

**CARACTERIZACION Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN DIALISIS CON TRATAMIENTO
ANTITROMBOTICO EN COLOMBIA**

CESAR MAURICIO DORIA MURCIA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2016

**CARACTERIZACION Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN DIALISIS CON TRATAMIENTO
ANTITROMBOTICO EN COLOMBIA**

CESAR MAURICIO DORIA MURCIA

**Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Medicina Interna**

Director

DRA. CLAUDIA FIGUEROA

Médico Internista, Msc Epidemiología

Codirector

DR. REYNALDO RODRÍGUEZ

Médico Msc Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2016

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. MARCO TEÓRICO	15
2. PROBLEMA	28
3. PREGUNTA	29
4. JUSTIFICACIÓN.....	30
5. OBJETIVO	31
6. ASPECTOS METODOLÓGICOS	32
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	32
6.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA	32
6.2.1 Población Blanco	32
6.2.2 Población de estudio.....	32
6.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	32
6.3.1 Criterios de inclusión.....	32
6.3.2 Criterios de exclusión.....	32
6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO	33
6.5 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES	34
6.6 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	36
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
9. EVALUACIÓN CRÍTICA DEL DISEÑO	40
9.1 CAUSALIDAD	40
9.2 CASOS PREVALENTES	40
9.3 TEMPORALIDAD.....	40
9.4 SESGOS DE SELECCIÓN	40
9.5 SESGO DE INFORMACIÓN.....	40
9.6 CONFUSIÓN	41
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS	42

11. RESULTADOS.....	43
11.1 INCIDENCIA DE EVENTOS	49
11.2 MORTALIDAD	51
11.3 FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTOS TROMBÓTICOS	52
11.4 FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTOS HEMORRÁGICOS .	53
12. DISCUSIÓN	58
13. CRONOGRAMA	70
14. PRESUPUESTO.....	71
15. RESULTADOS ESPERADOS Y APORTES.....	72
16. CONCLUSIONES	73
BIBLIOGRAFÍA.....	82
ANEXOS.....	91

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Distribución por área geográfica del país.	44
Gráfica 2. Principales causas de ERC	44
Gráfica 3. Funciones de supervivencia para eventos trombóticos según grupo de tratamiento	52
Gráfica 4. Funciones de supervivencia por subgrupo de tratamientos para eventos trombóticos	53
Gráfica 5. Funciones de supervivencia para eventos hemorrágicos según grupo de tratamiento	54
Gráfica 6. Funciones de supervivencia por subgrupo de tratamientos para eventos hemorrágicos.....	55

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Cascada de coagulación.....	17

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características demográficas de la población a estudio	43
Tabla 2. Características clínicas al inicio del seguimiento.	45
Tabla 3. Indicadores clínicos al inicio del seguimiento.....	46
Tabla 4. Distribución de terapias antitrombóticas según modalidad de diálisis	46
Tabla 5. Motivos de prescripción del ASA	47
Tabla 6. Motivos de prescripción del ASA-Clopidogrel	47
Tabla 7. Motivos de prescripción de la HBPM	48
Tabla 8. Motivos de prescripción de la Warfarina	49
Tabla 9. Tasas de incidencia de eventos tromboticos según terapia antitrombótica	49
Tabla 10. Tasas de incidencia de eventos hemorrágicos según terapia antitrombótica	50
Tabla 11. Frecuencia de eventos tromboticos	50
Tabla 12. Frecuencia de eventos hemorrágicos.	51
Tabla 13. Principales causas de muerte	51
Tabla 14. Tabla de vida para eventos tromboticos	52
Tabla 15. Tabla de vida para eventos hemorrágicos	54
Tabla 16. Estimadores crudos de riesgo par evento trombotico	56
Tabla 17. Estimadores crudos de riesgo par evento hemorrágico.....	57
Tabla 18. Cronograma	70
Tabla 19. Presupuesto	71

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Carta de aprobación Comité de Ética RTS.....	92
Anexo B. Carta de aprobación Comité de Ética CEINCI.....	93
Anexo C. Formato de recolección de datos	95

RESUMEN

TÍTULO: CARACTERIZACION Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN DIALISIS CON TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO EN COLOMBIA*

AUTOR: CESAR MAURICIO DORIA MURCIA**

PALABRAS CLAVES: Diálisis, Warfarina, “Heparina de bajo peso molecular”, “inhibidores de la agregación plaquetaria” y Aspirina

DESCRIPCIÓN:

Los medicamentos antitrombóticos son ampliamente utilizados pero se desconoce con certeza el perfil de seguridad y eficacia en pacientes en diálisis, siendo en la actualidad tema de controversia. El objetivo de este estudio fue establecer las frecuencias de eventos tromboticos y hemorrágicos para los tratamiento de ASA, clopidogrel-ASA, warfarina o HBPM en población en diálisis.

Se utilizó un diseño de cohorte histórica, incluyó pacientes prevalentes en diálisis, mayores de 18 años, que recibieron tratamiento antitrombótico, en el periodo comprendido entre el 1 enero de 2009 al 31 de diciembre de 2013. Para el análisis se usó estadística descriptiva, funciones de supervivencia con el método Kaplan Meier y regresión logística para explorar asociación de algunas variables de interés y los desenlaces clínicos.

Se evaluaron 965 pacientes, la media de edad fue de 61.81años (DE 13.56), el 61.45% (593) fueron hombres. Se presentaron 159 eventos, con una tasa de 14.39 eventos por 100 pacientes-año, siendo menor la tasa de eventos tromboticos en los que recibieron HBPM con 2.53 por 100 pacientes-año. Se observó una mayor tasa de eventos hemorrágicos de 9.33 por 100 pacientes-año en los tratados con warfarina. Encontramos que ser menor de 60 años y recibir HBPM reduce el riesgo para evento trombotico, así también la diuresis mayor o igual a 200ml/24horas, las HBPM y Clopidogrel-ASA reducen el riesgo para evento hemorrágico.

Conclusión: Las HBPM pueden considerarse como una buena alternativa antitrombótica en la población con ERC en diálisis, sin embargo se necesitan estudios que determinen su perfil de seguridad.

* Trabajo de especialización

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Medicina Interna. Director: Dra. Claudia Figueroa. Codirector: Dr. Reynaldo Rodríguez.

ABSTRACT

TITLE: CHARACTERIZATION AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDERGOING DIALYSIS WITH TREATMENT ANTITHROMBOCTIC IN COLOMBIA*

AUTHOR: CESAR MAURICIO DORIA MURCIA**

WORDKEYS: Dialysis, Warfarin, "low molecular weight heparin", "platelet aggregation inhibitors", Aspirin

DESCRIPTION:

Antithrombotic drugs are widely used but it is not known with certainty the safety and efficacy in patients on dialysis, currently is controversial. The aim of this study was to determine the frequency of thrombotic events and bleeding for treatment of aspirin, clopidogrel-Aspirin, warfarin and low molecular weight heparin.

