anti-Xa y las hemorragias o eventos trombóticos.

En el trabajo multicéntrico de **Douketis et al** (122) que incluía un solo brazo, donde se reclutaron 138 pacientes críticos en profilaxis de TVP con dalteparina 5.000 UI/día y con  $\text{ClCr} < 30$  mL/min, cuyo objetivo fue estudiar la bioacumulación del fármaco empleando los niveles valle de anti-Xa. Se produjeron 10 (7,2%) hemorragias mayores y en ninguno de estos pacientes se observó un nivel valle de anti-Xa elevado.

En otro estudio de **Saxena et al** (123) realizado en una unidad de cuidados intensivos que incluía 36 pacientes, analizaron la eficacia y seguridad comparada de enoxaparina y dalteparina en profilaxis de TVP. Dalteparina parecía no verse afectada por los valores de aclaramiento de creatinina.

En general, se acepta que como indican los estudios, el empleo de dalteparina en profilaxis durante un máximo de 10 días es seguro y no requiere ajuste de dosis.

Respecto a la otra HBPM estudiada, bemiparina, sólo existe un estudio farmacodinámico sobre su empleo en insuficiencia renal (87). En el mismo, los niveles pico de anti-Xa eran significativamente mayores en los pacientes con insuficiencia renal grave ( $< 30$  mL/min) respecto al resto de pacientes (grupo de adultos sanos, ancianos, IR leve e IR moderada). Al tratarse de una investigación farmacodinámica, el número de pacientes fue pequeño (N=48).

## Tratamiento

En el caso de dosis terapéuticas, vuelve a ser **enoxaparina** la HBPM más estudiada. Varios estudios han demostrado aumentos en los valores pico de anti-Xa y en el riesgo de sangrado en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min.

Existe una revisión realizada por **Lim et al** (93) de 18 estudios con distintas HBPM (15 con enoxaparina, 2 con tinzaparina y 1 con dalteparina), que comparan el riesgo de hemorragia mayor y niveles de anti-Xa en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$  mL/min respecto a pacientes con  $\text{ClCr} > 30$  mL/min. En 12 de ellos, que incluían a 4.971 pacientes se vio que el Odds Ratio (OR) para hemorragia mayor era de 2,25 (95% CI, 1,19-4,27) en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$  mL/min respecto a los pacientes con  $\text{ClCr} > 30$  mL/min. Cuando ajustaban la dosis de enoxaparina empíricamente la incidencia era 0,9% vs 1,9%; (OR, 0,58; 95% IC, 0,09-3,78). Estos autores determinan que no se pueden obtener resultados concluyentes para tinzaparina y dalteparina ya que los datos son limitados.

En el caso de **tinzaparina**, toda la evidencia parece indicar que no se produce acumulación cuando se administra en pacientes con IR(124) (125). Esto se podría deber a la existencia de metabolismo hepático y a su mayor peso molecular medio.

En cuanto a **dalteparina** a dosis de 100 UI/Kg/12h, **Shprecher et al** (126) compararon las concentraciones pico de anti-Xa en 11 pacientes con  $\text{ClCr} < 40$  mL/min con los de 11 pacientes con  $\text{ClCr} > 60$  mL/min, no encontrando diferencias al tercer día de tratamiento. El número y diseño del estudio fue insuficiente como para poder extraer conclusiones.

En otro estudio sobre **dalteparina** administrada dos veces al día realizado por **Schmid et al** (92), se marcaron como objetivo determinar la bioacumulación medida como el pico de anti-Xa en 23 pacientes divididos en tres grupos según su función renal. Los grupos eran:  $\text{ClCr} > 60$  mL/min, 30-59 mL/min y  $< 30$  mL/min. Concluyeron que se producía bioacumulación cuando se empleaban dosis terapéuticas durante un tiempo medio de 6 días en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Rico et al** (87) observaron que las concentraciones pico de anti-Xa fueron un 30% mayores en el grupo con IR grave respecto al resto de grupos de tratamiento. Aún así, los niveles de anti-Xa en plasma obtenidos estaban dentro del rango terapéutico, pero se debe tener en cuenta que sólo se administró una dosis de **bemiparina**, por lo que no dio tiempo a que se produjera una mayor bioacumulación.

## 1.7 AJUSTE DE DOSIS

Como previamente se ha comentado, la HBPM más conocida para todas las indicaciones terapéuticas y escenarios clínicos es enoxaparina. Según su ficha técnica (127), en determinados pacientes con insuficiencia renal se requiere ajuste de dosis. El valor a partir del cual se requiere este ajuste, se ha fijado en un aclaramiento de 30 mL/min. Los pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a este valor deben recibir dosis de 20 mg en profilaxis (en lugar de 40 mg) y 1 mg/Kg/24h en tratamiento (en lugar de 1 mg/Kg/12h).

En cuanto a dalteparina y bemiparina (las HBPM en las que se centra el presente estudio), pese a su extendido empleo y los años que llevan comercializadas (bemiparina desde 1998 y dalteparina desde 1989), los datos disponibles en pacientes con algún grado de insuficiencia renal son limitados, ya que muchos ensayos clínicos excluyen a este tipo de pacientes(42) (128).

En el caso de dalteparina, su ficha técnica (52) indica que cuando se emplea como tratamiento, se debe ajustar la dosis en pacientes con creatinina sérica por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Sólo indica que debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL) medido a las 4-6 horas tras la inyección de dalteparina. Si el nivel anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, debe aumentarse o reducirse la dosis de dalteparina, respectivamente y debe repetirse la determinación anti-Xa tras administrar 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de dosis debe repetirse hasta que se obtenga el nivel anti-Xa terapéutico. Sin embargo, estas indicaciones son muy generales y no explican cómo debe realizarse de forma concreta y práctica este ajuste de dosis.

En el caso de bemiparina no aparece ninguna recomendación en cuanto al ajuste de dosis en insuficiencia renal en su ficha técnica (51).

## 1.8 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La guía sobre terapia antitrombótica y prevención de la trombosis del American College of Chest Physicians (**ACCP**) (41), recoge los diferentes trabajos realizados que intentan relacionar el ClCr, anti-Xa y aumento en la incidencia de sangrado.

En esta guía comentan que en los casos de insuficiencia renal grave en los que se precisa anticoagulación, la heparina sódica evita todos los problemas de posibles bioacumulaciones de las HBPM. En caso de emplearlas, aunque no se conoce el valor

preciso de ClCr a partir del cual la bioacumulación se hace clínicamente relevante, parece razonable un ClCr estimado de 30 mL/min como punto de corte, basándose en la literatura disponible. En caso de emplear HBPM (no especifica cuál) en pacientes con ClCr < 30 mL/min a dosis terapéuticas, recomienda monitorizar los niveles de anti-Xa a las 4h de la administración subcutánea (concentraciones séricas pico) o realizar un ajuste de dosis, que sólo es claro y conocido en el caso de enoxaparina (50% de la dosis habitual). En el caso de dosis profilácticas, refiere que no se pueden realizar recomendaciones específicas para la mayoría de HBPM excepto para enoxaparina, ya que los pocos datos existentes, no indican que se produzca bioacumulación ni existen estudios sobre ajuste de dosis. Tanto en profilaxis como en tratamiento, se refiere de manera separada a tinzaparina ya que parece que no se bioacumula.

En las guías de práctica clínica del National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**) (11) recomiendan lo mismo que en las anteriores. En el tratamiento del tromboembolismo venoso profundo en pacientes con ClCr < 30 mL/min o embolismo pulmonar, recomiendan ofrecer tratamiento con heparina no fraccionada a dosis ajustada basada en el tiempo de tromboplastina parcial activada o HBPM con dosis ajustadas según la determinación de anti-Xa.

En la **guía escocesa (SIGN)** (13) de prevención y manejo del tromboembolismo venoso, recomiendan realizar determinación de anti-Xa (medido a las 4 horas de la administración), en el caso de pacientes en tratamiento con HBPM para tromboembolismo venoso con presencia de insuficiencia renal (sin concretar a partir de qué ClCr). No dicen nada de las dosis profilácticas.

La **guía de 2014 la Sociedad Europea de Cardiología sobre embolismo pulmonar** (129), recomienda que en los pacientes con ClCr < 30 mL/min se emplee heparina no fraccionada.

Existe un documento(130) de un foro de farmacéuticos pertenecientes a la American Society of Health System Pharmacists sobre el empleo de enoxaparina y dalteparina en pacientes con insuficiencia renal u obesidad. Recomiendan monitorizar los niveles de anti-Xa cuando se emplean HBPM en tratamiento en pacientes con ClCr < 30 mL/min. Recomiendan que la extracción de la muestra se realice 4 horas después de la administración de HBPM y tras haber recibido al menos 3-4 dosis. En el caso de emplear dalteparina a dosis profilácticas recomiendan considerar la monitorización en prescripciones de duración superior a 10 días. Para dalteparina la forma de ajustar la dosis en los casos necesarios, no aparece en ninguna GPC.

# **JUSTIFICACIÓN**



## 2 JUSTIFICACIÓN

Las HBPM son medicamentos bastante seguros en la población general, pero requieren ciertas precauciones y controles en población especial (embarazadas, pacientes con IR, pacientes obesos). En cada hospital se dispone de diferentes principios activos y hay que conocer las precauciones y forma de uso de cada una de ellas para emplearlas con la máxima seguridad.

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) (131) clasifica las HBPM como medicamentos de alto riesgo. Presentan unas tablas en las que figuran los errores más frecuentemente reportados y donde aparece la sobredosificación por ajuste inapropiado de dosis de HBPM en pacientes con insuficiencia renal.

Por otro lado, varias agencias de seguridad de diferentes países, como la National Patient Safety Agent del NHS (Servicio Nacional de Salud del Reino Unido), la Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Francia), tras analizar los datos de las comunicaciones de reacciones adversas, han emitido comunicados alertando del riesgo del empleo sin monitorización ni ajuste de dosis de HBPM en pacientes con IR (132) (133).

Se considera justificado estudiar la seguridad de dalteparina y bemiparina en IR por todo lo anteriormente mencionado respecto a las HBPM en general y por las siguientes razones específicas:

1. Las HBPM son medicamentos empleados de manera habitual en un gran número de pacientes ingresados en los hospitales, una parte de los cuales presenta IR.
2. La información disponible sobre dalteparina y bemiparina en pacientes con IR es insuficiente.
3. Los estudios disponibles para dalteparina en profilaxis presentan bastantes limitaciones: tamaños muestrales reducidos, duraciones breves de tratamiento (de 4 a 10 días), inclusión sólo de pacientes especiales que presentan IR (ingresados en unidades de cuidados intensivos, ancianos).
4. No hay estudios de seguridad concluyentes de dalteparina en el tratamiento de la ETV en pacientes con IR, ya que la mayoría se centran fundamentalmente

en la bioacumulación medida como parámetro analítico (antiXa) y no en los resultados clínicos, como incidencia de hemorragia.

5. Con bemiparina sólo existe un estudio farmacodinámico, por lo que no se dispone de resultados clínicos sobre el empleo de esta HBPM en pacientes con IR.

# **OBJETIVOS**



### 3 OBJETIVOS

#### Objetivo principal:

Estudiar las complicaciones hemorrágicas de dalteparina y bemiparina en pacientes con IR ingresados en el hospital.

#### Objetivos secundarios:

- Analizar si existe riesgo incrementado de hemorragia al emplear bemiparina respecto a dalteparina en profilaxis en los pacientes con IR.
- Comprobar si existen diferencias en la incidencia de hemorragias cuando se emplea dalteparina en profilaxis respecto a dalteparina en tratamiento en IR.
- Identificar factores de riesgo que influyen significativamente en la aparición de eventos hemorrágicos.
- Determinar el grado de aplicación de las recomendaciones contenidas en la ficha técnica de dalteparina.
- Evaluar el grado de aplicación de las recomendaciones contenidas en las guías de práctica clínica en cuanto a la determinación del anti-Xa para ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



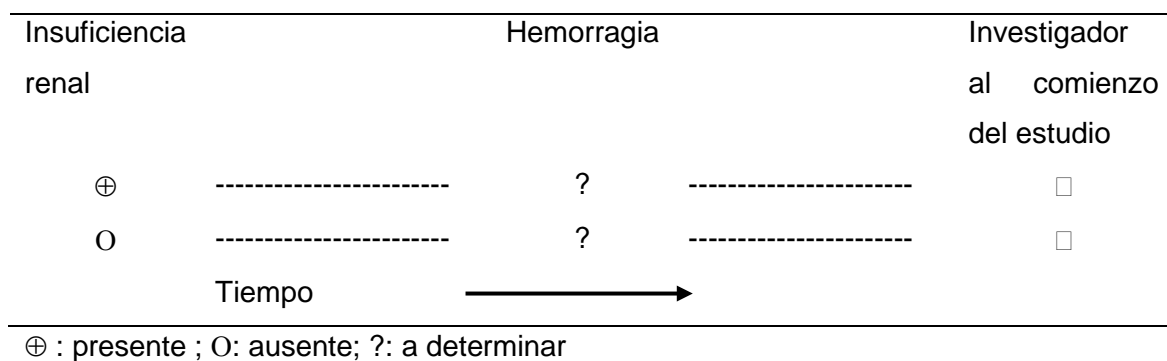
## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo, de pacientes adultos ingresados en un hospital universitario de 400 camas en tratamiento o profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa con dalteparina o bemiparina.

La cohorte de estudio presentaba insuficiencia renal, mientras que la cohorte control estaba compuesta por pacientes con función renal normal. El diseño puede observarse en la Figura 2.

**Figura 2. Esquema del estudio de cohortes retrospectivo**



## 4.2 ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

### Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Severo Ochoa (HUSO) durante el año 2013.

### Fármacos estudiados

Los fármacos estudiados fueron dalteparina y bemiparina que son las HBPM incluidas en la guía farmacoterapéutica del HUSO. La primera se estudió en profilaxis y tratamiento de la ETV, mientras que la segunda, sólo se estudió en profilaxis de ETV, ya que son las indicaciones aprobadas en el hospital.

#### 4.2.1 Población

La población de estudio fue separada en dos grupos:

-Grupo de estudio o grupo IR (insuficiencia renal): constituido por pacientes con distintos grados de insuficiencia renal en profilaxis de ETV con dalteparina o bemiparina o bien en tratamiento de TVP con dalteparina.

-Grupo control o grupo FR normal (función renal normal): formado por pacientes con función renal normal en profilaxis de ETV con dalteparina o bemiparina, o bien en tratamiento de TVP con dalteparina.

#### 4.2.2 Estimación del tamaño muestral

Ante la falta de bibliografía en la que basarse para el cálculo del tamaño muestral, éste se realizó mediante un estudio piloto.

Se realizó un muestreo de 30 pacientes por grupo. En el grupo de pacientes con IR se presentaron siete hemorragias y tres en el grupo control. Esto corresponde a una incidencia del 23,3% en el caso del grupo de estudio y del 10% en el grupo FR normal.

Se empleó el contraste bilateral ya que ofrece la estimación más conservadora y disminuye el riesgo de cometer un error de tipo I (134).

El cálculo del tamaño muestral se realizó según la Ecuación 1

### Ecuación 1

$$n = \frac{\left[ Z_{\alpha} \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$n$  = tamaño muestral

$Z_{\alpha}$  = valor  $Z$  correspondiente al riesgo  $\alpha$

$Z_{\beta}$  = valor  $Z$  correspondiente al riesgo  $\beta$

$p_1$  = valor de la proporción en el grupo control

$p_2$  = valor de la proporción en el grupo de estudio

$P$  = media aritmética de las dos proporciones.

Con los datos anteriores y la fórmula anteriormente expuesta, se obtuvieron los siguientes tamaños muestrales para los diferentes valores de  $\alpha$  y  $\beta$  como se observa en la Tabla 7.

**Tabla 7. Cálculo del tamaño muestral para diferentes valores de  $\alpha$  y de  $\beta$**

Alpha	Poder estadístico		
	80%	85%	90%
5%	122	139	163
1%	182	203	<b>231</b>

Se decidió fijar finalmente el poder estadístico en el 90% y  $\alpha$  en el 1%, ya que así se obtendría una muestra que nos proporcionase datos más robustos y fuera asumible en el período de inclusión del estudio (1 año) (135).

#### 4.2.3 Criterios de inclusión

##### **Grupo de estudio**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Presencia de IR: se consideró todo paciente con valores de Cr sérica por encima de 1,5 mg/dL en al menos dos analíticas consecutivas, cuyo MDRD-4 fuera menor o igual de 50 mL/min. Estos parámetros se tenían que mantener durante todo el tiempo de observación de dicho paciente.

- En tratamiento o profilaxis con dalteparina o en profilaxis con bemiparina durante un mínimo de tres días.

### **Grupo control**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Función renal normal: paciente con un valor de Cr sérica menor de 1,5 mg/dL y cuyo MDRD-4 estuviese por encima de 50 mL/min.
- En tratamiento o profilaxis con dalteparina o en profilaxis con bemiparina durante un mínimo de tres días.

#### **4.2.4 Criterios de exclusión**

- Pacientes en hemodiálisis.
- Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Pacientes en tratamiento concomitante con acenocumarol.
- Pacientes sin determinaciones de creatinina sérica durante los días de tratamiento con dalteparina y bemiparina.

#### **4.2.5 Consideraciones éticas**

La participación de los sujetos en el estudio no tuvo ninguna repercusión directa para ellos y no supuso ningún cambio en su tratamiento, ni tampoco en otros aspectos de la vida diaria de los pacientes ya que es un estudio observacional retrospectivo. Por lo tanto, no se consideró necesario solicitar el consentimiento informado de los pacientes estudiados.

Este estudio obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del HUSO (anexo III).