This was a historical cohort study, older than 18 years, prevalent in dialysis between January 1 and December 31, who received antithrombotic treatment in 49 renal facilities in the Renal Therapy Services in Colombia.

An analysis descriptive statistics were used also we used functions survival with Kaplan-Meier method and logistic regression to explore association of some variables of interest and clinical outcomes.

We evaluated 965 patients, mean age was 61.81 years (SD=13.56), 593 (61.45%) were men. 159 events occurred at a rate of 14.39 events per 100 patient-years, being lower rate of thrombotic events in those receiving low molecular weight heparin with 2.53 per 100 patient-years. A higher rate of bleeding events 9.33 per 100 patient-years in those treated with warfarin was observed.

We found to be under 60 years and receive low molecular weight heparin reduces the risk for thrombotic event, so diuresis greater than or equal to 200 ml in 24 hours, low molecular weight heparin and clopidogrel- aspirin reduces the risk for hemorrhagic event.

Conclusion: Low molecular weight heparin can be considered a good antithrombotic alternative in the population with chronic kidney disease on dialysis, however studies to determine its safety profile is needed

* Work degree

** Faculty of Health. Medicine School. Specialization in Internal Medicine. Director: Dra. Claudia Figueroa. Co-director : Dr. Reynaldo Rodriguez.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) estado 5D, se define como la pérdida de la función renal, con una disminución del filtrado glomerular por debajo de 15cc/min/1.73 m² de superficie corporal, con requerimiento de terapia de remplazo renal por un periodo mayor de 3 meses¹, su incidencia en Latinoamérica ha presentado un aumento progresivo en los últimos años, de 33.3 a 167.8 / millón de habitantes en los últimos 20 años, mostrando un crecimiento en nuestro país con una incidencia de 8.17/ 10⁵ pacientes en el 2012.^{2 3}.

Siendo esto un número importante de pacientes a tratar en nuestro medio, los cuales cursan con múltiples patologías asociadas que aumentan el riesgo cardiovascular y por ende, la necesidad de requerir terapia anticoagulante para disminuir este riesgo⁴, consideramos que se debe categorizar a este grupo de pacientes sobre el riesgo de complicaciones derivadas de sus enfermedades de base, e igualmente valorar los potenciales riesgos o beneficios de realizar estrategias de intervención, dado la controversial evidencia documentada hasta el momento sobre el riesgo hemorrágico, el riesgo de eventos trombóticos^{5 6}, así como el uso de estrategias para disminuir estos, en este grupo de pacientes.

¹ EKNOYAN G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske B L, Wheeler DC, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3, 5-14

² CUSUMANO AM, González Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3(2):594–600.

³ FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2014. [Internet]. [Consultado octubre 2014]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>

⁴ ZIMMERMAN D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(10):3816–22.

⁵ BUTENAS S. Evaluation of the Initiation Phase of Blood Coagulation Using Ultrasensitive Assays for Serine Proteases. *J. Biol. Chem.* 1997;272(34):21527–33.

⁶ HOLBROOK A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th

Con esto pretendemos dar herramientas para generar hipótesis para futuros estudios, que permitan al clínico buscar estrategias de manejo en beneficio de minimizar el riesgo de las intervenciones aplicadas a esta población, así como, disminuir el impacto negativo de complicaciones potencialmente prevenibles.

1. MARCO TEÓRICO

Hemostasia se denomina al proceso implicado en la formación de un coágulo en respuesta a la lesión sobre un vaso sanguíneo, lo cual busca mantener la integridad de este para garantizar un flujo sanguíneo efectivo; siempre que se produce la disrupción a nivel del endotelio vascular, se activan mecanismos para evitar la pérdida de sangre que ocasionan el espasmo de la musculatura vascular afectada, la agregación plaquetaria que llevará a la activación de la coagulación, para formar un coágulo sobre el sitio de lesión y finalmente, la proliferación de tejido fibroso para garantizar el cierre del sitio lesionado.^{7 8 9 10}

Se describen varias fases en el proceso de hemostasia:

- Fase de Iniciación y formación del tapón plaquetario
- Fase de propagación del proceso de coagulación por la cascada de coagulación
- Fase de terminación de la coagulación por los mecanismos de control antitrombótico
- Fase de remoción del coágulo por los mecanismos de fibrinólisis

La formación del tapón plaquetario incluye las fases de adhesión, agregación, secreción y finalmente la actividad procoagulante que llevará a la activación de la cascada de coagulación en la cual se produce la activación de múltiples zimógenos que finalmente convertirán el fibrinógeno en fibrina y al reforzamiento del tapón plaquetario.^{11 12 13}

⁷ BUTENAS S. Evaluation of the Initiation Phase of Blood Coagulation Using Ultrasensitive Assays for Serine Proteases. *J. Biol. Chem.* 1997;272(34):21527–33.

⁸ FURIE B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(9):938–49.

⁹ FURIE B. Pathogenesis of thrombosis. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009:255–8. 17.

¹⁰ GUYTON & Hall. *Tratado de Fisiología Médica.* In: Elsevier, editor. 12th ed. España; 2011:509–21.

¹¹ BUTENAS, Op. Cit.

¹² GUYTON, Op. Cit.

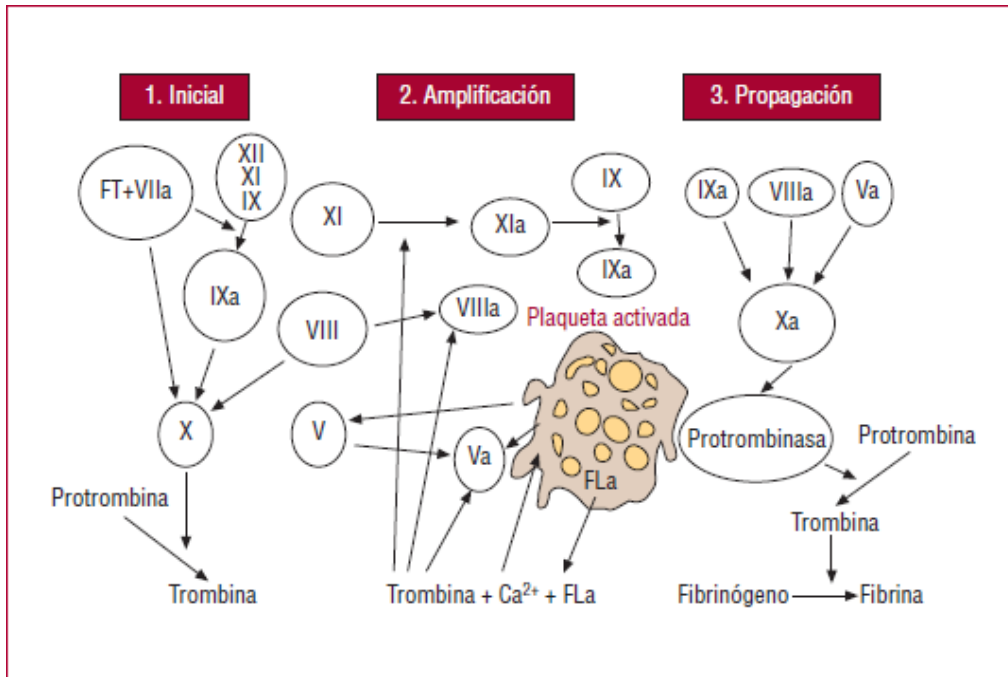
Tradicionalmente se describen dos vías de la cascada de coagulación: La vía intrínseca activada por la exposición de la sangre a superficies con carga negativa y la vía extrínseca activada por el contacto del factor tisular con el tejido adyacente a la zona de disrupción del endotelio vascular; estas dos vías convergen en el factor X que favorecerá la conversión de protrombina en trombina la cual convierte el fibrinógeno soluble en plasma en un coágulo de fibrina en el plasma.