## 4.3 METODOLOGÍA

### 4.3.1 Selección de la población de pacientes

#### Identificación de pacientes

La identificación de los pacientes se realizó a través del programa de prescripción electrónica Farhos®, donde se localizaron todos los registros de los pacientes en cuya prescripción aparecía dalteparina o bemiparina entre las fechas señaladas anteriormente (1 enero 2013 - 31 diciembre 2013). Estos registros se cruzaron con la base de datos de laboratorio en la que figuraban los datos de función renal de dichos pacientes y se incluyeron todos los registros en una base de datos de Microsoft Acces®.

#### Selección de pacientes:

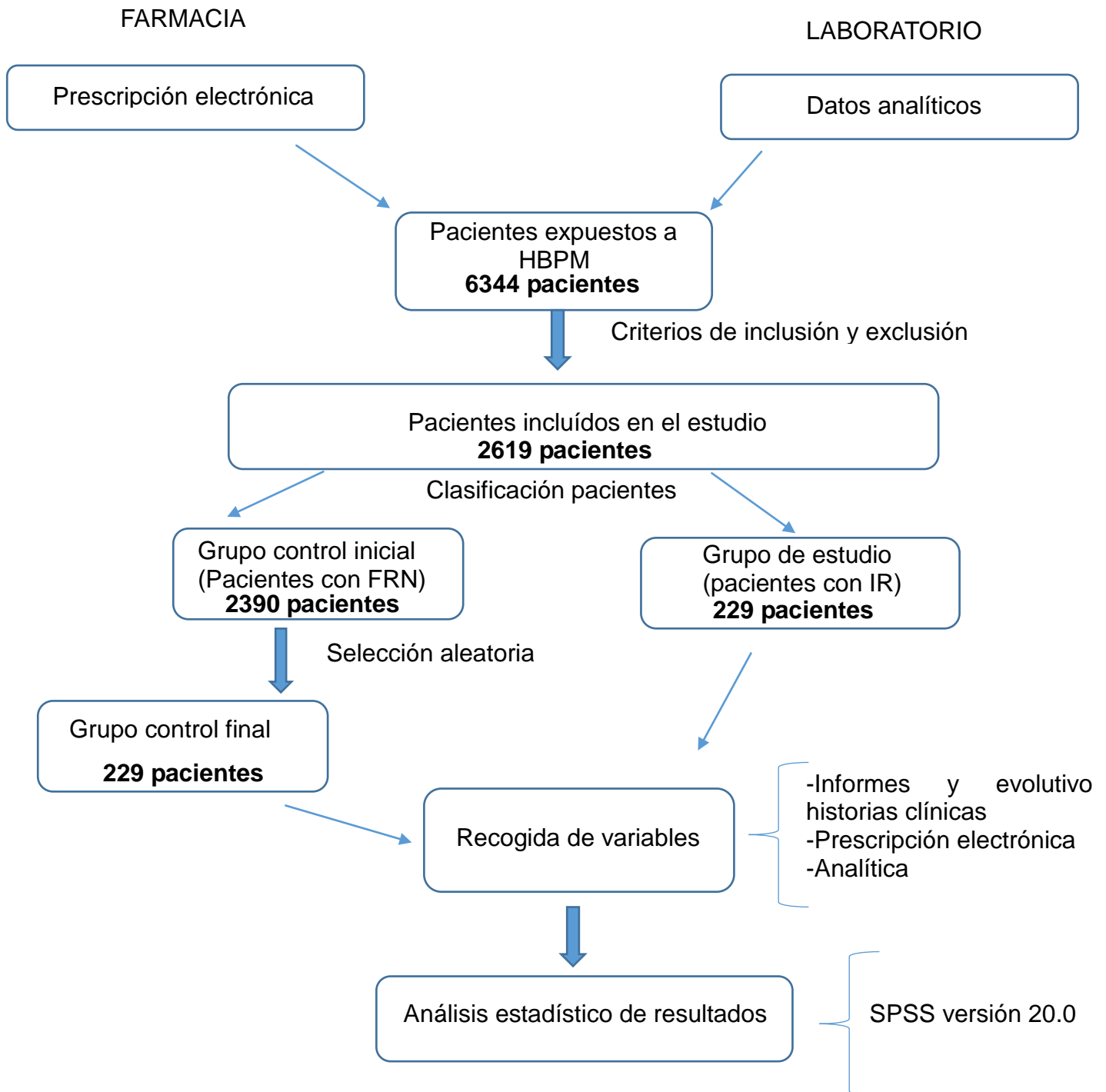
Se eliminaron de la base de datos los pacientes que no cumplían criterios de inclusión.

Se clasificaron los pacientes en dos grupos, según cumplieran criterios para pertenecer al grupo de insuficiencia renal o de función renal normal. Debido a que el número de pacientes que potencialmente podrían pertenecer al grupo de función renal normal era mucho mayor al del grupo de insuficiencia renal, se realizó un muestreo simple aleatorio para obtener dos grupos del mismo tamaño.

El muestreo simple aleatorio se realizó con un generador de números aleatorios, a partir del que se obtuvo la cantidad de números necesarios para obtener una muestra del mismo tamaño a la del grupo de estudio. Estos números obtenidos se correspondían con la numeración del registro donde se encontraban todos los pacientes filtrados (la base de datos citada anteriormente).

En la Figura 3 se detalla cómo se realizó esta selección. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se rechazaron un gran número de pacientes por no tener analíticas en la misma fecha de la prescripción de la HBPM, ya que sólo se pudieron cruzar los datos analíticos y de prescripción, pero no tenían por qué ser coincidentes en fechas ya que el programa informático no lo permitía.

Figura 3. Esquema de la selección de pacientes.



### 4.3.2 Variables

Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos existentes sobre el tema de estudio para localizar las variables de confusión que se incluyeron en el estudio.

Para realizar esta búsqueda sistemática se emplearon las palabras clave “renal impairment” “low molecular weight heparin” “dalteparin” “bemiparin” “bleeding” “hemorrhages” en las siguientes bases de datos: clinical trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), compludoc (<http://europa.sim.ucm.es/compludoc/>), drug information portal (portal de información de medicamentos de la National Library of Medicine) (<http://druginfo.nlm.nih.gov/>), MEDES (base de datos de la Fundación Lilly) (<http://www.fundacionlilly.com/es/actividades/medes-medicina-en-espaniol/base-de-datos-medes.aspx>) y en los buscadores google scholar, pubmed, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Cochrane Library, (<http://www.cochrane.org/evidence>) y NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (<http://www.nice.org.uk>).

Las variables registradas se obtuvieron de las siguientes fuentes de información: historia clínica en papel del paciente (informes médicos y evolutivos de enfermería), programas informáticos del hospital como son la página del laboratorio de análisis clínicos y hematología y programa prescripción electrónica Farhos®.

#### Variables sociodemográficas y clínicas

- Edad (en el momento de la inclusión en el estudio)
- Sexo
- Comorbilidades que pudieran favorecer la presencia de hemorragia como son: presencia de insuficiencia renal crónica (no sólo aguda) (110) (136), hipertensión (137), diabetes mellitus (137) (136), enfermedad hepática (137), problemas cardíacos severos (137) o algún problema de coagulación.

#### Variables farmacoterapéuticas

- Tipo de HBPM prescrita (bemiparina o dalteparina).
- Servicio prescriptor (servicio clínico que indica la prescripción de HBPM)

- Posología: se registró la dosis total diaria.
- Indicación: profilaxis o tratamiento.
- Tratamiento concomitante: otros medicamentos que administrados al mismo tiempo hayan podido suponer un aumento en el riesgo de hemorragia (ácido acetilsalicílico, otros salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, (venlafaxina y duloxetina).
- Reducción de dosis o suspensión del tratamiento con HBPM: en los casos en los que se presentó evento hemorrágico, se registró si a consecuencia de ello había una modificación en la prescripción.

#### Variables de laboratorio

- Creatinina sérica media (mg/dL): media de los valores de creatinina sérica obtenidos durante el período de estudio.
- FG estimado medio (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), calculado mediante la fórmula MDRD-4 con los datos de creatinina sérica obtenidos de las analíticas del paciente (101). Usando la calculadora del sitio web de la Sociedad Española de Nefrología (138), según la siguiente ecuación.
  - $FG \text{ estimado} = 175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$ .
- Grado de IR: en el grupo de estudio se dividen los pacientes según el grado de IR en los siguientes rangos: 30-50 mL/min - Moderada  
10-29 mL/min - Grave  
<10 mL/min - Muy grave
- Anti-Xa (U.I./mL): obtenido de la base de datos de laboratorio del Servicio de Hematología.

### Variables de seguimiento

- Tiempo de seguimiento: los días que el paciente permanece en el estudio, antes de abandonarlo por alguna de las causas que se definirán en el siguiente punto.
- Motivo de fin de seguimiento:
  - **Alta**
  - **Suspensión del tratamiento con HBPM**
  - **Exitus**
  - **Normalización de la función renal:** en el caso del grupo de estudio.
  - **Evento hemorrágico**

### Variable principal de seguridad

- Registro de eventos hemorrágicos: Se registraron todos los eventos hemorrágicos, cualquiera que fuera su gravedad, que se produjeron en estos pacientes durante el tiempo de seguimiento mediante la revisión de historias clínicas. De cada episodio, se revisaron los informes clínicos de alta, los evolutivos médicos, las hojas de observaciones de enfermería y sus registros de administración.

Se definió el tipo de hemorragia según la escala de la OMS definida anteriormente en la Tabla 6.

En pacientes ingresados a cargo de cirugía o traumatología se registraron sólo las hemorragias que se producían mínimo tres días después de la cirugía y que el personal de enfermería o los médicos responsables clasificaron como llamativas o fuera de lo normal en esas intervenciones quirúrgicas.

### Adaptación a las recomendaciones

El grado de adaptación a las recomendaciones de la ficha técnica de dalteparina y a las guías de práctica clínica, se determinó analizando el porcentaje de casos en los que se había solicitado determinación del anti-Xa respecto a los casos en los que estaría recomendado.

Por otro lado, se analizó en qué porcentaje de los casos de los que recomiendan las guías de práctica clínica y la ficha técnica, se realizó ajuste dosis.

#### 4.3.3 Base de datos

Se elaboró una base de datos en la que se recogieron todas las variables del estudio mediante el programa Microsoft Office Excel® (Anexo IV).

La información referente a la identidad de los pacientes fue confidencial a todos los efectos y sólo la conocía el investigador principal. Los datos de los pacientes registrados en la hoja de recogida de datos se documentaron de manera anónima.

#### 4.3.4 Análisis de datos

Los resultados se describieron con la media y la desviación típica para las variables normales y con la mediana y amplitud intercuartil para las variables con distribución no normal. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov se usó para estudiar la normalidad de las variables numéricas, y así se pudo utilizar el test estadístico más apropiado para cada una. En caso de tamaños de muestra pequeños  $n < 50$  casos, se empleó la prueba de Shapiro-Wilk.

Para analizar las diferencias en variables no paramétricas se usó la U de Mann Whitney y en el caso de las variables categóricas, se buscaron diferencias mediante la prueba Ji-cuadrado de Pearson o Exacto de Fisher.

A la hora de analizar los eventos hemorrágicos presentados se empleó la incidencia acumulada en cada uno de los grupos como medida de frecuencia. Como medidas de asociación se emplearon: reducción absoluta del riesgo (RAR) que es la diferencia del riesgo entre los expuestos (IR) y los no expuestos (FR normal), la diferencia relativa del riesgo, en este caso, aumento relativo del riesgo (ARR) y el riesgo relativo (RR). El RR se calculó según la Ecuación 2 y el ARR según la Ecuación 3.

**Ecuación 2. Cálculo del riesgo relativo**

$$RR = \left[ \frac{R_{Ex}}{R_{NoEx}} \right]$$

$R_{Ex}$  = riesgo en pacientes expuestos (en este caso, pacientes con insuficiencia renal)

$R_{NoEx}$  = riesgo en pacientes no expuestos (en este caso, pacientes con función renal normal)

**Ecuación 3. Cálculo del aumento relativo del riesgo**

$$ARR = \left[ \frac{R_{Ex} - R_{NoEx}}{R_{NoEx}} \right] x 100 = \left[ \frac{R_{Ex}}{R_{NoEx}} - 1 \right] x 100$$

Para identificar las variables recogidas que influían en la aparición de un evento hemorrágico (factores de riesgo), se realizó un análisis por regresión logística binaria, primero univariante, con el que se seleccionaron las variables a incluir en el modelo multivariante (aquellas con un valor de  $p < 0,05$ ). La bondad de ajuste del modelo se determinó mediante el test de Hosmer y Lemeshow.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0 para windows. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con una  $p$  inferior a 0,05.



# **RESULTADOS**



## 5 RESULTADOS

Se seleccionaron durante el período de estudio, un total de 458 pacientes que cumplían criterios de inclusión. La mitad (229 pacientes) pertenecían al grupo de estudio (pacientes con IR) y la otra mitad, al grupo control (pacientes con FR normal).

### 5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

#### 5.1.1 Variables sociodemográficas

Las características demográficas se presentan en la Tabla 8 y en la Figura 5 respectivamente. Según la prueba de normalidad de Kolmogorov- Smirnov, la variable edad no sigue una distribución normal. La mediana de edad en el grupo de estudio fue de 82 años y en el grupo control de 75, lo que según la U de Mann-Whitney supone una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0005$ ).

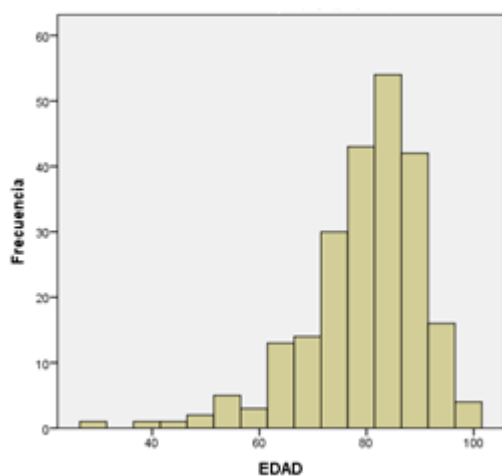
Las diferencias en la distribución por sexos no son estadísticamente significativas (Ji-cuadrado=3,194;  $p = 0,074$ ) entre los grupos.

**Tabla 8. Características sociodemográficas.**

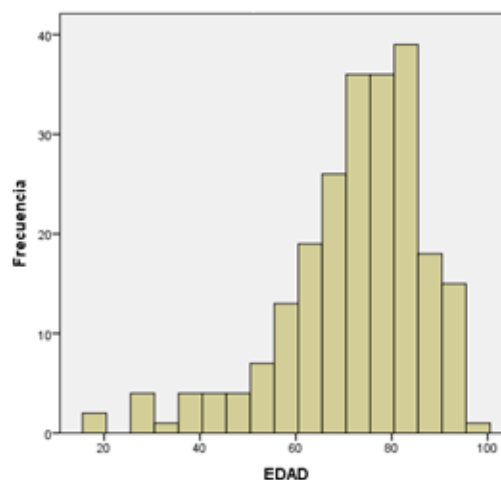
Variables demográficas		IR n=229	FR normal n=229	p
<b>Sexo</b>	Masculino n (%)	137 (59,8)	118 (51,5)	0,074
	Femenino n (%)	92 (40,2)	111 (48,5)	
<b>Edad (años)</b>	Mediana (p25- p75)	82 (74,5 a 87)	75 (65 a 83)	<b>0,0005</b>

IR: insuficiencia renal. FR normal: función renal normal.

### Figuras 4 y 5 . Distribución de edad por grupo



Insuficiencia renal



Función renal normal

#### 5.1.2 Comorbilidades

Los pacientes que presentaron comorbilidades fueron 172 (75%) en el grupo de estudio y 138 (60%) en el grupo control, presentando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $Ji\text{-cuadrado}=11,54$ ;  $p<0,001$ ). Entre estas comorbilidades se incluyó la presencia de insuficiencia renal crónica.

Al comparar los pacientes con comorbilidades entre ambos grupos sin incluir la IRC, se obtuvieron 153 (67%) pacientes en el grupo de estudio y 138 (60%) en el grupo control ( $Ji\text{-cuadrado}=2,121$ ;  $p=0,145$ ). No existieron diferencias estadísticamente significativas.

En la Tabla 9 se puede ver la distribución de las comorbilidades por grupo de estudio, existiendo pacientes que presentaron dos o más comorbilidades.

**Tabla 9. Tipos de comorbilidades**

<b>Comorbilidades</b>	<b>IR n(%)</b>	<b>FR normal n (%)</b>	<b>p</b>
Hipertensión arterial	141 (61,6)	154 (67,2)	0,205
Diabetes mellitus	77 (33,6)	53 (23,1)	0,103
Problemas cardíacos importantes	26 (11,4)	20 (8,7)	0,351
Problemas de coagulación	3 (1,3)	4 (1,7)	0,704

Las comorbilidades presentadas con mayor frecuencia fueron: hipertensión arterial y diabetes mellitus. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según el tipo de comorbilidad presentada.

## 5.2 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS

En las siguientes tablas y gráficos se exponen todas las variables relacionadas con el tratamiento: distribución por tipo de HBPM (dalteparina o bemiparina), indicación (si las HBPM se emplearon en profilaxis o tratamiento), tiempo de seguimiento, dosis utilizadas, causa de fin de seguimiento, servicio prescriptor, presencia o no de tratamiento concomitante y distribución por tipo de tratamiento concomitante.

Las variables numéricas relacionadas con el tratamiento (tiempo de seguimiento y dosis total diaria) no siguieron una distribución normal.

### 5.2.1 Tipo de HBPM e indicación

La distribución de los pacientes por tipo de HBPM e indicación puede observarse en la Tabla 10.