Esta descripción es útil para la valoración de test de coagulación in vitro, pero difiere mucho de lo que ocurre fisiológicamente. Es claro en la actualidad que la interacción entre el factor tisular y el factor VII activado (VIIa), es el evento fisiológico inicial en la formación del coágulo (fase inicial), lo cual llevará a la producción de pequeñas cantidades de trombina incapaces de completar el proceso de formación de fibrina; las pequeñas cantidades de trombina generadas al inicio, producirán activación del factor XI generando la amplificación en la producción de trombina la cual, junto con el calcio y fosfolípidos ácidos plaquetarios producirán retroalimentación para la activación de los factores XI, IX, VIII y V estos son atraídos a las plaquetas produciéndose mayor activación y multiplicación; finalmente se producirá la activación de grandes cantidades de factor X que formara el complejo protrombinasa que transformara el fibrinógeno en fibrina, llevando a la propagación en la cual se produce un volumen de trombina y finalmente al cese en la producción de trombina.¹⁴

¹³ PÉREZ F BR. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. Rev. Española Cardiol. Supl. 2007;60(12):1217–9.

¹⁴ MAJLUF-cruz A. Fisiopatología de la trombosis. Gac Med Mex. 2007;143:11–4.

Figura 1. Cascada de coagulación



Fuente: Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1217-9

Una vez formado el coágulo se deben activar mecanismos de control y finalización de la coagulación con el fin de evitar progresión hacia trombosis, inflamación vascular y daño tisular. De esta manera, se producirá dilución de las sustancias procoagulantes en el torrente sanguíneo, remoción de los factores de coagulación activados por el sistema retículo-endotelial y el control de los procoagulantes activados y de las plaquetas por las vías antitrombóticas naturales.

Entre estos mecanismos tenemos: La Antitrombina III neutraliza principalmente la trombina, los factores Xa, IXa, XIIa, XIa por formación de complejos irreversibles. Su función se ve potenciada por la unión a la heparina. La activación de las proteínas C y S inactivan los factores Va y VIIIa llevando a la inactivación de la protrombinasa y la X-asa respectivamente. Inhibidor del factor tisular el cual inhibe el factor X, sin embargo se encuentra en concentraciones muy pequeñas en el plasma. El Óxido nítrico produce inhibición de la adhesión y agregación

plaquetaria. La Fibrinólisis mediada por la plasmina, requiere la unión del plasminógeno a la fibrina y al activador tisular del plasminógeno, para la formación de plasmina con efecto proteolítico sobre el coágulo. Adicionalmente la exposición de grupos lisina carboxi-terminal expuestos en el trombo parcialmente lisado provee nuevos sitios para la unión del plasminógeno.^{15 16 17}

Existen múltiples situaciones en las cuales una lesión a nivel vascular activaría los mecanismos de hemostasia que llevaran a la formación y disolución de un coágulo, sin embargo, en ciertas condiciones, ya sea heredadas o adquiridas, se producirá un aumento en esta respuesta produciéndose fenómenos de trombosis intravascular, que llevaran a oclusión del flujo sanguíneo o al desencadenamiento de fenómenos tromboembólicos con afectación del flujo sanguíneo en sitios diferentes al fenómeno inicial.^{18 19 20}

Virchow en el siglo XIX, propuso 3 factores, a los cuales se atribuye la formación de un trombo, inicialmente se consideró que favorecerían el tromboembolismo venoso, sin embargo, en la actualidad se reconoce que estos factores favorecen también la formación de trombosis a nivel arterial.^{21 22}

- Lesión endotelial
- Alteraciones en el flujo sanguíneo
- Estados de hipercoagulabilidad

¹⁵ BUTENAS S. Evaluation of the Initiation Phase of Blood Coagulation Using Ultrasensitive Assays for Serine Proteases. *J. Biol. Chem.* 1997;272(34):21527–33.

¹⁶ FURIE B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(9):938–49.

¹⁷ PÉREZ F BR. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev. Española Cardiol. Supl.* 2007;60(12):1217–9.

¹⁸ BUTENAS, Op. Cit.

¹⁹ GUYTON & HALL. Tratado de Fisiología Médica. In: Elsevier, editor. 12th ed. España; 2011:509–21.

²⁰ PÉREZ, Op. Cit.

²¹ GUYTON & HALL. Op. Cit.

²² MAJLUF-cruz A. Fisiopatología de la trombosis. *Gac Med Mex.* 2007;143:11–4.

En base a esto podemos encontrar diferentes estados patológicos que favorecen la trombosis e hipercoagulabilidad. Dentro de las alteraciones en el flujo sanguíneo o los mecanismos de lesión endotelial encontraremos factores predisponentes como Fibrilación Auricular, cardiomiopatía dilatada, enfermedad valvular reumática, presencia de válvulas cardiacas protésicas o aterosclerosis aortica compleja favorecerían la trombosis arterial; los grandes traumatismos, la inmovilidad favorecerían principalmente la trombosis venosa.²³

Existen múltiples causas que favorecen estados de hipercoagulabilidad, las cuales pueden ser heredadas o adquiridas, siendo las más importantes:

Heredadas: mutación del factor V Leiden como causa de resistencia a la proteína C activada, mutación del gen de la protrombina, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteínas C y S, resistencia a la actividad de la proteína C, mutaciones de la metiltetrahidrofolato reductasa asociada con hiperhomocisteinemia.²⁴

Adquiridas: síndrome de anticuerpo antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipinas), cirugías, embarazo, anticonceptivos, cáncer, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, trasplante renal entre otras.²⁵

Dado el riesgo tromboembólico a nivel de sistema nervioso central y el tromboembolismo pulmonar los cuales pueden amenazar la vida, muchos de estos pacientes con estados que promuevan la trombosis deben ser anticoagulados, ya sea de forma permanente, tal es el caso de los pacientes con Fibrilación auricular, prótesis valvulares mecánicas cardiacas, síndrome antifosfolípido o déficit de

²³ MAJLUF-CRUZ A. Fisiopatología de la trombosis. Gac Med Mex. 2007;143:11–4.

²⁴ LIP GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D a, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest . 2010;137(2):263–72.

²⁵ MAJLUF-CRUZ A. Op. Cit.

proteína C y S, eventos tromboembólicos venosos a repetición, o de manera transitoria como ocurre en aquellos con trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y/o prótesis valvulares biológicas cardíacas.

El riesgo de complicaciones hemorrágicas derivadas de la anticoagulación, en determinadas patologías, tal como es el caso de la fibrilación auricular, se debe individualizar cada paciente para el uso de terapia anticoagulante, la escala CHADS2 propuesto desde el 2001, ha sido el predictor de riesgo para embolismo a nivel de sistema nervioso central más aceptado y con el cual, se toman decisiones para inicio de terapia de anticoagulación²⁶, sin embargo, debido a que muchos pacientes con factores de riesgo importantes eran excluidos, fue modificado en el 2010 por el índice CHA2DS2 VASc, con el cual se logró mayor cubrimiento de los pacientes con riesgo, considerándose alto riesgo cuando existe un índice mayor de 2, ante lo cual es imperativo el inicio de terapia anticoagulante.^{27 28 29}

En pacientes con cardiomiopatía dilatada, quienes presentan estasis sanguínea y potencial presencia de arritmias, no hay evidencia concluyente sobre el inicio de anticoagulación, sin embargo, se recomienda, de acuerdo a los factores de riesgo del paciente, iniciar terapia en aquellos con fracción de eyección disminuida, por debajo del 30%.^{30 31}

²⁶ LIP GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D a, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* . 2010;137(2):263–72.

²⁷ Ibidem.

²⁸ GAGE BF, Waterman a D, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864–70.

²⁹ GALLEGO P, Herna D, Jover E, Rolda V, Vicente V, Lip GYH. Valor predictivo de la escala CHA2DS2 -VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. 2013;65(7):627–33.

³⁰ YURGAKY J. Warfarina : uso contemporáneo. *Rev Fac Med*. 2009;17(49):107–15.

³¹ ALEXANDRU N, Valentin C E al. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy, low ejection fraction, and sinus rhythm: Back to the drawing board. *Cardiovasc. Ther*. 2013;31(5):298–302.

Disponemos de varias alternativas de medicamentos, para dar terapia anticoagulante para los pacientes en riesgo de trombosis y eventos tromboembólicos. Entre los anticoagulantes están los de uso parenteral y enteral. Los de uso parenteral, existen las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, y los derivados sintéticos de la heparina, como el Fondaparinux e Idraparinux.³² De uso enteral, los antagonistas de la Vitamina K, utilizados históricamente desde hace más de 50 años, dentro de los que se destaca la Warfarina y los nuevos anticoagulantes orales, con efecto inhibitorio a nivel de factor Xa (Rivaroxaban, apixaban) o efecto inhibitorio directo sobre la trombina (Dabigatran).³³

La heparina actúa, aumentando la reacción de trombina-antitrombina. La antitrombina inhibe el factor IIa, Xa, IXa, XIa, y no solo previene la formación de fibrina por esta vía, sino que también, evita que a través de la trombina, se activen los factores V y VIII, potenciando la acción anticoagulante. Su administración debe ser individualizada en cada paciente, debido a la respuesta variable y a la unión a varias proteínas plasmáticas.^{34 35}

Las heparinas de bajo peso molecular son preparadas de las heparinas no fraccionadas, pero con un menor tamaño, lo cual produce menos impacto a nivel del Tiempo Parcial de Tromboplastina (PTT), manteniendo su actividad sobre la inhibición del factor Xa, para ejercer su efecto anticoagulante.³⁶

³² REWIUK K, Franczuk P, Grodzicki T. New antithrombotic drugs: fondaparinux, idraparinux, ximelagatran. *Przegląd Lek.* 2005;62(8):799–803.

³³ RUIZ, Gabriel Á; LÓPEZ R, Nydia A, MEDINA E. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex.* 2012;148:257–64.

³⁴ REWIUK K, Op. Cit.

³⁵ RUIZ, Op. Cit.

³⁶ ALEXANDRU N, Valentin C E al. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy, low ejection fraction, and sinus rhythm: Back to the drawing board. *Cardiovasc. Ther.* 2013;31(5):298–302.

Dentro de este grupo existen: enoxaparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, las cuales difieren en su perfil farmacocinético y anticoagulante, por lo cual no pueden ser intercambiables entre sí, y su depuración es principalmente por vía renal, por lo que requerirá, ajuste de dosis en estos pacientes.³⁷

La Warfarina, ha sido históricamente el medicamento mayormente utilizado en el manejo de diferentes alteraciones trombóticas, ya sea de tipo arterial o venoso; actúa por inhibición de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X), produciendo la decarboxilación de estos y por ende, proteínas con poco o nulo efecto procoagulante, adicionalmente produce decarboxilación de las proteínas C y S favoreciendo un efecto procoagulante en las primeras etapas de efecto de la warfarina.³⁸ Es de aclarar que el efecto anticoagulante es más temprano que el efecto antitrombótico por lo cual se debe adicionar un anticoagulante parenteral hasta lograr el efecto antitrombótico para evitar la progresión del trombo ya formado. Durante el tiempo de utilización del fármaco, se debe medir el Tiempo de Protrombina (PT) y el INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés), para garantizar una óptima respuesta terapéutica.

Los nuevos anticoagulantes, ejercen su efecto de acción por inhibición directa de la trombina (dabigatran) y del factor Xa (rivaroxaban, apixaban), de forma reversible, sin embargo, no se cuenta en la actualidad con antídotos en caso de eventos hemorrágicos secundarios a estos, por lo cual, su uso se encuentra en el momento aceptado para manejo de condiciones tromboembólicas específicas, debiendo ser individualizado a los factores de riesgo propios de cada paciente.³⁹

³⁷ ALEXANDRU N, Valentin C E al. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy, low ejection fraction, and sinus rhythm: Back to the drawing board. *Cardiovasc. Ther.* 2013;31(5):298–302.

³⁸ GABRIEL Á, Ruiz V, Nydia A, López R, Medina E. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex.* 2012;148:257–64.

³⁹ MATEO J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev. Española Cardiol. Supl.* 2013;13(C):33–41.