**Tabla 10. Distribución por tipo de HBPM e indicación.**

Prescripciones	IR	FR normal	p
	n=229 n(%)	n=229 n(%)	
<b>Tipo HBPM</b>			
Dalteparina	190 (83)	177 (77,3)	0,128
Bemiparina	39 (17)	52 (22,7)	
<b>Indicación</b>			
Profilaxis	188 (82)	183 (79,9)	0,551
Tratamiento	41(18)	46 (20,1)	

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las distribuciones ni de indicación (Ji-cuadrado=0,355; p=0,551) ni de tipo de HBPM (Ji-cuadrado=2,318; p=0,128).

La mayoría de las prescripciones se realizaron para la indicación de profilaxis en ambos grupos. En esta indicación en el grupo IR, hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) en el empleo de dalteparina (149 pacientes, 79,25%) respecto a bemiparina (39 pacientes, 20,75%).

### 5.2.2 Tiempo de seguimiento

La mediana del tiempo de seguimiento global en el grupo de insuficiencia renal fue de 7 días con un p25 de 5 días y un p75 de 11,5. En el caso del grupo FR normal, la mediana de seguimiento global fue de 8 días con un p25= 5 días y un p75=13 días.

En la Tabla 11 se detalla también el tiempo de seguimiento para cada HBPM e indicación en ambos grupos.

**Tabla 11. Tiempo de seguimiento según tipo de HBPM e indicación.**

Tipo de HBPM e indicación	IR		FR normal		p
	Duración (días)	N	Duración (días)	N	
<b>Dalteparina</b>					
Profilaxis	7(5 -11)	149	8 (5 -13)	131	<b>0,036</b>
Tratamiento	7(4 -11)	41	8 (5 -14)	46	0,181
<b>Bemiparina</b>					
Profilaxis	8 (5 -15)	39	8 (6 -17)	52	0,339

El tiempo de seguimiento se expresó como mediana en días y entre paréntesis (percentil 25-percentil 75)

Existieron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de seguimiento entre los dos grupos cuando englobamos todos los casos sin diferenciar por heparina ni indicación ( $p=0,007$ ) y en el caso de dalteparina en profilaxis ( $p=0,036$ ). No se encontraron diferencias en duración entre los grupos en el caso de dalteparina en tratamiento ( $p=0,181$ ), ni en el caso de bemiparina ( $p=0,339$ ).

### 5.2.3 Dosis total diaria

La distribución de dosis total diaria no siguió una distribución normal. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en el caso de bemiparina ( $p=1$ ), ni en el de dalteparina en general ( $p=0,079$ ), ni en profilaxis ( $p=0,263$ ). Sin embargo, en el caso de dalteparina en tratamiento, sí existieron diferencias ( $p=0,026$ ). Como se observa en la Tabla 14, se emplearon dosis más altas en el grupo control.

Las dosis de bemiparina prescritas fueron de 2.500 U.I./24h y de 3.500 U.I./24h, al estar incluida sólo para la indicación de profilaxis en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. En la Tabla 12 se presenta la frecuencia con la que se prescribió cada una de estas dosis en cada uno de los grupos.

En el caso de dalteparina, las dosis presentaron mayor variabilidad tanto en profilaxis como en tratamiento. Realizando el análisis globalmente, la mediana de dosis total diaria fue de 2.500 U.I. (1.250 U.I. -15.000 U.I.) en el grupo de estudio (IR). En el caso

del grupo control, la mediana de dosis total diaria fue de 5.000 U.I. (2.500 U.I.-25.000 U.I.)

**Tabla 12. Dosis total diaria de bemiparina por grupo de estudio**

Dosis bemiparina	IR n= 39	FR normal n=52	p
2.500 U.I./24h	8 (20,5%)	12 (23,1%)	1
3.500 U.I./24h	31 (79,5%)	40 (76,9%)	

La dosis de bemiparina empleada en la mayoría de los casos fue de 3.500 U.I., que se corresponde con la dosis profiláctica para pacientes de alto riesgo tromboembólico.

**Tabla 13. Dosis total diaria de dalteparina en profilaxis**

Dosis dalteparina	IR n= 149	FR normal n= 131	p
1.250 U.I./24h	5(3,4%)	0(0%)	<b>0,035</b>
2.500 U.I./24h	92 (61,7%)	82 (62,6%)	0,884
3.500 U.I. /24h	1 (0,7%)	0 (0%)	0,348
5.000 U.I./24	51(34,2)	49 (37,4%)	0,581

Se observó que en más de la mitad de los pacientes en ambos grupos se empleó la dosis de 2.500 U.I./24 h, que es la indicada para pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo venoso.

Sólo existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la dosis de 1.250 U.I. al día. Esta dosis se prescribió en 5 pacientes en el grupo IR, como 2.500 U.I. cada 48 h, lo que se interpretó como un ajuste de dosis empírico para estos pacientes con IR. No se trata de un ajuste de dosis recogido en la ficha técnica de dalteparina.

**Tabla 14. Dosis total diaria de dalteparina en tratamiento por grupo de estudio**

<b>Dosis dalteparina</b>	<b>IR n=41</b>	<b>FR normal n=46</b>	<b>p</b>
5.000 U.I./24h	5 (12,2%)	4 (8,7%)	0,595
7.500 U.I./24h	12 (29,3%)	8 (17,4%)	0,191
10.000 U.I. /24h	17 (41,5%)	15 (32,6%)	0,395
15.000 U.I./24h	7 (17%)	18 (39,1%)	<b>0,024</b>
25.000 U.I. /24 h	0	1(2,2%)	0,345

Las dosis más empleadas para el tratamiento fueron la de 10.000 U.I. al día (41,5%) en el caso del grupo de estudio y la de 15.000 U.I. al día (39,1%) en el grupo control. Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas para la dosis de 15.000 U.I./día, empleándose en mayor medida en los pacientes con función renal normal.

#### 5.2.4 Servicios prescriptores

La prescripción de dalteparina y bemiparina detallada por servicios clínicos se observa en la Tabla 15.

**Tabla 15: Distribución de la prescripción por servicios clínicos**

Servicio clínico prescriptor	IR (n=229)	FR normal (n=229)
Medicina Interna	111 (48,4%)	108 (47,2%)
Geriatría	43 (18,8%)	23 (10%)
Cirugía general y digestiva	23 (10%)	35 (15,3%)
Traumatología	9 (3,9%)	18 (7,9%)
Neumología	3 (1,3%)	13 (5,7%)
Cardiología	10 (4,4%)	8 (3,5%)
Urología	12 (5,2%)	1 (0,4%)
Medicina paliativa	7 (3,1%)	5 (2,1%)
Ginecología	3 (1,3%)	7 (3%)
Cirugía vascular	2 (0,9%)	4 (1,8%)
Neurología	2 (0,9%)	4 (1,8%)
Hematología	2 (0,9%)	3 (1,3%)
Nefrología	2 (0,9%)	0

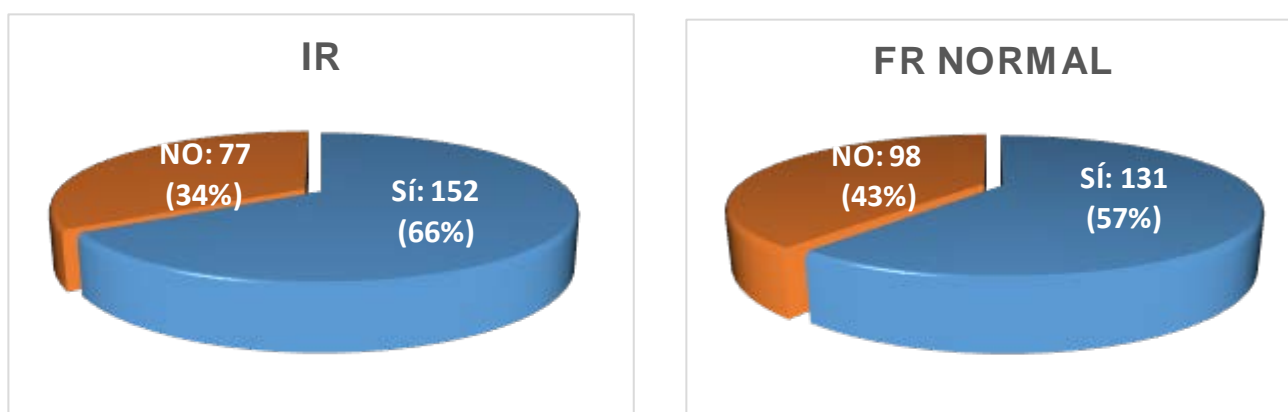
El servicio clínico que más prescripciones realizó en ambos grupos, fue Medicina Interna con cerca de un 50% del total de las prescripciones.

Las especialidades quirúrgicas (Cirugía general, Traumatología, Urología y Cirugía vascular), sumaron menos del 30% de las prescripciones en ambos grupos.

### 5.2.5 Tratamiento concomitante

El análisis de los pacientes que tenían prescrito algún tipo de tratamiento concomitante que pudiera aumentar el riesgo de hemorragia, reveló los siguientes resultados (Figura 6).

**Figura 6. Existencia de prescripción de tratamiento concomitante por grupo.**



**p= 0,045**

Existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de prescripción de tratamiento concomitante entre los grupos ( $p= 0,045$ ), analizándolo de manera global.

En el análisis de cada HBPM e indicación por separado obtuvimos que: no existían diferencias entre los grupos en el caso de dalteparina ni en tratamiento ( $p=0,353$ ), ni en profilaxis ( $p=0,117$ ). Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para bempiparina ( $p=0,016$ ).

El tratamiento concomitante se clasificó en los siguientes grupos: salicilatos (todos fueron ácido acetil salicílico), tienopiridinas (en todos los pacientes fue clopidogrel), corticoides sistémicos y antidepresivos (donde se incluyeron inhibidores de la recaptación de serotonina, venlafaxina y duloxetina). En la Tabla 16 se muestra la distribución según estos grupos.

Algunos pacientes tomaban varios medicamentos pertenecientes a más de un grupo.

**Tabla 16. Distribución de los tratamientos concomitantes.**

<b>Tratamiento concomitante</b>	<b>IR n (%)</b>	<b>FR normal n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Salicilatos</b>	74 (32,3)	51 (22,3)	<b>0,02</b>
<b>Tienopiridinas</b>	28 (12,2)	18 (7,9)	0,12
<b>Corticoides sistémicos</b>	74 (32,3)	73 (31,9)	0,92
<b>Antidepresivos</b>	18 (7,9)	31 (13,5)	<b>0,05</b>

En todos los casos, excepto en el de los antidepresivos, existía un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de pacientes con IR que tomaban cada uno de los tratamientos concomitantes.

## 5.3 VARIABLES DE LABORATORIO

### 5.3.1 Función renal

La distribución del aclaramiento de creatinina sérica calculado como MDRD-4, no siguió una distribución normal en ninguno de los grupos.

En ambas variables existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que es normal, ya que es la variable en función de la cual se asigna a un paciente a un grupo o a otro.

**Tabla 17. Valores de Cr sérica media y MDRD-4 medio para ambos grupos.**

Variables	IR n=229	FR normal n=229
Cr sérica media (mg/dL)	1,94 (1,73-2,33)	0,77 (0,64-0,93)
MDRD-4 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	31 (23,67-37,5)	90 (76-117)

Los resultados se expresan como mediana (p25-p75) e intervalo.

#### Grupo control (FR normal)

La mediana de creatinina sérica media fue de 0,77 mg/dL y el intervalo de valores 0,33- 1,37 mg/dL.

La mediana de MDRD-4 fue de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y el intervalo 55-250 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Grupo de estudio (IR)

La mediana de MDRD-4 fue de 31 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> con un intervalo 9-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

En cuanto a la creatinina sérica, la mediana fue de 1,94 mg/dL y el intervalo 1,5-6 mg/dL.

Agrupando a los pacientes del grupo de estudio según el grado de insuficiencia renal, obtuvimos la siguiente distribución.

**Tabla 18. Distribución de los pacientes del grupo de estudio según su grado de IR**

MDRD-4 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )			n(%)
<b>GRADO IR</b>	Moderada	30- 50	129 (56,3)
	Grave	10-29	99 (43,2)
	Muy grave	<10	1 (0,5)
	TOTAL		229

De los 229 pacientes del grupo de IR, 126 (55%) presentaban IRC, no sólo aguda y el resto sólo aguda.

### 5.3.2 Anti- Xa

En sólo 14 pacientes (6,1%) con IR se realizó alguna determinación de los niveles de anti-Xa en algún momento del tratamiento con HBPM en pacientes, mientras que en el grupo de pacientes con función renal normal, no se realizó ninguna determinación, ya que no estaba indicado. Las características de los 14 pacientes se presentan en la tabla 19 y tabla 20.

En la tabla 19 se describen los pacientes con prescripción de dalteparina y determinación de anti-Xa. En negrita se señalan los casos en los que los niveles plasmáticos de anti-Xa se encuentran fuera del intervalo, ya sea por encima o por debajo.

**Tabla 19. Pacientes en profilaxis o tratamiento con dalteparina con determinación de niveles de antiXa**

Paciente	Servicio prescriptor	MDRD-4 (mL/min)	Cr sérica (mg/dL)	Anti- Xa U.I./mL	Día de seguimiento	Extracción
<b>Dalteparina en profilaxis</b>						
1	Medicina Interna	10	4,97	0,1	4	Pico
2	Medicina Interna	14	4,76	0,1	10	Valle
3	Medicina Interna	20	2,48	<b>0,7</b>	10	Pico
4	Urología	23	3	0,4	5	Pico
5	Medicina Interna	14	4,45	0,2	8	Incorrecta
<b>Dalteparina en tratamiento</b>						
6	Geriatría	31	1,68	0,6	22	Incorrecta
7	Medicina Interna	28,1	2,44	<b>0,1</b>	5	Pico
8	Urología	21	3,27	0,7	6	Pico
9	Medicina Interna	17,1	2,85	0,8	6	Pico
10	Medicina Interna	41	1,7	0,5	7	Pico

El paciente número 3 con anti-Xa por encima de rango terapéutico (0,7 U.I./mL) no presentó ningún evento hemorrágico. La determinación se realizó el décimo día de seguimiento y tenía IR grave (con MDRD-4 medio de 20 mL/min).

El resto de pacientes con dalteparina, pese a llevar en algunos casos muchos días de seguimiento, no mostraron acumulación medida por el pico de anti-Xa, aunque hay que tener en cuenta que en un paciente en profilaxis (paciente número 5) y uno en tratamiento (paciente número 6), el momento de la determinación fue incorrecto. Hubo un paciente en tratamiento con dalteparina que tenía niveles infraterapéuticos (0,1 U.I./mL).

En la siguiente tabla se describen los 4 pacientes en profilaxis con bemiparina en los que se realizó determinación de anti-Xa.

**Tabla 20. Pacientes en profilaxis con bemiparina en los que se realizó determinación de anti-Xa**

Paciente	Servicio clínico	MDRD-4 (mL/min)	Cr sérica (mg/dL)	Anti-Xa U.I./mL	Día de seguimiento	Extracción
1	Ginecología	26	2,17	0,3	9	Pico
2	Cirugía general y digestiva	35	2	<b>0,2</b>	10	Valle
3	Geriatría	42	1,62	0,2	3	Incorrecta
4	Urología	15	4,14	0,2	10	Pico

No se observó bioacumulación en ninguno de los 4 casos, todos ellos en profilaxis con 3.500 U.I./24h de bemiparina. Si nos guiamos por el intervalo óptimo propuesto por Rico et al (87) para pacientes en profilaxis con bemiparina (0,35- 0,6 U.I./mL), los dos pacientes a los que se les realizó la determinación en momento adecuado, presentaban niveles infraterapéuticos.

Como se puede ver, 9 de las 14 determinaciones (64,3%), se extrajeron según las recomendaciones de las guías de práctica clínica, es decir en concentraciones máximas o pico (4-6 horas después de la administración).

## 5.4 VARIABLES DE SEGUIMIENTO

### 5.4.1 Causas de fin de seguimiento

En la Tabla 21 se detallan las diferentes causas de fin de seguimiento para los distintos pacientes.

**Tabla 21. Distribución de las causas de fin de seguimiento**

Causas de fin de seguimiento	IR N(%)	FR normal N(%)
Alta	75 (32,7)	147(64,2)
Suspensión del tratamiento	66 (28,8)	54 (23,6)
Exitus	5 (2,2)	7 (3)
Normalización función renal	35 (15,3)	-
Hemorragia	48 (21)	21 (9,2)
Total	229 (100)	229 (100)

En ambos grupos, la principal causa por la que finalizó el seguimiento de los pacientes fue el alta hospitalaria (en el 32,7% de los casos para el grupo de estudio y el 64,2% para el grupo de función renal normal). La siguiente causa de fin de seguimiento fue la suspensión de la prescripción de HBPM. La discontinuación del seguimiento por exitus, sólo se produjo en un 2,2% de los pacientes en el grupo de IR y un 3% de los

pacientes en el de FR normal y no hay constancia de que en ninguno de los casos se debiera a una hemorragia.