El ácido acetil salicílico, es un inhibidor selectivo e irreversible de la ciclooxigenasa-1, lo cual evita la formación de tromboxano A2 por parte de las plaquetas, disminuyendo la formación de trombos, este efecto es logrado tanto con altas dosis, como con dosis más bajas; ha demostrado grandes beneficios en prevención infarto agudo de miocardio, angina inestable, ataque cerebrovascular, isquemia por enfermedad vascular oclusiva periférica; su metabolismo es principalmente a nivel hepático, por lo cual no requiere ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica, la evidencia ha mostrado un beneficio importante en prevención de eventos isquémicos en pacientes con ERC, siendo mayor este beneficio en los estadios más avanzados de enfermedad renal.^{40 41}

El clopidogrel perteneciente a la familia de las tienopiridinas, actúa por inhibición irreversible de los receptores plaquetarios de adenosin difosfato P2Y12, que son una vía clave de señalización para la activación plaquetaria; Generalmente es prescrito junto al ácido acetil salicílico para manejo de síndromes coronarios agudos o para prevención de fenómenos trombóticos asociados con la realización de una angioplastia coronaria; Los beneficios en población general han mostrado muy buenos resultados, con disminución de tasas de mortalidad, infarto de miocardio o ataque cerebrovascular, sin embargo, la evidencia para su uso en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados, tales como 4 o 5, es muy limitada o ha mostrado resultados adversos.⁴²

Los pacientes con ERC, pese a tener una mayor carga de riesgo para eventos trombóticos, en la gran mayoría de los casos son excluidos de los estudios que

⁴⁰ TRIALISTS' COLLABORATION, Antithrombotic. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ. 2002;324: 71–86.

⁴¹ CAPODANNO D, Angiolillo D. Antithrombotic Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease. Circulation. 2012;125: 2649-61

⁴² BEST P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. Am Heart J.2008; 155(4), 687-93.

evalúan el uso de medicación antitrombótica, dado el incremento teórico en el riesgo de desenlaces hemorrágicos respecto a población general.

Es conocido que las alteraciones sistémicas derivadas de la ERC estadio 5, favorecen un incremento en el riesgo hemorrágico, relacionado con la disfunción plaquetaria por la uremia, y de forma adicional, aumento del riesgo tromboembólico, por causas no conocidas claramente; adicionalmente a lo anterior, la filtración glomerular disminuida, predispone a un incremento en el riesgo de eventos hemorrágicos, por acumulación de los fármacos anticoagulantes, como las heparinas de bajo peso molecular y los nuevos anticoagulantes, o de incremento de efectos secundarios, como es el caso del incremento en la calcificación a nivel arterial, aumentando el riesgo de trombosis arterial, proceso que es ocasionado por el uso crónico de warfarina. Actualmente no se ha demostrado una relación de aumento de este proceso con el uso de warfarina en pacientes con enfermedad renal crónica.^{43 44 45 46}

Zimmerman D, Sood M, y colaboradores, en su meta análisis publicado en el 2012, comparan el riesgo de mortalidad y el riesgo de evento cerebro vascular en población con Enfermedad Renal Crónica y Fibrilación auricular versus la población con ERC estadio 5 sin Fibrilación auricular. Incluyeron en el análisis veinticinco estudios de corte trasversal, cohorte y ensayos clínicos aleatorizados con más de 25 pacientes, los cuales describían la incidencia, prevalencia o desenlaces en pacientes con ERCT, con fibrilación auricular, con o sin anticoagulación, con tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se reportó

⁴³ KRÜGER T, Floege J. Coumarin use in dialysis patients with atrial fibrillation--more harm than benefit? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(11):3284–5.

⁴⁴ CLASE CM, Holden RM, Sood MM, Rigatto C, Moist LM, Thomson BK a, et al. Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(10):3719–24.

⁴⁵ KRÜGER T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N FJ. Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):534–41

⁴⁶ HÖRL WH. Coumarin use in dialysis patients with atrial [corrected] fibrillation: yes, after individual risk stratification. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(11):3285–7.

una prevalencia de Fibrilación auricular del 11.6%, con una variabilidad (5.4 -27%) e incidencia de 2.7 por 100 pacientes- año, igualmente variabilidad (0.97 – 5.9/100 pacientes año). Estas diferencias están influenciadas por el tipo de diseño del estudio y las técnicas de diagnóstico de Fibrilación Auricular utilizadas. El riesgo de mortalidad fue mayor en la población con ERC estadio 5 y fibrilación auricular 26.9 versus 5.2 por 100 mil pacientes-año, comparado con aquellos sin Fibrilación Auricular. Igualmente se encontró un riesgo mayor de accidente cerebro vascular 13.4 versus 1.9 por 100 mil pacientes –año, respectivamente. Este meta análisis presenta las siguientes limitantes: el INR con valores objetivo entre 2-3 no fue monitorizado en algunos estudios, no están descritos claramente los medicamentos anticoagulantes, indicaciones de uso, así como también el tiempo de prescripción. De igual manera no permite establecer si los nuevos anticoagulantes tienen menores o iguales riesgos o beneficios que la warfarina dado que tienen excreción renal mínima. Como conclusión importante plantea la necesidad de realizar nuevos estudios con mejor diseño metodológico que permitan determinar los beneficios y/o riesgos del uso de anticoagulantes en la población de pacientes con ERC estadio 5.⁴⁷

Sood M, y colaboradores, estudiaron una cohorte de pacientes con ERC en hemodiálisis, que enroló 48.144 pacientes de once países: Australia, Nueva Zelanda, Bélgica, Canadá, Italia, Japón, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos, durante los años 1998 a 2010, los cuales hicieron parte del estudio DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). El objetivo principal del estudio fue determinar la variación de uso de agentes antitrombóticos, establecer las tasas de eventos de sangrado mayor asociado al uso de medicación, así como también determinar los factores de predicción de evento cerebro vascular y sangrado , en busca de una mejor estratificación del riesgo que ayudara a orientar la toma de decisiones clínicas. Los resultados demostraron

⁴⁷ ZIMMERMAN D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(10):3816–22

heterogeneidad en la utilización de estos medicamentos en los diferentes países; tal es el caso de la warfarina utilizada en un 0.3 a 25%, el ácido acetil salicílico 8 a 36% y los antiagregantes plaquetarios en un 3 a 25%. En general se observó que el uso de heparinas de bajo peso molecular fue bajo (3%) en todos los países. La población fue estratificada en cuatro grupos según el agente antitrombótico prescrito: Warfarina 6.6% (2513), antiagregante plaquetario 10.9%(4122), Ácido acetil salicílico 21.3%(8086) y no uso de agente antitrombótico 61.2%(23177). Este estudio encontró un aumento del riesgo de eventos hemorrágicos y de mortalidad en el grupo de paciente, tratados con agentes antitrombóticos. La historia de hemorragia digestiva es un predictor de riesgo de hemorragia mayor, definida como el evento que requiere hospitalización, sin embargo dado lo heterogéneo de los grupos y las diferencias entre cada país en los patrones de prescripción y de uso, existe la duda respecto a, si los resultados dependen de las variaciones propias de cada paciente, o de cada país en particular.⁴⁸. Este estudio tiene algunas limitantes como la confusión la cual podría explicar algunos resultados, de igual manera las indicaciones de uso para prescripción de agentes antitrombóticos y el tiempo de exposición a la medicación no pudo ser cuantificada.

Actualmente son claros los criterios para el uso de agentes antitrombóticos en la población general pero no para la población de pacientes con ERC en diálisis donde existe escasas de literatura,^{49 50 51 52 53 54} llevando a una alta variabilidad en su prescripción la cual se encuentra influenciada por la preferencia del clínico.

⁴⁸ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8.

⁴⁹ PICKETT F, Gurenlian JR. A review of anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Dent. Hyg.* 2009;7(2):151–2. 10.

⁵⁰ OLESEN JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane D a, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(7):625–35.

⁵¹ WINKELMAYER WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(11):2662–8. 13

Por lo tanto, un estudio que caracterice la población y prevalencia del uso de terapia antitrombótica y eventos adversos en pacientes con ERC en diálisis contribuye y será fuente de hipótesis que a futuro permita mejorar la morbilidad que los aqueja.

⁵² PRAEHAUSER C, Grandjean R, Steiger J, Mayr M. Cohort study on the quality of oral anticoagulation therapy in chronic haemodialysis patients treated with phenprocoumon. *Swiss Med. Wkly.*2013;143:w13730

⁵³ SOOD MM, Rigatto C, Buetti J, Lang C, Miller L, Ponnampalam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*2009;24(10):3162–7

⁵⁴ THOMSON BK a, MacRae JM, Barnieh L, Zhang J, MacKay E, Manning M a, et al. Evaluation of an electronic warfarin nomogram for anticoagulation of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.*2011;12(1):46

2. PROBLEMA

El rápido crecimiento de la Enfermedad Renal Crónica en las últimas décadas, el avance en materia de prevención e intervención cardiovascular y la asociación de enfermedad renal con patología cardiovascular, en un importante grupo de pacientes, implica la necesidad de intervenir adecuadamente a este grupo de pacientes, con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones derivadas de la realización o no, de intervenciones médicas; tal es el caso de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, en quienes la necesidad de iniciar tratamiento con agentes antitrombóticos con el fin de evitar eventos tromboembólicos, representa un reto importante para el clínico, dado que, la evidencia actual ha mostrado que las escalas de riesgo cardiovascular utilizados en la población general, no son extrapolables completamente al grupo de pacientes con Enfermedad Renal Crónica y que en muchos casos los resultados de varios estudios no han sido concluyentes en determinar si existe un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicos, al igual que, un beneficio en disminución de eventos cardiovasculares derivados de la intervención farmacológica en este grupo de pacientes; siendo aún más difícil determinar esto en nuestro medio, debido a escasa o casi nula evidencia en materia de estas intervenciones en nuestro país.

3. PREGUNTA

¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes en diálisis que reciben tratamiento con antitrombóticos y cuál es la incidencia de eventos trombóticos, hemorrágicos y mortalidad durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 enero de 2009 a 31 diciembre de 2013, en RTS (Renal Therapy Services) Colombia®?

4. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades crónicas, resultante de los cambios demográficos y el avance tecnológico, ha producido cambios en el perfil epidemiológico en Colombia, así como en la población mundial. En Colombia se desconoce la prevalencia y caracterización de los pacientes que reciben antitrombóticos con enfermedad renal crónica en diálisis.

El presente trabajo buscó caracterizar dentro de cada tipo de terapia dialítica, la relación entre el tratamiento antitrombótico y los eventos adversos trombóticos o hemorrágicos. De igual manera ser un generador de hipótesis que aportar herramientas para futuras investigaciones.

5. OBJETIVO

5.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar a los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis que reciben tratamiento antitrombótico y determinar la frecuencia de eventos tromboticos, hemorrágicos y mortalidad durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 enero de 2009 a 31 diciembre de 2013, en RTS Colombia®.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas y clínicas de la población a estudio.
- Establecer la frecuencia de uso de antitrombóticos prescritos en la práctica clínica habitual, en la población a estudio.
- Determinar los criterios utilizados para prescribir tratamientos antitrombóticos en la población a estudio.
- Medir la incidencia de eventos tromboticos, hemorrágicos y mortalidad en la población a estudio.
- Evaluar las funciones de supervivencia para los eventos tromboticos o hemorrágicos por cada grupo de tratamiento antitrombóticos en la población a estudio
- Evaluar la relación o asociación cruda entre cada una de las variables independientes y las variables dependientes (mortalidad, sangrado, trombosis).
- Explorar la fuerza de asociación entre cada una de las variables independientes y las variables dependientes (mortalidad, sangrado, trombosis) en la población evaluada.

6. ASPECTOS METODOLÓGICOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de tipo cohorte histórica.

6.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA

6.2.1 Población Blanco. Pacientes con ERC en diálisis, mayores a 18 años.

6.2.2 Población de estudio. Pacientes con ERC, mayores de 18 años, en tratamiento dialítico mayor a 90 días, modalidad de tratamiento hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal automatizada (APD) y diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), con prescripción de tratamiento antitrombótica, inscritos a una clínica renal de RTS[®] Colombia, en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 enero de 2009 a 31 diciembre de 2013.

6.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

6.3.1 Criterios de inclusión. Tener diagnóstico de ERC, ser mayor a 18 años, con tratamiento dialítico mayor a 90 días, en modalidad de hemodiálisis, diálisis peritoneal automatizada y diálisis peritoneal continua ambulatoria, tener prescripción de tratamiento antitrombóticos y estar inscrito en una clínica renal de RTS[®] Colombia.

6.3.2 Criterios de exclusión. Se excluyeron aquellos pacientes que habiendo cumplido los criterios de inclusión, no disponían de la información completa en la historia clínica. De igual manera aquellos pacientes con enfermedad hepática concomitante u otros trastornos de la coagulación.

6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO

Se realizó un cálculo del tamaño de muestra para cada grupo de tratamiento teniendo en cuenta el universo 7030 pacientes en tratamiento antitrombótico en la red de clínicas renales de RTS (Ácido acetil salicílico (ASA)=5888, warfarina=284, ASA + clopidogrel=505 y heparina de bajo peso molecular (HBPM)=353); de acuerdo a ella con una confianza del 95% y un nivel de significancia alfa de 0.05, adicionando un 10% por probables pérdidas por falta de registro de datos; el cálculo fue el siguiente:

- Ácido Acetil Salicílico n= 392 pacientes
- Warfarina n= 180 pacientes
- Ácido acetil salicílico + Clopidogrel n= 240
- Heparina de bajo peso molecular n= 200

La muestra estuvo conformada por los pacientes de la población que cumplieron con los criterios de elegibilidad para participar en el estudio, El muestreo fue de tipo probabilístico, a través de un esquema de muestreo aleatorio simple, de acuerdo a la población registrada en la base de datos de RTS, acorde a cada tipo de tratamiento antitrombótico estudiado.