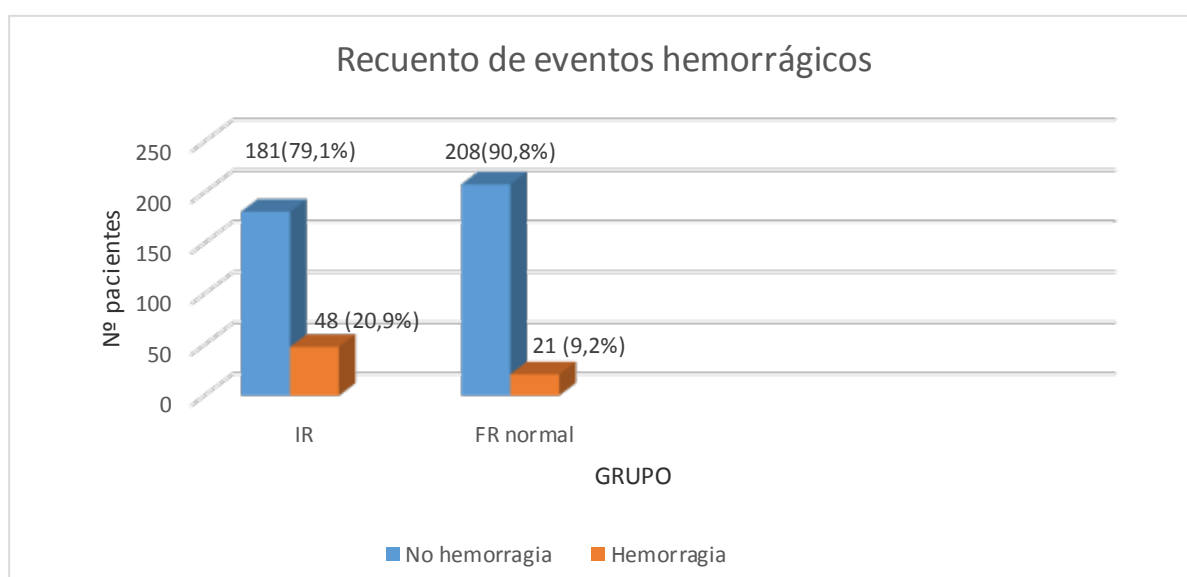
## 5.5 VARIABLE PRINCIPAL DE SEGURIDAD

La variable principal que se recogió en el presente estudio fue una variable de seguridad, los eventos hemorrágicos presentados.

### 5.5.1 Hemorragias totales por grupo

Se produjeron 48 hemorragias en el grupo de estudio y 21 en el grupo control, lo que supone el 20,9% (IC95%: 15,7-26,2%) de los pacientes del grupo con IR y el 9,2% (IC95%:5,4-12,9%) de los pacientes del grupo con FR normal, apreciándose diferencias estadísticamente significativas (Ji-cuadrado=12,439;  $p < 0,0005$ ), tal y como se observa en la Figura 7.

**Figura 7. Distribución de eventos hemorrágicos por grupo de estudio**



**$p < 0,0005$**

La incidencia acumulada para cada grupo es la siguiente:

Grupo insuficiencia renal:  $IA = 48/229 = 0,21$  (21%)

Grupo función renal normal:  $IA = 21/229 = 0,092$  (9,2%)

### 5.5.2 Medidas de asociación

En la siguiente tabla se detallan el aumento absoluto del riesgo (AAR), el aumento relativo del riesgo (ARR) y el riesgo relativo (RR) de sufrir una hemorragia en los pacientes que presentan IR, respecto a los pacientes con FR normal. .

**Tabla 22. Medidas de asociación**

<b>Medidas</b>	<b>VALOR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Absolutas</b>		
AAR	11,8%	5,3 – 18,3
<b>Relativas</b>		
ARR	128,6 %	41,6 - 269
RR	2,29	1,42 - 3,69

Es AAR, mide la diferencia en la frecuencia de hemorragias entre los pacientes con IR y los pacientes con FR normal. Existe un 11,8% más de casos de hemorragia en los pacientes con IR, respecto a aquéllos con FR normal.

El riesgo de sufrir un evento hemorrágico se incrementó en un 128,6% al presentar IR, respecto a tener función renal normal.

Los pacientes con insuficiencia renal tuvieron 2,29 veces más riesgo de presentar una hemorragia que los pacientes con función renal normal.

### 5.5.3 Análisis de las hemorragias en función de su gravedad

En la siguiente tabla se presentan las hemorragias agrupadas para cada grupo en función de su gravedad, según la escala de la OMS. Se puede observar que, en ambos grupos, el mayor porcentaje de hemorragias corresponde a grado 2. Estas hemorragias habitualmente no requieren transfusión.

**Tabla 23. Grado de hemorragia presentado en los pacientes según escala de la OMS**

Clasificación gravedad de las Hemorragias*	Frecuencia de eventos hemorrágicos		p
	IR n(%)	FR normal n(%)	
<b>Grado 1</b>	9 (18,7)	4 (19)	0,495  Ji-cuadrado= 1,407
<b>Grado 2</b>	32 (66,7)	16 (76,2)	
<b>Grado 3</b>	7 (14,6)	1 (4,8)	
<b>Grado 4</b>	0	0	
<b>Total</b>	48	21	

\*Grado 1: petequias, equimosis de menos de 2,5 cm, sangre oculta en heces, microhematuria, epistaxis de duración inferior a 30 min en las 24 h anteriores. Grado 2: hemorragia evidente que no requiera transfusión de concentrado de hematíes. Epistaxis de duración > 30 min en las 24 h anteriores, hematuria, hematemesis, melenas, hemoptisis, sangre en lavado bronco-alveolar. Grado 3: hemorragia que requiera la transfusión de 1 ó más concentrados de hematíes. Grado 4: hemorragia con amenaza vital.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según el grado de hemorragia ( $p=0,495$ ).

La actitud clínica tomada en los pacientes que presentaron hemorragias, fue la siguiente: se realizó reducción de dosis o se suspendió el tratamiento en 24 de ellos (19 en el grupo de IR y 5 en el grupo con FR normal). En los 45 pacientes restantes, se mantuvo la posología pese a la hemorragia.

Las hemorragias más graves que presentaron los pacientes fueron grado 3. De los 7 pacientes que presentaron este tipo de hemorragia en el grupo de estudio, en 4 de ellos no se realizó determinación de niveles de anti-Xa, ni reducción de dosis. En otros 2 pacientes se realizó reducción de dosis sin determinación de niveles y en el otro, ambas opciones (siendo normales las concentraciones plasmáticas de anti-Xa).

#### 5.5.4 Distribución de las hemorragias según la HBPM empleada y su indicación

En la Tabla 24 se analizan los eventos hemorrágicos en función del tipo de HBPM y la indicación.

**Tabla 24. Distribución de las hemorragias según el tipo de heparina y su indicación.**

	IR	FR normal		
Tipo de HBPM e indicación	Nº hemorragias n/N (%)	Nº hemorragias n/N (%)	RR	p
Dalteparina profilaxis	23/149 (15,4)	9/131 (6,9)	2,25	<b>0,0248</b>
Dalteparina tratamiento	11/41 (26,8)	4/46 (8,7)	3,09	<b>0,0263</b>
Bemiparina profilaxis	14/39 (35,9)	8/52 (15,4)	2,33	<b>0,0245</b>
TOTAL	48/229	21/229		

Analizando en detalle los eventos hemorrágicos que se presentaron en función del tipo de HBPM y la indicación, se observó lo siguiente:

Si se comparan los grupos en cuanto a los eventos hemorrágicos presentados en los pacientes con prescripción de **dalteparina en profilaxis** se obtiene un Riesgo Relativo de 2,25 (1,08- 4,68). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos **p= 0,0248** (Ji-cuadrado 5,035).

En cuanto a **dalteparina en tratamiento**, al comparar los grupos se obtuvo un Riesgo Relativo de 3,09 (1,06 – 8,94), **p=0,0263** (Ji- cuadrado 4,938).

Para **bemiparina en profilaxis**, el riesgo relativo entre grupos fue 2,33 (1,09 -5,00). **P=0,0245** (Ji-cuadrado 5,059).

**Tabla 25. Comparación hemorragias intragrupo.**

	Riesgo relativo	
	IR	FR normal
<b>Bemiparina profilaxis vs dalteparina profilaxis</b>	2,33	2,24
<b>Dalteparina tratamiento vs dalteparina profilaxis</b>	1,74	1,27

Como se observa en la Tabla 25, comparando dentro de cada grupo las hemorragias que se produjeron con **bemiparina respecto a dalteparina en profilaxis**, se obtuvo lo siguiente: en el grupo de pacientes con IR el riesgo relativo es 2,33 (1,32-4,08). **P< 0,0043** (Ji-cuadrado 8,143). En el grupo de pacientes con función renal normal, se obtuvo un riesgo relativo 2,24 (0,91-5,49) con  $p=0,0743$  (Ji-cuadrado 3,185).

Por último, si se compara en cada uno de los grupos las hemorragias que se produjeron con **dalteparina en tratamiento**, respecto a **dalteparina en profilaxis**, se obtiene: en el grupo de IR un riesgo relativo de 1,74 (0,93-3,26)  $p= 0,0928$  (Ji-cuadrado 2,826) y en el grupo control un riesgo relativo de 1,27 (0,41- 3,91),  $p= 0,6839$  (Ji-cuadrado= 0,166).

#### 5.5.5 Distribución de las hemorragias según el tiempo de seguimiento y la presencia de tratamiento concomitante

En los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las medianas del tiempo de seguimiento entre ambos grupos.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prescripción de tratamiento concomitante entre los grupos.

**Tabla 26: Tiempo de seguimiento y existencia de tratamiento concomitante en los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos según grupo de estudio**

Características de los pacientes con eventos hemorrágicos		IR n=48	FR normal n=21	p
Tiempo de seguimiento Mediana (AIC)		6 (4 – 8)	7 (5 – 10)	0,277
Tratamiento concomitante	Sí	30	12	0,677
	No	18	9	

#### 5.5.6 Dosis empleadas en los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos

En la tabla 27 y tabla 28 se pueden ver las frecuencias de prescripción de cada una de las dosis totales diarias en cada una de las indicaciones en los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos. En ningún caso existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

**Tabla 27. Dosis total diaria de bemiparina en profilaxis en pacientes con eventos hemorrágicos**

Dosis bemiparina	Frecuencia hemorragias n (%)		p
	IR n= 14	FR normal n=8	
2.500 U.I./24h	2 (14,3%)	1 (12,5%)	0,912
3.500 U.I./24h	12 (85,7%)	7 (87,5%)	

De la misma forma que en el análisis de la dosis total diaria en el total de pacientes del estudio, la dosis más empleada en los pacientes en profilaxis con bemparina que sufireron algún evento hemorrágico, fue la de 3.500 U.I. /día.

**Tabla 28. Dosis total diaria de dalteparina en profilaxis en pacientes con eventos hemorrágicos**

Dosis dalteparina	Frecuencia de hemorragias n (%)		p
	IR n= 23	FR normal n=9	
1.125 U.I./24h	1 (4,35%)	0 (0%)	0,532
2.500 U.I./24h	10 (43,48%)	3 (33,3%)	0,605
3.500 U.I./24h	1 (4,35%)	0 (0%)	0,532
5.000 U.I./24h	11 (47,82%)	6 (66,7%)	0,345

En los pacientes que presentaron eventos hemorrágicos, la dosis de dalteparina que se empleó con más frecuencia en profilaxis fue la de 5.000 U.I. diarias, que es la dosis más alta autorizada para esta indicación terapéutica.

**Tabla 29. Dosis total diaria de dalteparina en tratamiento en pacientes con eventos hemorrágicos**

Dosis dalteparina	Frecuencia de hemorragias n (%)		p
	IR n= 11	FR normal n=4	
5.000 U.I./24h	1 (9,1%)	1 (25%)	0,459
7.500 U.I./24h	3 (27,27%)	1 (25%)	0,936
10.000 U.I./24h	5 (45,45%)	1 (25%)	0,510
15.000 U.I./24h	2 (18,18%)	1 (25%)	0,789

Entre los pacientes en tratamiento con dalteparina en el grupo de estudio que presentaron hemorragias, casi en la mitad de los casos se empleó la dosis de 10.000 U.I. al día.

### 5.5.7 Distribución de los eventos hemorrágicos según grado de IR

En la siguiente tabla se analizan los eventos hemorrágicos del grupo de estudio clasificándolos en función del grado de insuficiencia renal para cada una de las HBPM e indicaciones terapéuticas.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el número de eventos hemorrágicos que se produjeron según el grado de insuficiencia renal presentado. Esto se cumplió tanto en el análisis global de los eventos hemorrágicos como en el análisis por tipo de HBPM e indicación.

Por lo tanto, en el presente estudio, los pacientes que presentaron insuficiencia renal grave (CICr<30 mL/min) no tuvieron más riesgo de padecer hemorragias que aquéllos que presentaban IR moderada (30 – 50 mL/min).

**Tabla 30. Distribución de los eventos hemorrágicos según grado de IR**

Tipo de HBPM e indicación	Hemorragias n (%)				p
	30- 50 mL/min n=128		<30 mL/min n=101		
	Nº hemorragias	Total pacientes	Nº hemorragias	Total pacientes	
Dalteparina en profilaxis	14 (17,3%)	81	9 (13,2%)	68	0,497
Dalteparina en tratamiento	6 (28,6%)	21	5 (25%)	20	0,799
Bemiparina en profilaxis	7 (26,9%)	26	7 (53,8%)	13	0,065
<b>Total</b>	27 (20,93)		21 (20,8%)		0,956

No existieron diferencias en la incidencia de hemorragias según el grado de IR, ni cuando se analizaron globalmente, ni en función del tipo de HBPM e indicación.

Para dalteparina, en ambas indicaciones, el porcentaje de hemorragias que se produjeron en pacientes con IR moderada (30 – 50 mL/min), fue ligeramente superior a las que se produjeron en pacientes con IR grave (MDRD-4 < 30 mL/min). Sin embargo en los pacientes en profilaxis con bemiparina ocurrió al revés, el porcentaje de hemorragias fue superior (casi el doble) en pacientes con IR grave que en pacientes con IR moderada (53,8 % vs 26,9%).

#### 5.5.8 Determinación de anti-Xa en los pacientes con eventos hemorrágicos

De 48 pacientes que presentaron algún evento hemorrágico en el grupo de estudio, sólo a 4 (8,33%) se les realizó una determinación de los niveles de anti-Xa. Estos 4 pacientes estaban todos en profilaxis y sus concentraciones plasmáticas pico se encontraban dentro del intervalo terapéutico.

En los 44 pacientes restantes del grupo de insuficiencia renal que presentaron alguna hemorragia, no se realizó determinación de los niveles de anti-Xa. En 17 de ellos se realizó una reducción de dosis y en el resto no se tomó ninguna medida ante el evento hemorrágico.

En la Tabla 31 se detallan los valores obtenidos en las determinaciones de anti-Xa para los 4 pacientes mencionados anteriormente, con sus aclaramientos renales correspondientes, el tipo de HBPM e indicación que tenían prescrita y si se realizó reducción de dosis en cada caso.

**Tabla 31. Pacientes con determinación de anti-Xa que presentaron eventos hemorrágicos**

Paciente	Niveles Anti-Xa (UI/mL)	MDRD-4 (mL/min)	Reducción de dosis	HBPM e indicación
<b>Paciente 1</b>	0,3	26	Sí	Bemiparina profilaxis
<b>Paciente 2</b>	0,4	23	No	Dalteparina profilaxis
<b>Paciente 3</b>	0,2	14	No	Dalteparina profilaxis
<b>Paciente 4</b>	0,2	15	Sí	Bemiparina profilaxis

### 5.5.9 Distribución de eventos hemorrágicos según las variables categóricas

La Tabla 32 muestra la distribución de los eventos hemorrágicos totales (incluyendo ambos grupos), en función de las variables categóricas.

**Tabla 32. Distribución de eventos hemorrágicos según variables categóricas**

Variable	Categoría	% Hemorragia (IC95%)	p
Insuficiencia renal	Sí	21 (15,7-26,2)	<b>&lt; 0,0005</b>
	No	9,2 (5,4-12,9)	
Sexo	Hombre	14,9 (10,5-19,3)	0,913
	Mujer	15,3 (10,3-20,2)	
HBPM	Dalteparina	12,8 (9,4- 16,2)	<b>0,007</b>
	Bemiparina	24,2 (15,4-33)	
Tratamiento concomitante	Sí	13,4 (9,5-17,4)	0,213
	No	17,7 (12,1-23,4)	
Indicación	Profilaxis	14,6 (11-18,1)	0,529
	Tratamiento	17,2 (9,3-25,2)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las hemorragias que se produjeron cuando analizamos por sexo, indicación o existencia de tratamiento concomitante.

Comparando las hemorragias presentadas en los pacientes según el tipo de HBPM que tenían prescrita, el porcentaje fue mayor en aquéllos con prescripción de bemiparina, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

La segunda variable categórica que presentó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a hemorragias producidas, fue la presencia de insuficiencia renal (pertenecer al grupo de estudio o control).

## 5.6 REGRESIÓN LOGÍSTICA

### 5.6.1 Regresión logística univariante

Para conocer los factores de riesgo para sufrir una hemorragia, se realizó un análisis univariante que determinó que, el grupo al que pertenecían los pacientes, el tipo de HBPM y la duración del seguimiento, estaban asociados de forma significativa, con una mayor probabilidad de sufrir eventos hemorrágicos (Tabla 33).

Estas variables se incluyeron posteriormente en el análisis multivariante (Tabla 34).

**Tabla 33. Resultados de la regresión logística univariante**

Variable	Error estándar	Wald	OR (IC 95%)	p
Insuficiencia renal	0,281	11,837	2,627 (1,51-4,55)	<b>0,001</b>
Sexo	0,263	0,012	1,029 (0,61-1,72)	0,913
HBPM	0,290	7,123	2,171(1,23-3,84)	<b>0,008</b>
Tratamiento concomitante	0,269	0,742	0,793(0,47-1,34)	0,389
Indicación	0,320	0,396	1,223(0,65-2,29)	0,529
Edad	0,10	0,696	1,009(0,99-1,03)	0,404
Tiempo de seguimiento	0,29	8,12	0,922(0,872-0,975)	<b>0,004</b>
Comorbilidades	0,268	0,249	1,143 (0,676-1,935)	0,618

### 5.6.2 Regresión logística multivariante

Tras introducir las variables en el modelo fueron significativas las recogidas en la Tabla 34.

El test de Hosmer y Lemeshow es un test de bondad de ajuste a un modelo de Regresión logística, que comprueba si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa. En este caso, la bondad de ajuste del modelo según el test de Hosmer y Lemeshow fue adecuada con una Ji-cuadrado de 6,849 y una  $p= 0,445$ .

**Tabla 34. Resultados del análisis por regresión logística multivariante**

Variable	Error estándar	Wald	OR (IC 95%)	p
Insuficiencia renal	0,29	11,277	2,645 (1,499- 4,667)	<b>0,001</b>
HBPM	0,308	11,128	2,791 (1,527- 5,101)	<b>0,001</b>
Tiempo de seguimiento	0,029	8,063	0,920 (0,869-0,975)	<b>0,005</b>

Parámetros del modelo: Ji-cuadrado= 31,515 y  $p < 0,0001$

Según los resultados del análisis por regresión logística multivariante, los pacientes con mayor probabilidad de presentar eventos hemorrágicos fueron aquéllos que pertenecían al grupo de estudio, es decir, que presentaban aclaramiento de creatinina por debajo de 50 mL/min, los que tenían prescrita bemparina y aquéllos con menor tiempo de seguimiento.

## 5.7 ADAPTACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y FICHA TÉCNICA

En la siguiente tabla se presentan los pacientes de este estudio que cumplían cada una de las condiciones contenidas en las guías de práctica clínica para realizar monitorización de niveles de anti-Xa y el porcentaje de adaptación a las mismas.

Según las guías NICE (11) y ACCP 2012 (41), se deberían determinar niveles pico de actividad anti-Xa en los pacientes en los que se administran dosis terapéuticas de HBPM con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min (en el presente

estudio, 20 pacientes). Se realizó determinación de anti-Xa sólo en 3 de estos pacientes y en todos se realizó la extracción de la muestra en el momento que indican las guías (4-6 horas después de la administración). Con esto, se obtuvo un porcentaje de adaptación a las guías de práctica clínica muy bajo (15%).

**Tabla 35: adaptación a las guías de práctica clínica NICE y ACCP de 2012**

MDRD-4 <30mL/min e indicación tratamiento	Número de pacientes con determinación anti-Xa	Porcentaje de adaptación	Extracción a las 4 h de la administración n(%)
20	3	15%	3 (100%)

Si nos centramos en los 48 pacientes que sufrieron algún evento hemorrágico en el grupo de estudio, 21 presentaban CíCr por debajo de 30 mL/min y de éstos, 5 estaban en tratamiento y no se realizó determinación de concentraciones plasmáticas de anti-Xa en ninguno de ellos (0% adaptación guías NICE y ACCP). En estos pacientes, se redujo la dosis o se suspendió la HBPM en 12 (57%) pacientes.

En cuanto a las recomendaciones de la **ficha técnica de dalteparina** (52), considerando el límite superior de la normalidad de las concentraciones de Cr sérica 1,1 mg/dL para mujeres y 1,3 mg/dL para hombres, 9 pacientes (3 hombres y 6 mujeres) presentaban creatinina sérica mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad. De éstos, 2 estaban en tratamiento y no se les realizó ninguna determinación de anti-Xa (lo que supone un 0% de adaptación a la ficha técnica). Se realizó determinación de anti-Xa en 3 de ellos (todos en profilaxis).

# **DISCUSIÓN**



## 6 DISCUSIÓN

Las HBPM son medicamentos imprescindibles en la farmacoterapia hospitalaria debido a la necesidad de realizar profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad tromboembólica en un alto porcentaje de pacientes tanto médicos como quirúrgicos. Al realizar la localización de los pacientes a los que se prescribió dalteparina o bemiparina durante 2013 se identificaron un total de 6344 pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio. Al aplicar los criterios de inclusión, la muestra se redujo a 2619 pacientes y tras realizar un muestreo aleatorio, se consiguió el tamaño deseado.

Una de las fortalezas de esta investigación es el tamaño muestral. Se reclutaron un total de 458 pacientes (229 pacientes en cada grupo), significativamente mayor al de los estudios ya realizados por otros autores, tanto con fines clínicos (hemorragias) como farmacodinámicos (medida de concentraciones máximas de anti-Xa) o la combinación de ambos.

En un reciente meta-análisis publicado en junio de 2015 (139), se recopilaron artículos que trataban sobre la acumulación (medida mediante la concentración pico de actividad anti-Xa) en pacientes con insuficiencia renal a dosis profilácticas de HBPM. Seleccionaron 11 artículos (5 de dalteparina, 1 de bemiparina y el resto fundamentalmente de enoxaparina). Todos los estudios tenían un tamaño muestral que abarcaba desde 12 hasta 138 pacientes, todos inferiores al presente estudio, donde teníamos 188 pacientes con IR de los 229, que recibían profilaxis.

Para **dalteparina**, existen varios trabajos. En el de Rabbat et al (120) de pacientes en profilaxis con dalteparina e insuficiencia renal en una unidad de cuidados intensivos, el tamaño muestral fue de 19 pacientes con un solo brazo. En el estudio de Tincani et al (121), el número total de pacientes fue de 115 (en este caso, separados en varios grupos según el grado de IR. Uno de los grupos se podría asemejar al considerado en el presente estudio como FR normal, ya que incluye pacientes con  $\text{ClCr}$ : 50-80 mL/min). Lo mismo ocurre con el trabajo de Schmid et al (38 pacientes) y el de Douketis et al (122) (156 pacientes). Todos estos estudios están diseñados para dosis profilácticas de dalteparina.

En cuanto a **dalteparina** a dosis de tratamiento, Sphrecher et al (126) realizó en 2005, una investigación con objetivos farmacodinámicos en la que comparaba un grupo con IR (en este caso  $\text{ClCr}$ <30mL/min), con otro grupo con FR normal ( $\text{ClCr}$ >80 mL/min), el tamaño muestral, también fue pequeño, sólo 11 pacientes por grupo. En 2009, se

publicó otro estudio realizado por Schmid et al (92), con fines farmacodinámicos donde se dividieron los pacientes en diferentes grupos según el grado de IR, siendo también la muestra reducida (32 pacientes).

En cuanto a **bemiparina**, apenas existen trabajos en pacientes con insuficiencia renal. El estudio de Rico et al (87), con fines farmacodinámicos, incluyó 5 grupos: pacientes adultos sanos, ancianos (mayores de 65 años) y pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, siendo en total, 49 pacientes. También el tamaño muestral fue pequeño en comparación con los 91 pacientes incluidos en el presente estudio en profilaxis con bemiparina.

En conclusión, los estudios de los que se dispone son escasos, están diseñados con metodología diferente, no abarcan todos los grados de insuficiencia renal y tienen pequeños tamaños muestrales. Por otro lado, no contemplan todos los servicios médicos y quirúrgicos presentes en un hospital con sus diferentes particularidades y características propias de sus pacientes, por lo que la comparación con el presente estudio es compleja.

## 6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

### 6.1.1 Variables sociodemográficas

La mediana de **edad** (p25-p75) obtenida fue alta en ambos grupos como podemos ver en la Tabla 8 y en las Figuras 4 y 5: 82 años (74,5-87) en el grupo de pacientes con insuficiencia renal y 75 años (65-83) en el de pacientes con función renal normal, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Esto se podría explicar, debido a que la edad avanzada es un factor independiente para el empeoramiento de la función renal (140) (141) (142) (143) (124) (144), por lo que es lógico pensar que los pacientes con insuficiencia renal, sean mayores que aquéllos con FR normal. En uno de los estudios del registro RIETE (Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica en España) (145), también observaron que los pacientes con insuficiencia renal con  $ClCr < 30$  mL/min eran significativamente más ancianos.

La edad del grupo de estudio, sería comparable, con la del estudio realizado en ancianos en profilaxis con dalteparina por Tincani et al (121) con una media de  $83 \pm 8$  años.

Por otro lado, esto puede hacer pensar en un posible sesgo a la hora de comparar los eventos hemorrágicos que se produjeron en ambos grupos, ya que varios autores defienden que el aumento de la edad es un factor de riesgo para el aumento de eventos hemorrágicos (146) (144) (147). Esto se resolvió analizando los datos mediante regresión logística que permitió introducir la edad como variable de ajuste para controlar la confusión. De esta manera se demostró que la edad no era una de las variables que influían significativamente en la aparición de eventos hemorrágicos (Tabla 34).

El porcentaje de hombres en este estudio es del 59,8% y de mujeres del 40,2%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Esta distribución por sexos es similar a la encontrada en otros estudios en los que el porcentaje de hombres siempre supera ligeramente al de mujeres (120) (87).

### 6.1.2 Comorbilidades

Se sabe que determinadas comorbilidades, como son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, problemas cardíacos importantes y enfermedad hepática, pueden aumentar el riesgo de hemorragia, por ello, se consideró adecuado introducirlas como variables del estudio.

En la mayoría de los trabajos encontrados, éstas variables no se registran (121) y en ocasiones, suponen un criterio de exclusión. Excluir a estos pacientes es sencillo cuando se trata de un estudio prospectivo, pero en este caso, al ser un diseño retrospectivo, es complicado establecerlo como criterio de exclusión, ya que no es un dato conocido al aplicar el primer filtro para la selección de pacientes (cruce de datos de la prescripción electrónica con la función renal de los pacientes).

Los pacientes del grupo de estudio presentaban más comorbilidades (con diferencias estadísticamente significativas) que aquéllos del grupo control, lo que es normal, ya que una de las comorbilidades es la presencia de insuficiencia renal crónica (no sólo aguda) y además, la mayor edad de este grupo también puede influir en la presencia de un mayor número de comorbilidades.

Se analizaron las comorbilidades incluyendo y excluyendo la insuficiencia renal crónica, ya que se trata del principal factor de riesgo de hemorragia que se está analizando. Se deben hacer ambos análisis ya que de otra forma, en dichos pacientes estaríamos incluyendo esta variable por duplicado (por la pertenencia al grupo de IR y por la presencia además de IRC). Cuando se excluía la IRC, dejaban de existir

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a comorbilidades entre los grupos ( $p=0,145$ ).

Las principales comorbilidades fueron: hipertensión arterial y diabetes mellitus. No se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando se analizaron los datos para cada tipo de comorbilidad. La distribución de las comorbilidades, se puede ver en la Tabla 9.

## 6.2 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS

### Tipo de HBPM e indicación

Según se observa en la Tabla 10, hubo un mayor empleo de dalteparina respecto a bemiparina existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Si se comparan los datos en la indicación de profilaxis, en el grupo de estudio un 79,25% de los pacientes tenía prescrita dalteparina y un 20,75% bemiparina, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa. Lo mismo ocurre en el caso del grupo control con un 71,6% para dalteparina y un 28,4% para bemiparina.

Esto se puede deber a que la inclusión bemiparina en la guía farmacoterapéutica del hospital se realizó en el año 2004 y sin embargo dalteparina, llevaba incluida en la guía desde 1990 por lo que la mayor experiencia de manejo, podría influir en una mayor prescripción. Otra causa podría ser la existencia de un mayor número de estudios con dalteparina y su presencia en todas las guías de práctica clínica, lo que no ocurre con bemiparina.

El mayor porcentaje de pacientes en profilaxis que en tratamiento (82% en el grupo de estudio y 79,9% en el grupo control respecto al total en cada grupo), permitirá analizar, una indicación menos documentada en los pacientes con insuficiencia renal. Pese a ser muchos menos los pacientes en profilaxis con bemiparina (39 para el grupo de estudio y 52 para el grupo control), respecto a dalteparina (149 para el grupo de estudio y 131 para el grupo con FR normal), la muestra tiene un tamaño suficiente para poder extraer algunas conclusiones sobre esta HBPM, que es de la que menos datos se dispone (87).

### Tiempo de seguimiento

Como se puede ver en la Tabla 11, la mediana del tiempo de seguimiento es de 7 ó 8 días en todos los casos, independientemente del tipo de HBPM e indicación, lo que es tiempo suficiente para poder observar bioacumulación en caso de producirse.

Hay que tener en cuenta que en el presente estudio, el tiempo de seguimiento no se corresponde con el tiempo de tratamiento del paciente con HBPM, sino con el tiempo durante el cual el paciente permanece en el estudio. Es decir, un paciente podría estar siendo tratado previamente al ingreso con HBPM, pero es cuando ingresa en el hospital y se comprueba que cumple los criterios de inclusión, cuando comienza a contar el tiempo de seguimiento. De la misma manera, un paciente puede continuar con prescripción de dalteparina o bemiparina activa y finalizar su seguimiento por alguna de las causas que son criterios de fin de seguimiento en el estudio (normalización de la función renal, hemorragia, alta). Lo que indica esta variable, es que el paciente lleva como mínimo ese tiempo recibiendo HBPM. Este dato puede ser de gran utilidad a la hora de comparar con otros estudios la bioacumulación medida como concentración máxima de anti-Xa en un día determinado.

Se estableció un tiempo mínimo de días de seguimiento, ya que si el tiempo es insuficiente no se podría observar bioacumulación de HBPM en ningún caso. Por otro lado, la medida de actividad anti-Xa no es fiable hasta que se alcanza el estado estacionario y esto sucede después de administrar 3-4 dosis (148) (130). El número mínimo de días de seguimiento se fijó en 3, lo que coincide con la mayoría de estudios, que lo suelen fijar en 3-4 días (122) (120) (87).

### Dosis empleadas

Como se observa en la Tabla 12, la dosis de bemiparina mayoritariamente empleada en ambos grupos fue la de 3.500 U.I./24h que es la indicada para pacientes de alto riesgo de tromboembolismo venoso. Un 79,5% de los pacientes con prescripción de bemiparina en el grupo IR recibían esta dosis y un 76,9% en el grupo de pacientes con FR normal, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=1$ ). En el estudio de Rico et al (87) sobre la farmacodinamia de bemiparina, se utilizó la dosis profiláctica de 3.500 U.I./24h para todos los pacientes, por lo que al ser la dosis más prescrita en esta investigación, se podrán comparar algunos resultados de ambos estudios.

En cuanto a dalteparina en profilaxis como se observa en la Tabla 13, la dosis más empleada fue la de 2.500 U.I. cada 24h, en el 61,7% de los casos en el grupo de IR y en el 62,6% de los casos en el de FR normal, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Estos datos de distribución de dosis empleadas con dalteparina son difíciles de comparar con otros estudios, ya que normalmente éstos son prospectivos y la dosis a administrar se establece dentro del propio diseño de la investigación y se intenta estandarizar (120). Por ejemplo, tanto Rabbat et al (120) como Douketis et al (122) decidieron que la dosis profiláctica a administrar a los pacientes de su estudio fuera 5.000 UI/24h, que es la dosis indicada para pacientes con alto riesgo tromboembólico. En la presente investigación, un 34,2% de los pacientes en profilaxis con dalteparina en el grupo de IR y un 37,4% en el de función renal normal, recibieron esta dosis.

En el caso de dalteparina en tratamiento, el uso de las diferentes dosis tiene más variabilidad como se puede observar en la Tabla 14. Esto es normal, ya que en el tratamiento de la TVP se dosifica según el peso del paciente.

#### Servicios prescriptores

La mayor parte de las prescripciones, las realizaron servicios médicos (86,1% en el grupo de estudio y 76,8% en el grupo control) y no servicios quirúrgicos. Esto nos permitirá comparar con la mayoría de las publicaciones ya realizadas que suelen centrarse en servicios médicos. Por otro lado, según la literatura consultada se considera que se realiza menos profilaxis en pacientes médicos de la que se debería (35) (149). En este caso no podemos conocer si se realiza profilaxis en todos los pacientes de servicios médicos que la requieren, ya que el diseño del estudio no busca ese objetivo, pero sí que se realiza en muchos, ya que la mayoría de los analizados pertenecen a estos servicios.

Algunos estudios (122) que tienen como objetivo cuantificar los eventos hemorrágicos excluyen a los pacientes de servicios quirúrgicos en los que se ha realizado una cirugía en los tres últimos meses, ya que en estos pacientes resulta más complicado identificar la causa de las hemorragias. En este trabajo se decidió incluir a este grupo de pacientes aunque la incidencia de hemorragia sea más compleja de analizar, ya que se trata de un paciente estándar en el que se emplean HBPM como profilaxis de TVP y se consideró de relevancia disponer de dichos datos.

### Tratamiento concomitante

Ciertos tratamientos pueden aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se consideró como una variable importante a incluir, ya que puede actuar como factor de confusión. Estos grupos de medicamentos son: salicilatos (todos fueron ácido acetil salicílico), tienopiridinas (clopidogrel), corticoides sistémicos y antidepresivos. Los AINES y antiagregantes aparecen en la ficha técnica de dalteparina como medicamentos con los que hay que tener precaución por el incremento del riesgo de hemorragia que se puede producir al emplearlos junto con dalteparina (52). En el caso de los antidepresivos, existen algunos artículos (150) (115) que señalan, que pueden aumentar el riesgo de hemorragia por sí solos y que hay que tener precaución cuando se emplean de manera concomitante con HBPM (118) (116) (119). Los antidepresivos afectados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, duloxetina y venlafaxina.

La prescripción de tratamiento concomitante es muy elevada en ambos grupos (66% en el de pacientes con IR y 57% en el de pacientes con FR normal) y existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos (Figura 6). Por esta razón se incluyó como variable en el análisis por regresión logística univariante, resultando ser una variable que no tenía peso significativo ( $p=0,389$ ), por lo que posteriormente no se seleccionó para el análisis multivariante.