6.5 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Codificación
Código ID	Es un número asignado a cada paciente para proteger su identidad y garantizar la confidencialidad de la información	Cuantitativa Discreta	Razón	Ninguna
Régimen de Afiliación en salud	Afiliación en seguridad social del paciente	Cualitativa	Nominal	1=Contributivo 2=Subsidiado 3=Vinculado 4=Especial
Edad	Edad en años cumplidos del paciente al momento de ingreso a la cohorte	Cuantitativa Continua	Razón	Número de años
Género	Sexo al que pertenece el paciente	Cualitativa Nominal	Dicotómica	1= Masculino 2=Femenino
Nivel Socioeconómico	Nivel socioeconómico al que pertenece el Paciente según clasificación SISBEN	Cualitativa Nominal	Ordinal	1 a 6 siendo 1 el más bajo y 6 el más alto
Escolaridad	Nivel educativo del Paciente	Cualitativa Nominal	Ordinal	0=Analfabeta 1= Primaria 2= Bachillerato 3=Técnico 4=Universitario 5= Post grado
Fecha inicio TRR	Fecha de primera sesión de diálisis del paciente con ERC	Cuantitativa continua	Razón	dd/mm/aaaa
Terapia Dialítica	Tipo de modalidad de terapia de dialítica	Cualitativa	Nominal	1= HD 2=CAPD 3=APD
Causa ERC	Causa primaria de la ERC	Cualitativa	Nominal	1=Hipertensión 2=Diabetes 3=Glomerulonefritis 4=Obstruktiva 5=Riñón Poliquístico 6= Otra 7=Desconocida
Comorbilidades	Otras enfermedades diagnosticadas	Cualitativa	Nominal	1.Diabetes 2.Hipertensión 3.Cancer 4.Enfermedad Cerebrovascular 5. Fibrilación auricular 3.Otras

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Codificación
Índice de comorbilidad de Charlson adaptado para ERC	Puntaje obtenido al aplicar el Índice de Charlson	Cuantitativa Discreta	Razón	Ninguna
FRR	Función renal residual medida como depuración residual de urea (Kru)	Cuantitativa Continuo	Razón	KrU en ml/min
Creatinina	Creatinina sérica	Cuantitativa Continuo	Razón	mg/dl
Albumina	Albumina sérica	Cuantitativa Continuo	Razón	g/dl
Calcio	Calcio sérico	Cuantitativa Continuo	Razón	mg/dl
PTH	Hormona paratiroidea	Cuantitativa Continua	Razón	pg/dl
PT	Tiempo de protrombina	Cuantitativa Continua	Razón	Segundos
PTT	Tiempo de tromboplastina parcial	Cuantitativa Continua	Razón	Segundos
INR	International normalized ratio	Cuantitativa Continua	Razón	Ninguna
Plaquetas	Plaquetas	Cuantitativa Continua	Razón	mm ³
Hemoglobina	Hemoglobina sérica	Cuantitativa Continua	Razón	g/dl
AST – ALT	Transaminasas	Cuantitativa Continua	Razón	mg/dl
KTV	Dosis de diálisis	Cuantitativa Continua	Razón	Ninguna
Fósforo	Fosforo sérico al ingreso	Cuantitativa Continua	Razón	mg/dl
Acceso para diálisis	Primer acceso para diálisis del paciente	Cualitativa	Nominal	1=Catéter temporal 2=Catéter tunelizado 3=FAV =Catéter Peritoneal
Motivo por el cual se prescribe agente antitrombótico	Razón por la cual el paciente requiere agente antitrombótico	Cualitativo	Nominal	1=Fibrilación auricular 2=Prótesis valvulares 3= Tromboembolismo 4=otras
Tratamiento antitrombótico	Tratamiento antitrombótico prescrito	Cualitativo	Nominal	1= ASA 2=ASA-Clopidogrel 3=HBPM 4= Warfarina
Tiempo con medicación	Tiempo en tratamiento con antitrombótico, calculado como la	Cuantitativo Continuo	Razón	Tiempo en meses

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Codificación
	diferencia entre la fecha de fin de seguimiento y la fecha de inicio de seguimiento			
Estado vital	Estado vital al final del seguimiento	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Muerto 0= Vivo
Fecha de muerte	Fecha en que se presentó la defunción	Cuantitativa continua	Razón	dd/mm/aaaa
Causa de Muerte	Causa de muerte	Cualitativa	Nominal	1=Cardiovascular 2=Cerebrovascular 3=Infecciosa 4=Hemorrágicas 5= Metabólicas 6=Cáncer 7=Respiratorias 8= Otras
Evento	Evento adverso presentado de tipo hemorrágico o trombótico	Cualitativo	Nominal	1= Trombótico 2=Hemorrágico
Censura	Motivo del censo del paciente, que estando vivo no concluye el periodo de seguimiento	Cualitativo	Nominal	1= fin de la prescripción 2=Trasplante 3=Cambio de prestador de diálisis 4=Recupera FRR 5=Fin del estudio 6=Abandono/suspensión del tratamiento

6.6 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron obtenidos de una historia clínica denominada RENIR ® (Red Nacional de Información Renal), la cual es propiedad de la red de clínicas renales RTS, estos datos se recogieron de manera sistemática en el instrumento de recolección de información para cada paciente y luego fue digitada en una base de datos en hojas de cálculo de Excel. Ver Anexo 1

7. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en las diferentes clínicas renales de RTS (Renal Therapy Services) Colombia a las que pertenecían los pacientes seleccionados.

Ingreso al estudio y seguimiento: Ingresaron los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad descritos previamente a partir del día 1 de Enero de 2009 y hasta el 1 junio de 2013. Se trató de una cohorte dinámica. Se estableció como fecha final del reclutamiento el 1 junio de 2013 para que los pacientes tuvieran una posibilidad de aporte mínimo de seis meses de seguimiento. El seguimiento se realizó hasta que el pacientes presentó el primer episodio (hemorrágico o trombótico), murió o fue censurado. La fecha de cierre del estudio fue el 31 de diciembre de 2013. Una vez el paciente ingreso a la cohorte, se realizó el registro de todas las variables demográficas y clínicas basales, se registraron las variables de seguimiento cronológicamente en orden de presentación hasta concluir el seguimiento.