Los medicamentos prescritos con mayor frecuencia como tratamiento concomitante fueron corticoides sistémicos (74 pacientes del grupo de IR y 73 del de FR normal), seguidos de ácido acetil salicílico (en 74 y 51 pacientes respectivamente), clopidogrel (28 y 18 pacientes respectivamente) y antidepresivos (18 y 31 respectivamente). Se puede ver su distribución en la Tabla 16. Algunos pacientes tomaban más de un tratamiento concomitante.

## 6.3 VARIABLES DE LABORATORIO

### Función renal

Las variables de laboratorio más relevantes, fueron la creatinina sérica y el MDRD-4, ya que se trata de un estudio centrado en pacientes con alteración de la función renal. La decisión de calcular el filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD-4, está basada en varios aspectos. Por un lado, no requiere conocer el peso de los pacientes y esto es práctico ya que, en muchas ocasiones, no está disponible y al tratarse de un estudio retrospectivo, sería imposible conseguir este dato en caso de no estar

registrado en el momento del ingreso. Por otro lado, es la fórmula más exacta para filtrados glomerulares que se encuentran entre 15-60 mL/min y es la que recomiendan muchas sociedades científicas como la SEN (98) (102).

Los valores de 1,5 mg/dL de Cr sérica y  $\text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$  de este estudio se decidieron porque el valor de 50 mL/min es en muchos casos el que se adopta como punto de corte en las fichas técnicas de distintos medicamentos, estudios y libros de recomendaciones de ajuste de dosis para fármacos en insuficiencia renal (151) (152) (153). Si nos ceñimos a la clasificación de la enfermedad renal crónica de la National Kidney Foundation (103), un filtrado glomerular entre 50-90 mL/min ya se consideraría ligeramente reducido, pero para aplicar esta definición deben existir además daños renales estructurales. La definición de enfermedad renal crónica centrándose sólo en un filtrado glomerular reducido se define como filtrado glomerular menor de 60 mL/min durante al menos 3 meses (154) (155). Normalmente se realizan recomendaciones de ajuste de dosis cuando el filtrado glomerular se encuentra por debajo de 50-60 mL/min (156) (155) (105) y además son aplicables también a los pacientes con insuficiencia renal aguda (que en el presente estudio están incluidos).

Algunos autores (87), consideran el intervalo de 50-80 mL/min como insuficiencia renal leve, pero como se ha comentado, normalmente en ese rango no se recomiendan ajustes de dosis de medicamentos. A la hora de comparar los resultados obtenidos con otros estudios, se podrá comparar a estos pacientes incluidos grupo con insuficiencia renal leve ( $\text{ClCr} = 50-80 \text{ mL/min}$ ) con los pacientes de nuestro grupo control (función renal normal,  $\text{ClCr} > 50 \text{ mL/min}$ ).

La mayoría de las guías de tromboembolismo venoso profundo, emplean el valor de 30 mL/min (26) (129) (13), como valor de aclaramiento de creatinina por debajo del cual se debería realizar alguna recomendación en cuanto al uso de HBPM, por considerarlos pacientes con insuficiencia renal grave y riesgo de bioacumulación. Existe una guía del estado de Queensland (Australia) (157) en la que sí recomendaban monitorizar anti-Xa en pacientes tratados con HBPM y  $\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/min}$ . Hay algún estudio (158) en el que hace referencia a recomendaciones específicas de dosis de HBPM tanto en insuficiencia renal leve-moderada ( $\text{ClCr}$  entre 30-60 mL/min) como en IR grave ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ). Este último trabajo comentado, estudiaba las diferencias de empleo de las HBPM en IR antes y después de la Alerta de la Agencia de Seguridad Francesa (133). La Agencia francesa en su comunicado contraindicaba el empleo de dosis terapéuticas de HBPM en pacientes con  $\text{ClCr} < 30$

mL/min y no lo recomendaba en el caso de presentar CICr entre 30-60 mL/min, ni en el caso de dosis profilácticas, en presencia insuficiencia renal severa (CICr < 30 mL/min).

La mediana de MDRD-4 en el grupo de función renal normal fue de 90 mL/min (p25-p75= 76-117 mL/min). En el caso del grupo de estudio, la mediana fue de 31 mL/min (p25-p75= 23,67-37,5 mL/min). Más de la mitad de los pacientes del grupo de IR (56,3%) tenían un grado de insuficiencia renal moderado con MDRD-4 entre 30-50 mL/min, un 43,2% tenían MDRD-4 entre 10-30 mL/min y sólo un 0,5%, correspondiente a un paciente tenían MDRD-4 < 10 mL/min. La presencia de un solo paciente con filtrado glomerular menor de 10 mL/min se explica porque normalmente, los pacientes con ese filtrado glomerular, son pacientes a los que se les debe someter a hemodiálisis, por lo que quedaron excluidos del estudio. Estos pacientes son excluidos de la mayoría de los estudios (92) (87) y en este caso no se incluyeron ya que habitualmente no se trata de pacientes ingresados y no se dispone de prescripción electrónica en la unidad de hemodiálisis.

### Anti-Xa

Las guías de práctica clínica (129) (41) (13), recomiendan que la extracción de sangre para la determinación de las concentraciones de actividad anti-Xa, se realice a las 4h de la administración de la HBPM, pero existen estudios como el de Rabbat et al (120), realizado a dosis profilácticas, que miden la bioacumulación de las HBPM en pacientes con IR mediante la medición de las concentraciones a las 23 h de la administración (concentraciones valle). En estos casos, se considera que existe bioacumulación, si las concentraciones valle, se encuentran por encima del límite de detección de la técnica (normalmente > 0,1 U.I./mL).

Como se puede observar en la tabla 36 y tabla 37, a dosis profilácticas no se ha conseguido demostrar bioacumulación en ninguno de los estudios, sin embargo a dosis terapéuticas, en el estudio de Schmid se observa bioacumulación en los pacientes con CICr < 30 mL/min.

**Tabla 36. Resumen de estudios con dalteparina a dosis profilácticas con objetivo farmacodinámico**

Primer autor Año	N total	Dosis	Objetivo Concentración anti-Xa	Anti-Xa		
				CICr (mL/min)		
				50-80	30-50	<30
Tincani 2006 (121)	115	5.000 U.I./día ó 2.500 U.I./día ≥ 6 días	Media ± Desviación estándar Pico	0,03± 0,086 U.I./mL (n=12)	0,033 ± 0,075 U.I./mL (n=73)	0,048 ± 0,084 U.I./mL (n=24) P=0,72
Rabat 2005 (120)	19	5.000 U.I./día Hasta alta	Acumulación (valle anti-Xa) Correlación niveles pico con eventos hemorrágicos	Todos los pacientes CICr ≥ 30 mL/min No demuestran acumulación  No encuentran correlación (n=19)		
Schmid 2007 (159)	38	No especificada Media 7,5 días	Media (IC 95%)	0,46(0,21- 0,57) (n=8)	0,40(0,19- 0,87) (n=13)	0,48(0,33- 0,63) (n=8)
Douketis 2008 (122)	138	5.000 U.I. hasta el alta	Pacientes con valle > 0,4 U.I./mL	0 (n=138)		

**Tabla 37. Características de los estudios con fines farmacodinámicos de dalteparina a dosis terapéuticas.**

Primer autor Año	N total	Dosis	Objetivo	Anti-Xa		
				CICr (mL/min)		
				>60	30-59	<30
Shprecher 2005 (126)	22	100 U.I./Kg/12h	Pico anti-Xa Día 3	0,55 ± 0,20 (n=11)		0,47 ± 0,25 (n=11)
Schmid* 2009 (92)	32	100 U.I./Kg/12 h	Pico anti-Xa Media (IC95%)	0,57 (0,3-0,69) (n=18)	0,66 (0,47-0,69) (n=9)	1,21( 0,99 -1,41) (n=5) <b>p= 0,03</b>

\*En el estudio de Schmid la diferencia estadísticamente significativa se refiere al grupo con CICr<30 mL/min respecto a los otros dos. Entre los otros dos no existen diferencias estadísticamente significativas.

En el presente estudio, de las 14 determinaciones que se realizaron, 9 se determinaron en pico, 2 en valle y otras 3 en horas incorrectas que no se correspondían ni con las concentraciones pico de anti-Xa, ni con las concentraciones valle, por lo que la interpretación de dichos valores, no sería adecuada.

### Profilaxis

De las 2 determinaciones realizadas en valle, una se encontró por encima del límite de detección y correspondía a un paciente con CICr de 35 mL/min en profilaxis con bemiparina. De los 9 pacientes en los que se realizó la determinación en pico, 5 correspondían a dosis profilácticas y sólo se observó bioacumulación en uno con CICr de 20 mL/min en profilaxis con dalteparina en el décimo día de seguimiento.

En un trabajo (91) con enoxaparina se observó que tras la administración de dosis profilácticas repetidas, el aclaramiento del anti-Xa se redujo un 39% y la exposición al medicamento (medida como área bajo la curva de anti-Xa versus tiempo), era un 35% mayor en pacientes con CICr<30mL/min respecto a pacientes con CICr mayores.

En el caso de bemiparina en el estudio de Rico et al (87), se observaron concentraciones de anti-Xa significativamente mayores en los pacientes con CICr<30

mL/min respecto a los adultos con FR normal. Esto ocurría tanto para dosis profilácticas como terapéuticas.

Con los datos disponibles, Nutescu et al (56), sugieren monitorizar niveles de anti-Xa en pacientes en profilaxis con dalteparina durante más de 10 días, con ClCr entre 30-50 mL/min, ya que la mayoría de estudios se refieren a períodos cortos de máximo 10 días. En este caso, coincide que el paciente que presentó bioacumulación medida como pico de anti-Xa, sabemos que llevaba al menos 10 días con prescripción de dalteparina.

### **Tratamiento**

Cuatro de los pacientes en los que se realizó la determinación correctamente a las 4 h de la administración estaban recibiendo dosis terapéuticas de dalteparina y no se detectó en ellos actividad anti-Xa en niveles supratrapéuticos. El ClCr de estos pacientes fue de 21, 17,1; 41 y 28,1 mL/min. En el paciente correspondiente al filtrado glomerular de 28,1 mL/min, se detectó un nivel de anti-Xa infraterapéutico (0,1 U.I./mL). Este paciente estaba siendo tratado con una dosis de 5000 UI/ 12h de dalteparina y era un varón. Desconocemos su peso, pero se podría pensar que posiblemente estaba recibiendo una dosis inferior a la que le correspondía (ya que tenía 69 años y la dosis correspondería a 50 Kg de peso, lo que para un varón es bajo).

El número de pacientes es muy reducido (sólo 4 pacientes) para poder comparar con otros estudios. Aún así, los datos aunque limitados, contrastan con el estudio de Schmid P et al (92), que mostró bioacumulación medida por el pico de anti-Xa, en pacientes con ClCr < 30 mL/min en tratamiento con dalteparina después de una media de 6 días de tratamiento. Sin embargo, Shprecher et al (126) no observaron acumulación en este tipo de pacientes, posiblemente explicado porque la actividad anti-Xa fue medida en el día 3 de tratamiento y no hubo tiempo de que se produjera. Éste no sería nuestro caso, ya que para los cuatro pacientes la determinación se realizó después del quinto día de seguimiento y por lo tanto llevaban al menos cinco días en tratamiento.

No se observó bioacumulación en ninguno de los 4 pacientes que presentaron hemorragias en los que se determinó el anti-Xa. En tres de ellos se realizó la determinación correctamente a las 4 h de la administración y en el otro (el que menor ClCr presentaba, 14 mL/min) se realizó en un momento incorrecto. Esto coincide con

los resultados de otros estudios como el de Tincani et al (121), en el que los pacientes que presentaron hemorragias tampoco tenían niveles elevados de anti-Xa.

## 6.4 VARIABLE PRINCIPAL DE SEGURIDAD

El objetivo principal del estudio era comprobar la existencia de riesgo incrementado de complicaciones hemorrágicas en los pacientes con insuficiencia renal respecto a aquéllos con FR normal.

En la mayoría de estudios, sólo se registran hemorragias mayores (160) (93) (122) (161). Los sangrados menores, también son importantes, ya que pueden acabar provocando un evento mayor si no se detectan a tiempo. Por otro lado, pueden suponer una percepción negativa y de rechazo del paciente hacia el tratamiento, lo que podría desembocar en una falta de adherencia al mismo cuando es dado de alta y un posible fracaso del terapéutico como consecuencia.

Como se observa en la Figura 7, se produjeron 48 (20,9%) hemorragias en el grupo de pacientes con IR frente a 21 (9,2%) del grupo de pacientes con FR normal, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa. Se registraron todas las hemorragias que se produjeron, independientemente de su grado.

La probabilidad de sufrir una hemorragia cuando existe algún grado de IR es 2,29 veces mayor respecto a los pacientes que no tienen ninguna alteración de la función renal.

### 6.4.1 Análisis de las hemorragias en función de su gravedad

En este estudio se decidió emplear la escala de hemorragias de la OMS (162), ya que tiene en cuenta cuatro grados de sangrado y es interesante clasificar las hemorragias de forma más detallada. Para poder comparar con otras investigaciones que sólo se refieren a hemorragias mayores, es necesario centrarse en la hemorragias grado 3, según la escala de la OMS, ya que éstas serían similares a las clasificadas como hemorragias mayores por otras escalas. Hay que tener en cuenta por otro lado, que no todas las definiciones de hemorragia mayor, son iguales y que esto es un tema muy controvertido comentado en varios foros (163) (137) a la hora de comparar investigaciones. Estas definiciones suelen tener en común que se refieren a hemorragias que requieren transfusión y esto también lo incluye la definición de hemorragia grado 3 de la OMS (162).

En el meta-análisis elaborado por Lim et al (93), encontraron que se producían un 5% de hemorragias mayores en los pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$  y un 2,4 % en los pacientes con  $\text{ClCr} > 30 \text{ mL/min}$ . En dicho meta-análisis incluyeron estudios con diferentes HBPM (enoxaparina sobre todo, dalteparina y tinzaparina) y sólo incluyeron pacientes con IR severa ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ) y dosis terapéuticas. En la presente investigación se produjo un porcentaje más bajo de hemorragias grado 3: 7 (3%) hemorragias en el grupo de IR y 1 (0,44%) en el grupo de FR normal. Esto podría deberse a las dosis más altas empleadas en el trabajo de Lim et al (dosis terapéuticas en todos los casos).

Las hemorragias fueron fundamentalmente de grado 2 según la escala de la OMS (66,7% en el grupo de estudio y 76,2% en el grupo control). Le siguen las de grado 1 (18,7% vs 19%) y por último, las de grado 3 (14,6% vs 4,8%). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según el grado de hemorragia. En la Tabla 23 se muestra la distribución de las hemorragias según su grado.

#### 6.4.2 Distribución de las hemorragias según la HBPM empleada y su indicación

Al analizar los resultados de la Tabla 24 por tipo de HBPM e indicación, se muestran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de hemorragias que se produjeron en el grupo de IR respecto al grupo de FR normal, por lo que parece que presentar insuficiencia renal es un factor de riesgo, independientemente de la indicación y HBPM empleada. En todos los subanálisis se obtuvo que el porcentaje de hemorragias en pacientes con insuficiencia renal multiplica por 2 ó 3 al presentado en pacientes con función renal normal: en el caso de dalteparina en profilaxis (15,4% vs 6,9%), en el de dalteparina en tratamiento (26,8% vs 8,7%) y en el de bemiparina en profilaxis (35,9% vs 15,4%).

Si se analiza **dalteparina a dosis profilácticas**, en la presente investigación se documentó un 2% de hemorragias mayores en pacientes con  $\text{MDRD-4} < 30 \text{ mL/min}$ . Douketis et al (122) en su estudio, documentaron un 7,25% de hemorragias mayores en pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$  cuando se empleaban 5.000 U.I. durante un mínimo de 3 días. La menor incidencia encontrada al analizar los datos, podría deberse al uso de dosis más bajas en profilaxis con dalteparina, fundamentalmente de 2.500 U.I (en un 61,7%) en el grupo de IR .

Existen otras dos publicaciones de dalteparina a dosis profilácticas en las que se recogieron datos de los eventos hemorrágicos que se produjeron, incluyendo tanto los mayores, como los menores. Una es la de Tincani et al (121) que incluyó pacientes ancianos (en su caso, mayores de 65 años), en profilaxis con 2.500 o 5.000 U.I. de dalteparina durante un mínimo de 6 días, registrando sólo un 2,1% hemorragias en pacientes con  $\text{ClCr} < 50 \text{ mL/min}$ . En nuestro caso la incidencia fue mayor, 15,4%. El otro estudio, de Rabbat et al (120), no es comparable por su pequeño tamaño muestral (19 pacientes), debido a que se trataba de un diseño con objetivos farmacodinámicos, aunque también recogió eventos hemorrágicos como variable secundaria. Ninguno de los tres estudios se diseñó para analizar las diferencias entre pacientes con IR y FR normal.

En cuanto a **dalteparina a dosis terapéuticas**, los estudios están diseñados con fines farmacodinámicos, como el de Schmid et al (92), que mostró bioacumulación en pacientes con IR severa ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ), después de una media de 6 días de tratamiento. Se trata de un estudio pequeño ( $n=32$ ) que incluyó 14 pacientes con  $\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ , en el que pese a no ser el objetivo, se registraron 3 (21,4%) hemorragias (incluidas mayores y menores) en estos pacientes con función renal deteriorada. Estos datos son parecidos a los obtenidos en el presente estudio, en el que un 26,8% de los pacientes con IR tratados con dalteparina, presentaron hemorragias.

Como se muestra en Tabla 12, en el caso de **bemiparina** la dosis profiláctica más frecuentemente empleada era 3.500 U.I./24h (en los casos de los pacientes que presentaron hemorragias en el grupo de IR, 12 de los 14 pacientes recibieron esta dosis). Rico et al en su estudio (87) propusieron emplear dosis de 2.500 U.I. /24h en los pacientes con IR severa como precaución, ya que observó que los niveles de anti-Xa, estaban aumentados en estos pacientes, aunque sigue existiendo gran controversia con la relación de estos niveles y el riesgo aumentado de hemorragia. En el estudio de Rico et al, no se analizaron parámetros clínicos (hemorragias).

Un aspecto a destacar es la diferencia de hemorragias que se produjeron con bemiparina en profilaxis respecto a dalteparina en profilaxis (más del doble para ambos grupos). En el grupo de estudio 35,9% vs 15,4% y en el grupo control 15,4% vs 6,9%.

La mayor incidencia de hemorragias en los pacientes en profilaxis con bemiparina y la diferencia respecto a dalteparina, se podría explicar por su PM medio. Bemiparina, es

la HBPM con PM medio más bajo (63) (60), por lo que podemos suponer que su eliminación es casi completamente renal (pese a la falta de datos en su ficha técnica) y en el caso de dalteparina, al tener un PM medio más alto, podría no eliminarse de manera completa por vía renal, por lo que la presencia de un FG reducido, no afectaría tanto a su eliminación ni a su acumulación.

Por ello, es razonable pensar que los datos que se obtienen con bemiparina, pueden compararse mejor con aquéllos obtenidos con enoxaparina que con dalteparina, debido a que sus PM se asemejan en mayor medida. Analizando los estudios disponibles para las diferentes HBPM, se observa que la relación entre ClCr, anti-Xa y hemorragia, se consigue demostrar en mayor medida en las HBPM con PM medios más bajos (enoxaparina) (91) (161) (164) que en las HBPM con PM medios más altos como tinzaparina. En el caso de esta última, no se consigue demostrar que exista biocumulación en pacientes con IR (165) (166) (124) (167). En el caso de dalteparina, que presenta un PM intermedio, existe mucha controversia entre los resultados de unos estudios y otros (168).

Algunos autores (169) (170) han conseguido demostrar que la eliminación de las HBPM con pesos moleculares medios más altos, no es totalmente renal, sino que existe un equilibrio entre eliminación renal y no-renal, lo que podría explicar que con estas HBPM la acumulación y riesgo de hemorragia en pacientes con función renal deteriorada, sea menor.

Varios estudios (171) (93) demuestran que en los pacientes con ClCr<30 mL/min, el riesgo de hemorragia con enoxaparina a dosis de tratamiento, es mayor que en los pacientes con ClCr superiores. Algunos trabajos (166) (91), consiguen demostrar bioacumulación (con picos de anti-Xa más altos), a dosis profilácticas aunque no se observa un aumento en el riesgo de hemorragias. A pesar de ello, la ficha técnica de enoxaparina recomienda reducción de dosis en profilaxis en pacientes con ClCr<30 mL/min.

En un estudio retrospectivo (161) con enoxaparina tanto a dosis profilácticas como terapéuticas, que comparaba pacientes con insuficiencia renal ( $Cr_s > 2$  mg/dL), respecto a pacientes con función renal normal ( $Cr_s < 2$  mg/dL), documentaron un 51% de hemorragias en el grupo con IR, respecto a un 22% en el de FR normal ( $p < 0,01$ ). Supone más del doble de hemorragias en los pacientes con insuficiencia renal, respecto a aquéllos con función renal normal, como ocurre en el presente estudio con bemiparina en profilaxis. Los porcentajes de hemorragias distan mucho de los

obtenidos en el presente estudio con bemiparina (35,9% vs 15,4%), pero también es cierto que sólo se encuentran incluidos pacientes en profilaxis.

En el estudio de Park et al (160), en el que se compararon 1321 pacientes tratados con dalteparina con  $\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$  con pacientes tratados con heparina no fraccionada, registraron un 1,14% de hemorragias mayores en los 10 primeros días de tratamiento. En el caso del presente estudio con dalteparina en tratamiento en el grupo de IR se produjeron 11 hemorragias (26,8%), un porcentaje muy superior al del anterior estudio. Es muy probable que esto se deba al registro de todas las hemorragias independientemente de su grado y también al hecho de que en el estudio de Park, se registraron las hemorragias ocurridas hasta el día 10 de tratamiento, por lo que las ocurridas posteriormente no están incluidas y en este caso se incluyeron todas. También puede deberse a que establecieron una dosis mínima para incluir a los pacientes que fue de 10.000 U.I., y los autores mismos en la discusión del artículo lo citan como una limitación, ya que pueden haberse perdido datos de pacientes con reducción de dosis.

#### 6.4.3 Distribución de eventos hemorrágicos según el grado de insuficiencia renal

En el presente estudio destaca que el porcentaje de hemorragias no es mayor en los pacientes con insuficiencia renal severa ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ) respecto a aquéllos con IR moderada ( $\text{ClCr}: 30\text{-}50 \text{ mL/min}$ ), 21 (21%) vs 27 (20,8%). Estas diferencias tampoco son estadísticamente significativas para el análisis por tipo de HBPM e indicación. Estos datos aparecen detallados en la Tabla 30.

Estos resultados coinciden con los presentados en el artículo de Park et al (160), en el que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las hemorragias mayores presentadas en pacientes en tratamiento con dalteparina con insuficiencia renal moderada o grave.

Sin embargo, aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas, se registró un porcentaje de hemorragias superior en los pacientes con IR grave en profilaxis con bemiparina, respecto a aquéllos con IR moderada (53,8% vs 26,9%). Esto nuevamente, podría deberse a la mayor eliminación renal de bemiparina por su  $\text{PM}$  medio más bajo.

## 6.5 REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se eligió el análisis por regresión logística porque este método estadístico controla los sesgos introducidos por las variables de confusión. Es importante cuando se analizan datos procedentes de estudios de investigación no experimental, ya que es frecuente que alguna de las variables quede desajustada entre los grupos de estudio. En el caso del presente estudio, esto ha sucedido con la variable edad. El modelo de regresión logística permite controlar estos sesgos, eliminando el efecto de la variable de confusión y estimando así correctamente la relación con la variable dependiente.

Las variables de confusión son fundamentalmente los principales factores de riesgo y de protección de la respuesta (en nuestro caso, de la hemorragia). Por todo esto, es muy importante realizar previamente una adecuada revisión teórica y bibliográfica para localizar estas variables. En este estudio, las variables registradas que podrían enmascarar la relación entre la presencia insuficiencia renal y la presentación de un evento hemorrágico son: edad, sexo, tratamiento concomitante, indicación terapéutica para la que se emplea la HBPM (ya que en esta variable está implícita la dosis administrada), tiempo de seguimiento y comorbilidades asociadas.

Al realizar el análisis por regresión logística uni y multivariante, como vemos en la Tabla 33 y Tabla 34, se identificaron los siguientes factores de riesgo para presentar eventos hemorrágicos: la presencia de algún grado de **insuficiencia renal** (CICr<50 mL/min) con un OR = 2,645 (IC95% 1,499- 4,667), el **tipo de HBPM**, siendo bemparina la que más hemorragias producía OR = 2,791 (1,527- 5,101) y el tiempo de seguimiento con una relación inversa OR=0,920 (0,869-0,975), es decir, a mayor **tiempo de seguimiento**, se producían menor número de hemorragias.

No necesariamente los pacientes con mayor tiempo de seguimiento son los pacientes que llevan más días recibiendo HBPM. Por otro lado, un paciente que no presenta eventos hemorrágicos, podría tener tiempos de seguimiento más largos, ya que la presencia de evento hemorrágico es una de las causas de fin de seguimiento, por lo que esto también podría explicar que el análisis por regresión logística relacione los tiempos más cortos con la presencia de un mayor número de hemorragias.

La variable que presenta el mayor odds ratio, es decir, la que tuvo mayor relevancia en la producción de hemorragias fue el tipo de HBPM. Este dato resulta muy interesante ya que al ser bemparina, la HBPM que produce más hemorragias y a la vez la menos

estudiada, podría ser una nueva línea de estudio, ampliando la población de pacientes analizados a los que se les prescribió esta HBPM.

Con el análisis por regresión logística se demuestra que las diferencias de edad entre ambos grupos, no suponen un sesgo, ya que no fue una variable que influyera en la presentación de hemorragias ( $p=0,404$ ). Este dato coincide con el de un ensayo clínico (172) con dos brazos de tratamiento, uno con heparina no fraccionada ( $n=98$ ) y otro, con dalteparina ( $n=96$ ), en el que se buscaba identificar mediante regresión logística, los factores de riesgo que influían en la presentación de hemorragias. En este ensayo, la edad tampoco se relacionó con mayor frecuencia de eventos hemorrágicos.

Los datos del ensayo clínico (172) comentado anteriormente, también coinciden con el presente estudio en cuanto al tratamiento concomitante, ya que también en su caso, aparece sin influencia significativa en la presentación de eventos hemorrágicos.

Sin embargo, Cestac et al (173), realizaron un trabajo en pacientes en profilaxis o tratamiento con tinzaparina y enoxaparina en el que también exploraban mediante regresión logística, las variables que influían de manera significativa en la presentación de hemorragias. En este estudio, las variables que permanecieron en el modelo multivariante y que fueron relacionadas con el aumento en el riesgo de hemorragia, fueron: el aumento de la edad de los pacientes, la reducción del aclaramiento de creatinina y la presencia de tratamiento concomitante (incluían inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos).

## 6.6 ADAPTACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y FICHA TÉCNICA

La medición de anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda en casi todas las guías de práctica clínica. No está claro el valor de C<sub>ICr</sub> por debajo del cual se debería hacer la determinación, pero casi todas consideran razonable como punto de corte 30 mL/min en pacientes con prescripción de dosis terapéuticas (147).

La recomendación es realizar la extracción de sangre, 4 horas después de la administración de la HBPM (concentraciones plasmáticas pico) (26).

Se realizó un análisis para ver el grado de adaptación a dos de las guías más importantes sobre ETV que existen, la guía ACCP del año 2012 y el NICE. Sólo se monitorizó la actividad anti-Xa en un 15% de los pacientes que cumplían los criterios

establecidos por estas guías, lo que supone un porcentaje de adaptación muy bajo. El momento de la extracción se realizó correctamente en el 100%.

Estos datos hacen pensar que quizás el riesgo que supone el empleo de HBPM en este tipo de pacientes sea poco conocido por los médicos. Sería recomendable informar a este respecto y recomendar la determinación de anti-Xa en los pacientes que cumplan los criterios de riesgo, ya que podría servir para guiar la terapia y un posible ajuste de dosis que minimizara el riesgo de hemorragia, mejorando así la seguridad.

Destaca también que de los 21 pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$  en los que se produjo alguna hemorragia, se redujera la dosis o se suspendiera el tratamiento en el 57% y sólo en dos de ellos, con petición de anti-Xa.

Respecto al grado de adaptación a la ficha técnica de dalteparina, se observa, que había 2 pacientes en los que se debería haber realizado determinación de anti-Xa, para comprobar si era necesario un ajuste de la dosis y no se realizó en ninguno de ellos. Sin embargo se midieron las concentraciones plasmáticas de anti-Xa en 3 pacientes en profilaxis con dalteparina y  $\text{Cr}$  sérica mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad, pese a que la ficha técnica no hace recomendaciones para los pacientes en profilaxis.

Existen guías como una australiana del estado de Queensland(157) en la que la recomiendan monitorizar mediante anti-Xa cuando se presenten pacientes en tratamiento de TVP con  $\text{ClCr}$  entre 30 y 50 mL/min después de un mínimo de 48 h tras el inicio de la administración de la HBPM y especialmente cuando el tratamiento se vaya a prolongar más allá de 5 días. En esta guía no recomiendan su empleo como tratamiento de TVP en  $\text{ClCr}$  por debajo de 30 mL/min. Se refieren concretamente a enoxaparina y dalteparina. También recomienda que si se emplea en profilaxis en pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$  la dosis empleada de dalteparina sea de 2.500 U.I. /24h. En caso de producirse alguna hemorragia proponen suspender la HBPM o si se va a continuar, monitorizar mediante niveles de anti-Xa.

Todo lo anterior hace plantearse la necesidad de más recomendaciones de ajuste de dosis en este tipo de pacientes, fundamentalmente, para bemiparina para mejorar así la seguridad en su uso. El estudio de Rico et al (87), parece indicar que sería conveniente ajustar la dosis a 2.500 U.I. /24h en profilaxis en los pacientes con  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ , pero sólo hace una propuesta de ajuste de dosis en ese caso.

## 6.7 PROPUESTAS

A partir de los datos obtenidos, sería recomendable iniciar actuaciones que permitieran mejorar el empleo de estas HBPM en los pacientes con IR.

Desde el Servicio de Farmacia, se podría informar a los diferentes servicios clínicos de la evidencia disponible en este ámbito. Por otro lado, a través de la prescripción electrónica, en el momento de la validación, se podría recomendar la monitorización mediante determinación de concentraciones plasmáticas de anti-Xa, en los casos que cumplan los criterios establecidos por las guías de práctica clínica.

La mejor forma de realizar todo esto sería a través de un protocolo consensuado por un equipo multidisciplinar, apoyado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital y posteriormente presentado a los diferentes servicios clínicos. Existen precedentes como el del hospital Morales Meseguer de Murcia donde diseñaron un protocolo (174) para el empleo de enoxaparina en pacientes en situaciones especiales (entre ellos, pacientes con insuficiencia renal).



# **CONCLUSIONES**



## 7 CONCLUSIONES

1. El riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas fue mayor en los pacientes que presentaban algún grado de insuficiencia renal, respecto a aquéllos con función renal normal, con un riesgo relativo de 2,29.
2. Al analizar por separado, dalteparina tanto en profilaxis como a dosis terapéuticas y bemiparina en profilaxis, también existió mayor riesgo (con diferencias estadísticamente significativas) de sufrir un evento hemorrágico en los pacientes con insuficiencia renal, respecto a aquéllos con función renal normal.
3. La incidencia de hemorragias en pacientes con insuficiencia renal en profilaxis fue mayor cuando se empleó bemiparina (35,9%) que cuando se empleó dalteparina (15,4%), con un riesgo relativo de 2,33.
4. El riesgo de sufrir hemorragias fue mayor en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con dalteparina, respecto a aquéllos en profilaxis con un riesgo relativo de 1,74, aunque sin alcanzar la significación estadística.
5. Los factores de riesgo que influyen en la aparición de hemorragias son: la presencia de insuficiencia renal, el tipo de heparina de bajo peso molecular (siendo bemiparina la que más eventos hemorrágicos produce) y el tiempo de seguimiento.
6. Las recomendaciones de ajuste de dosis y monitorización contenidas en la ficha técnica de dalteparina para pacientes con insuficiencia renal, no se siguieron en ninguno de los casos estudiados.
7. El grado de cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el empleo de heparinas de bajo peso molecular en profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con insuficiencia renal fue muy bajo (15%) y requiere alguna actuación para mejorarlo.



**ANEXOS**



## 8 ANEXOS

Anexo I. Factores de riesgo de TVP en pacientes médicos hospitalizados y sus puntuaciones según la escala de Padua.

Risk Factor	Points
Active cancer <sup>a</sup>	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Reduced mobility <sup>b</sup>	3
Already known thrombophilic condition <sup>c</sup>	3
Recent ( $\leq 1$ mo) trauma and/or surgery	2
Elderly age ( $\geq 70$ y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI $\geq 30$ )	1
Ongoing hormonal treatment	1

- a. Pacientes con metástasis locales o a distancia y/o que hayan recibido radioterapia o quimioterapia en los seis meses previos.
- b. Descanso en cama durante un mínimo de 3 días.
- c. Alteraciones de la antitrombina, proteína C, S, factor V de Leiden o síndrome antifosfolípido.

Es esta escala una puntuación de 4 puntos o más, se interpreta como alto riesgo de padecer tromboembolismo venoso profundo.

**Anexo II.** Escala de Caprini para estimación del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos no ortopédicos.

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥ 75 y	Stroke (< 1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	Major open surgery (> 45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (> 45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (< 1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (> 72 h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (< 1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (< 1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (< 1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

0 puntos: riesgo muy bajo.

1-2 puntos: riesgo bajo.

3-4 puntos: riesgo moderado

5 o más puntos: riesgo alto.

**Anexo III:** Documento de aprobación del proyecto por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Severo Ochoa.



D. Ricardo Díaz Abad Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación con título:

***“Complicaciones hemorrágicas durante la utilización de heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal”***

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta en su reunión del día **26 de noviembre de 2014**, que dicho proyecto de investigación sea llevado a cabo como investigador principal por **Dña. Estrella Díaz Gómez** del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el RD 223/2004.

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> Amparo Lucena Campillo	Presidente, adjunta del Servicio de Farmacia
D <sup>a</sup> Beatriz Medina Bustillo	Vicepresidente, Farmacéutica Atención Primaria Dirección Asistencial Sur
D. Ricardo Díaz Abad	Secretario, adjunto del servicio de UCI
D <sup>a</sup> Ana I. Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, Administrativa del CEIC
D. Carlos González Juárez	Vocal, adjunto de Psiquiatría
D <sup>a</sup> . Ana López Martín	Vocal adjunta del servicio de Oncología.
D. Adolfo Ramos Luengo	Vocal adjunto del servicio de Anestesiología
D <sup>a</sup> . Magdalena Gutiérrez Camacho	Vocal, enfermera, Supervisora del servicio de Diálisis
D <sup>a</sup> . M <sup>a</sup> Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de Atención Primaria.
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
D <sup>a</sup> . Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga Clínica
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y áreas específicas.
D. José Ignacio Rodríguez González	Vocal lego, Doctor en Derecho, ajeno a la institución

Lo que firmo en Leganés a 1 de diciembre de 2014

Fdo.: Ricardo Díaz Abad

Anexo IV. Fragmento de la base de datos de recogida de variables.

ID	GRUPO	EDAD	SEXO	HBPM	F.INCL.	F.FINAL	DURACIÓN	RAZON FINAL	DOSIS	FRECUENCIA	SERVICIO	RA	COMENTARIOS	REDUCCIÓN DE DOSIS	TRAT CONCOMITANTE	TRATAMIENTO CONCOMITANTE	INDICACIÓN	DATOS DE INTERÉS
230	0	75	0	0	06/02/2013	11/04/2013	62	0	2.500	24	NEUMO	1	secreciones sanguinolentas abundantes (18/02)	0	0		0	DM
231	0	84	0	1	06/01/2013	04/02/2013	28	0	3.500	24	TRAUMA	0			1	metilprednisolona IV	0	TVP en MID2010
232	0	60	0	1	25/01/2013	02/02/2013	9	0	3.500	24	CIRU	0			0		0	0
233	0	86	0	0	07/03/2013	12/03/2013	5	1	7.500	12	MEDICINA INTERNA	0			1	metilprednisolona	1	0
234	0	84	0	0	02/04/2013	17/04/2013	15	1	7.500	12	MEDICINA INTERNA	1	hemoptisis(7/04) tb el 9 y el 11	0	1	AAS,fluticasona inhalada	1	HTA,DM,cardiop isquemica
235	0	66	0	0	26/03/2013	07/04/2013	13	1	5.000	24	MEDICINA INTERNA	1	hematuria (05/04)	0	1	AAS ,fluticasona inhal	0	HTA,
236	0	40	1	1	28/02/2013	10/03/2013	11	0	3.500	24	TRAUMA	0			0		0	0
237	0	77	1	0	03/04/2013	11/04/2013	9	0	5.000	24	MEDICINA INTERNA	0			1	AAS	0	HTA,DM2
238	0	81	1	0	05/03/2013	12/03/2013	7	1	2.500	24	MEDICINA INTERNA	1	flemas con sangre el 11	0	1	AAS	0	HTA,trombo embolismo pulmonar en 2005
239	0	71	1	1	28/01/2013	04/02/2013	7	0	3.500	24	TRAUMA	0			1	budesonida inhal	0	0

# **BIBLIOGRAFÍA**



## 9 BIBLIOGRAFÍA

- 1 Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4):756-764.
- 2 Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD001100.
- 3 White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1):I4-I8.
- 4 White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90(3):446-455.
- 5 Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(1):1-5.
- 6 Vervacke A, Lorent S, Motte S. Improved venous thromboembolism prophylaxis by pharmacist-driven interventions in acutely ill medical patients in Belgium. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(5):1007-1013.
- 7 Anderson FA, Jr., Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007; 82(9):777-782.
- 8 Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e195S-e226S.
- 9 Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e227S-e277S.
- 10 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e278S-e325S.
  - 11 National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolism diseases and the role of thrombophilia testing.1-6-2012. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144>
  - 12 Agutter PS. The Aetiology of Deep Venous Thrombosis: A Critical, Historical and Epistemological Survey. Berlin: Springer 2008;84.
  - 13 Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>
  - 14 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1):452-463.
  - 15 Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: results of the master registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(7):663-667.
  - 16 Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg* 2004; 74(12):1082-1097.
  - 17 Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169(6):610-615.
  - 18 Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial

- thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005; 3(3):459-464.
- 19 Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3(2):292-299.
- 20 Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8):728-733.
- 21 Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299(8):914-924.
- 22 Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348(9033):977-980.
- 23 Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3):439-449.
- 24 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1):452-463.
- 25 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
- 26 Álvarez Pérez J, Amador Barciela L, Barba Matín Rea. Protocolo Enfermedad Tromboembólica Venosa. Sociedad Española de Medicina Interna. 11-12-2009. Elsevier España, SL.

- 27 Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350(9094):1795-1798.
- 28 Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143(2):129-139.
- 29 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13):1227-1235.
- 30 Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(11):1385-1391.
- 31 Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006; 10(15):1-iv.
- 32 Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004; 2(11):1892-1898.
- 33 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.
- 34 Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146(4):278-288.
- 35 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):936-945.

- 
- 36 Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73(5-S):S379-S391.
  - 37 Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34):5490-5505.
  - 38 Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):431-436.
  - 39 Zangari M, BBAESFEPJJeal. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126(5):715-721.
  - 40 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):2450-2457.
  - 41 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; 141(2 Suppl):e24S-e43S.
  - 42 Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AG et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22(1):31-38.
  - 43 Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed:

- 
- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):7S-47S.
- 44 Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Farmacológica. Guía sobre Enfermedad Tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatológica de la SECOT. Disponible en: [www.secot.es](http://www.secot.es) . 2013.
- 45 Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17 Suppl 3:304-312.
- 46 Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51(2-3):70-78.
- 47 Ortiz del Río CA, Calderón Sandubete E, Gómez Herreros R, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica (Guía Pretemed).15 ed. Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI), 2007.
- 48 Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154(1):67-72.
- 49 Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD001484.
- 50 Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226(3):306-313.
- 51 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Hibor® (Bemiparina). 30-4-2013. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 52 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Fragmin® (Dalteparina). 31-5-2011. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

- 
- 53 Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119(11):1105-1112.
  - 54 Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1330-1335.
  - 55 Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998; 80(3):413-417.
  - 56 Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43(6):1064-1083.
  - 57 Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(31-32):438-452.
  - 58 Moya Mir MS, Calabrese Sánchez S. Actuación en urgencias en la enfermedad tromboembólica venosa. *Emergencias* 2002; 14(3):S59-S68.
  - 59 Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 Suppl 1:31-38.
  - 60) Sanchez-Ferrer CF. Bemiparin: pharmacological profile. *Drugs* 2010; 70 Suppl 2:19-23.
  - 61 Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost* 2000; 83(4):523-529.
  - 62 Chapman TM, Goa KL. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs* 2003; 63(21):2357-2377.

- 
- 63 Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, Corrales NE, Al Momen AK, Silva A et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol*. 2014 Jul;62(1):32-7.
- 64 Planes A. Review of bemiparin sodium--a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(9):1551-1561.
- 65 Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C. New challenges for a second-generation low-molecular-weight heparin: focus on bemiparin. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(5):625-634.
- 66 Falkon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, Martin S, Barbanoj M, Fontcuberta J. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11)--a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res* 1995; 78(1):77-86.
- 67 Antonijoan RM, Rico S, Martinez-Gonzalez J, Borrell M, Valcarcel D, Fontcuberta J et al. Comparative pharmacodynamic time-course of bemiparin and enoxaparin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47(12):726-732.
- 68 Matínez González J, Director Médico Laboratorios Rovi. Informe Clínico Hibor (Bemiparina Sódica). 2014.
- 69 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Arixtra® Fondaparinux. 2012. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 70 Bennett ST. Monitoring anticoagulant therapy. *Laboratory Hemostasis*. Springer, 2007: 167-205.
- 71 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Heparina Sódica. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 72 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Sintrom® 1956. Acenocumarol. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

- 
- 73 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Pradaxa® Dabigatrán. 2012. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 74 Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Xarelto® Rivaroxabán. 2008. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 75 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Eliquis® Apixaban. 2012. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 76 Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Lixiana® edoxaban. 2015. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 77 Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(5B):33L-36L.
- 78 Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995; 15(1):119-123.
- 79 Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(9):799-807.
- 80 Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133(1):19-34.
- 81 Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2(4):547-550.
- 82 Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring

- of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(9):799-807.
- 83 Hammerstingl C. Monitoring therapeutic anticoagulation with low molecular weight heparins: is it useful or misleading? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6(4):282-286.
- 84 Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost* 1994; 72(3):330-334.
- 85 Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(5):519-522.
- 86 Bates SM GIMSVDPA-MVP. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. *Chest* 2012; 141(2 suppl):691S-736S.
- 87 Rico S, Antonijuan RM, Ballester MR, Gutierro I, Ayani I, Martinez-Gonzalez J et al. Pharmacodynamics assessment of Bemiparin after multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thromb Res*. 2014 Jun;133(6):1029-38
- 88 Brophy DF, Wazny LD, Gehr TW, Comstock TJ, Venitz J. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparin in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21(2):169-174.
- 89 Goudable C, Saivin S, Houin G, Sie P, Boneu B, Tonthat H et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59(4):543-545.
- 90 Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143(5):753-759.

- 91 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):225-231.
- 92 Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost* 2009; 7(10):1629-1632.
- 93 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; 144(9):673-684.
- 94 Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010; 30(1):78-86.
- 95 García CD, Chirivella CM, Ballester LP, Tamargo GS, Murcia AC. Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. *Farmacia Hospitalaria* 2012; 36(n06).
- 96 Alcázar R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2010; 30(2):143-146.
- 97 Maddox DA BB. Glomerular Ultrafiltration. In: WB Saunders, editor. *The Kidney*. Philadelphia, USA: 2004: 353-412.
- 98 Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL et al. [Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology]. *Nefrologia* 2006; 26(6):658-665.
- 99 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31-41.
- 100 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-470.

- 101 Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 11, 155A. 2000.
- 102 Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madrid)* 2014; 34(2):243-262.
- 103 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
- 104 Aronoff GR, Golper TA, Morrison G, Singer I, Swan SK, Bennett WM et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. American College of Physicians Philadelphia, 1999.
- 105 Iniesta Navalón C CMARRL, et al, Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia. Guía de dosificación de fármacos en insuficiencia renal. 2012. Disponible en: [http://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs11096-014-0001-3/MediaObjects/11096\\_2014\\_1\\_MOESM1\\_ESM.pdf](http://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs11096-014-0001-3/MediaObjects/11096_2014_1_MOESM1_ESM.pdf)
- 106 Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal (capítulo de Nefrología al día). *Nefrología digital-SEN.* 2014. Disponible en: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/modules.php?name=libro&op=viewCapNewVersion&idpublication=1&idedition=80&idcapitulo=2900&idversion=&wordsearch=&blink=1> .
- 107 Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149(2):217-226.
- 108 The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
- 109 Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-

- segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292(1):45-54.
- 110 Beyth RJ, Quinn LM FAU, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998 Aug;105(2):91-9.
- 111 Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163(8):917-920.
- 112 Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151(3):713-719.
- 113 Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2):173-180.
- 114 Vidal X, Ibanez L, Vendrell L, Conforti A, Laporte JR. Risk of upper gastrointestinal bleeding and the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants: a case-control study. *Drug Saf* 2008; 31(2):159-168.
- 115 Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 2006; 119(2):113-116.
- 116 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica de Seroxat®(Paroxetina). 2014. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 117 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Ciprex® (Escitalopram). 2014. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

- 
- 118 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Vandral Retard® (Venlafaxina).2014. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 119 Agencia Española del Medicamento. Ficha Técnica Cymbalta®(Duloxetina). 2011. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 120 Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, McDonald E, Clarke F, Meade MO et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care* 2005; 20(4):357-363.
- 121 Tincani E, Mannucci C, Casolari B, Turrini F, Crowther MA, Prisco D et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica* 2006; 91(7):976-979.
- 122 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):1805-1812.
- 123 Saxena A, Mittal A, Arya SK, Malviya D, Srivastava U. Safety and efficacy of low-molecular-weight heparins in prophylaxis of deep vein thrombosis in postoperative/ICU patients: A comparative study. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4(1):197-200.
- 124 Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002; 25(10):725-733.
- 125 Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002; 25(10):725-733.
- 126 Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, Cohen HW, Sinnott MJ, Wong ST et al. Peak antifactor xa activity produced by dalteparin treatment in patients

- with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005; 25(6):817-822.
- 127 Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Clexane® (Enoxaparina). 1989. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
- 128 Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110(7):874-879.
- 129 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43):3033-3069k.
- 130 Angela Shogbon PBaJMP, American Society of Health- System Pharmacists. Utilization of Low Molecular Weight Heparins in Special Populations: Renal Impairment and Obesity. 2011. Disponible en:  
<http://ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/NPF/2011Pearls/Utilization-of-Low-Molecular-Weight-Heparins.aspx> .
- 131 Instituto para el Uso Seguro del Medicamento (ISMP España). <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/39> . 2012.
- 132 National Patient Safety Agency. Rapid Response Report: NPSA/2010/RRR014: Reducing treatment dose errors with low molecular weight heparins. 2010. Disponible en:  
<http://www.nrls.npsa.nhs.uk/alerts/?entryid45=75208>
- 133 Information important de pharmacovigilance: heparines de bas poids moléculaire et risque hémorragique. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2000. Disponible en:  
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Heparines-de-Bas-Poids-Moleculaire-et-Risque-Hemorragique>
- 134 Bland JM, Altman DG. One and two sided tests of significance. *BMJ* 1994; 309(6949):248.

- 
- 135 Pita Fernández S, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.Complejo Hospitalario Juan Canalejo.A Coruña(España). Elementos básicos en el diseño de un estudio. Cad Aten Primaria 1996; 3:138-141.
- 136 Ariesen MJ, Tangelder MJ FAU, Lawson JA FAU, Eikelboom BC FAU, Grobbee DF, Algra A. Risk of major haemorrhage in patients after infrainguinal venous bypass surgery: therapeutic consequences? The Dutch BOA (Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Aug;30(2):154-9.
- 137 Schulman S, Beyth RJ FAU - Kearon C, Kearon CF, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
- 138 Calculadoras Sociedad Española de Nefrología. <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg> . 2014.
- 139 Atiq F, van den Bemt PM FAU - Leebeek F, Leebeek FW FAU - van Gelder T, van Gelder TF, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. Eur J of Clinical Pharmacology 2015; 71 (8):921-929.
- 140 Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? Arch Intern Med 2002; 162(22):2605-2609.
- 141 Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(2):314-327.
- 142 Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. Scand J Urol Nephrol 2004; 38(1):73-77.
- 143 Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. Arch Intern Med 2003; 163(3):356-360.

- 
- 144 Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2009; 4:165-177.
  - 145 Monreal M, Falga C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006; 119(12):1073-1079.
  - 146 Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103(24):2994-3018.
  - 147 Siguret V, Pautas E, Gouin I. Low molecular weight heparin treatment in elderly subjects with or without renal insufficiency: new insights between June 2002 and March 2004. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(5):366-370.
  - 148 Menaka Pai JDD. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. Up to Date . 2015. 29-11-2015.
  - 149 Nieto JA, Camara T, Camacho I. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. A retrospective multicenter study. *Eur J Intern Med* 2014; 25(8):717-723.
  - 150 Bottlender R, Dobmeier P, Moller HJ. [The effect of selective serotonin-reuptake inhibitors in blood coagulation]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66(1):32-35.
  - 151 Arrabal-Duran P, Duran-Garcia ME, Ribed-Sanchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Saez M. Pharmaceutical interventions in prescriptions for patients admitted with chronic renal failure. *Nefrologia* 2014; 34(6):710-715.
  - 152 Falconnier AD, Haefeli WE, Schoenenberger RA, Surber C, Martin-Facklam M. Drug dosage in patients with renal failure optimized by immediate concurrent feedback. *J Gen Intern Med* 2001; 16(6):369-375.
  - 153 Devesa GC, Matoses CC, Peral BL, Sanz TG, Murcia Lopez AC, Navarro RA. [Pharmaceutical care in renal insufficiency inpatients]. *Farm Hosp* 2012; 36(6):483-491.

- 
- 154 Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez PE, Alvarez GF et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2008; 28(3):273-282.
  - 155 Abboud O ASAR, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013.
  - 156 Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2):137-147.
  - 157 Department of Health, State of Queensland. Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin. 2014. Disponible en: <https://www.health.qld.gov.au/qhpolicy/docs/gdl/qh-gdl-951.pdf>
  - 158 Leclerc-Foucras S, Bagheri H, Samii K, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Modifications of low-molecular weight heparin use in a French university hospital after implementation of new guidelines. *Drug Saf* 2007; 30(5):409-417.
  - 159 Schmid P Brodmann D FAWW. Pharmacokinetics of dalteparin in prophylactic dosage in patient with impaired renal function (abstract). *J Thromb Haemost* 2007; 5:674.
  - 160 Park D, Southern W, Calvo M, Kushnir M, Solorzano C, Sinnet M et al. Treatment with Dalteparin is Associated with a Lower Risk of Bleeding Compared to Treatment with Unfractionated Heparin in Patients with Renal Insufficiency. *J Gen Intern Med* 2015.
  - 161 Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20(7):771-775.
  - 162 WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979. Geneva: World Health Organization.
  - 163 Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4):692-694.

- 
- 164 Chow SL, Zammit K, West K, Dannenhoffer M, Lopez-Candales A. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(6):586-590.
- 165 Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost* 2011; 9(10):1966-1972.
- 166 Mahe I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2007; 97(4):581-586.
- 167 Siguret V, Pautas E, Fevrier M, Wipff C, Durand-Gasselín B, Laurent M et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84(5):800-804.
- 168 Spyropoulos AC, Mahan C. Venous thromboembolism prophylaxis in the medical patient: controversies and perspectives. 2009. *Am J Med.* 122, 1077-1084.
- 169 Palm M, Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. *Thromb Haemost* 1987; 58(3):932-935.
- 170 Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol* 2013; 2(1):21.
- 171 Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003; 146(1):33-41.
- 172 Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78(9):2337-2343.

- 
- 173 Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Sie P, Fouladi A, Maupas E et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 2003; 26(3):197-207.
- 174 Manresa R, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MA et al . Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. *Farm Hosp* 2014; 38(2):135-140.