La definición de censo se aplicó para los casos en los que se requirió la conclusión del seguimiento de un paciente activo en terapia dialítica y que se encontraba vivo, pero en quien no se pudo continuar el seguimiento por las siguientes causas: pérdida del seguimiento, recuperación de la función renal residual, abandono o suspensión del tratamiento, cambio de prestador de diálisis y trasplante.

Se revisó en forma rigurosa la totalidad de la información de los pacientes que pertenecen al estudio, y se obtuvo de la historia clínica electrónica RENIR® (Red Nacional de Información Renal).

Se diligenció el instrumento de recolección de datos por cada paciente codificándolo para garantizar su confidencialidad.

Semanalmente fue digitada la información en una base de datos por el investigador principal, haciendo control en la calidad de la información.

Se realizó semanalmente un archivo o copia de seguridad (backup) de la base de datos en custodia del investigador principal.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariado que describió las características y comportamiento de las variables. Las variables continuas fueron presentadas con medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cualitativas fueron presentadas en frecuencias absolutas y proporciones.

Igualmente se realizó un análisis bivariado, que midió la relación o la asociación cruda, mediante la prueba Chi²-fisher (variables categóricas) y t-Student (continuas), entre cada una de las variables independientes de interés y las variables dependientes dicotómicas (mortalidad, sangrado o trombosis). La exploración de la fuerza de asociación se estimó a través de regresión logística con razón de momios (OR), IC del 95% y el nivel de significancia estadística.

Se estimaron las tasas de densidad de incidencia junto con su intervalo de confianza del 95% para los principales desenlaces clínicos: evento trombóticos, evento hemorrágico y mortalidad.

Se evaluaron las funciones de supervivencia para los eventos trombóticos o hemorrágicos utilizando el método de Kaplan Meier y se realizó comparación para los diferentes tratamientos antitrombóticos utilizando el Log-rank test como estadístico de prueba.

9. EVALUACIÓN CRÍTICA DEL DISEÑO

9.1 CAUSALIDAD

Como el estudio es una cohorte retrospectiva de casos incidentes puede plantear relaciones de causalidad, por lo tanto, dada la muestra se realizó un análisis exploratorio para evaluar simultáneamente la existencia de una asociación y su intensidad.

9.2 CASOS PREVALENTES

Como se estudió una población tanto del régimen contributivo y subsidiado, puede ser representativa de la población general. Aunque no se descarta pérdidas existentes por cambio de afiliación a otra unidad renal.

9.3 TEMPORALIDAD

El tipo de diseño, permite determinar en el tiempo la secuencia de sucesos relacionados con el desenlace.

9.4 SESGOS DE SELECCIÓN

A través de muestreo aleatorio simple se buscó obtener una muestra representativa de la población blanco.

9.5 SESGO DE INFORMACIÓN

No se descarta sesgos de subjetividad, recuerdo y sub registro.

9.6 CONFUSIÓN

Se controló en el diseño al medir la exposición y el desenlace solo en población con terapia dialítica. Se realizó solo análisis exploratorio bivariado.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Edimburgo, Escocia, Octubre de 2008) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

Al ser un estudio observacional analítico de revisión de historias clínicas, de acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”) del Ministerio de Salud, este estudio se clasifica como una “**Investigación sin riesgo**”. Por tal razón, no requirió consentimiento informado.

Se garantizó la confidencialidad de los pacientes dado que, no fue posible identificar los sujetos, debido a que fue creado un código de identificación en los instrumentos de recolección de datos, para así impedir la identificación de los mismos. Así mismo, la base de datos que se utilizó en este proyecto no será utilizada ni distribuida por entidades o sujetos diferentes a los investigadores y tutores de este proyecto.

Los objetivos, alcances y resultados del estudio serán conocidos por los participantes y por la comunidad académica mediante publicaciones científicas.

11. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 965 pacientes con ERC en diálisis, la media de edad fue de 61.81 años (DE= 13.56), el 61.45% (n=593) fueron hombres, predominó la raza mestizo en el 73.06%(n=705), el 83.22%(n=803) de los pacientes pertenecían al nivel socioeconómico 1,2 y 3. Se observó que el 64.35%(n=621) tenían un nivel educativo de educación primaria o inferior y el 75.44% (n=728) pertenecían al régimen contributivo de seguridad social en salud. Ver Tabla 1.

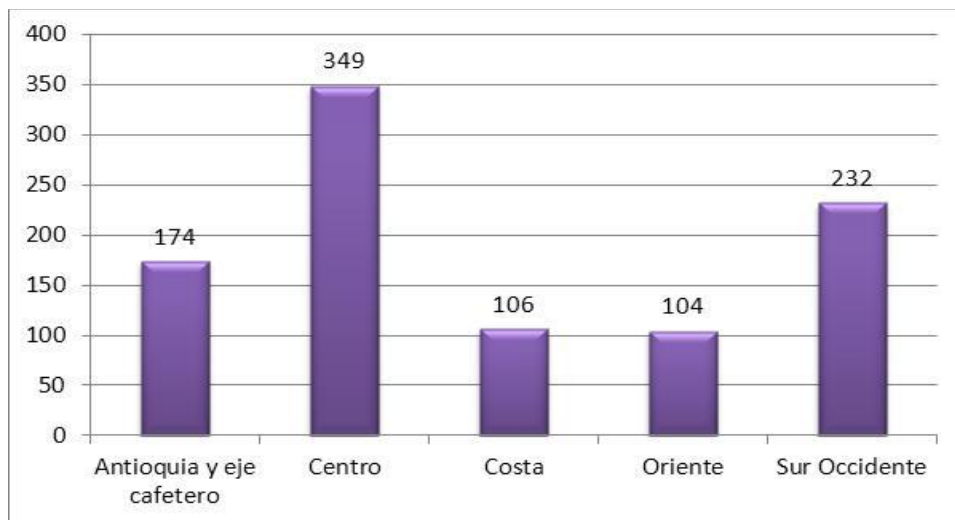
Tabla 1. Características demográficas de la población a estudio

Características	Total n= 965	
Hombres[n,%]	593	61.45
Edad [media; DE]	61.81	13.56
Edad [n;%]		
20-24 años	98	10.16
45-64 años	443	45.91
65-74 años	248	25.7
>=75años	176	18.24
Régimen [n,%]		
Contributivo	728	75.44
Subsidiado	202	20.93
Especial	35	3.63
Raza [n,%]		
Mestizo	705	73.06
Blanca	186	19.27
Negra	34	3.52
Otra	40	4.15
Nivel Socioeconómico [n,%]		
1 (el más bajo)	123	12.75
2	325	33.68
3	355	36.79
4	74	7.67
5	18	1.87
6 (el más alto)	4	0.41
Dato no disponible	66	6.84
Nivel Educativo		
Ninguno	257	26.63
Primaria	364	37.72
Bachillerato	245	25.39
Tecnico	29	3.01
Universitario	59	6.11
Postgrado	11	1.14

DE: Desviación estándar.

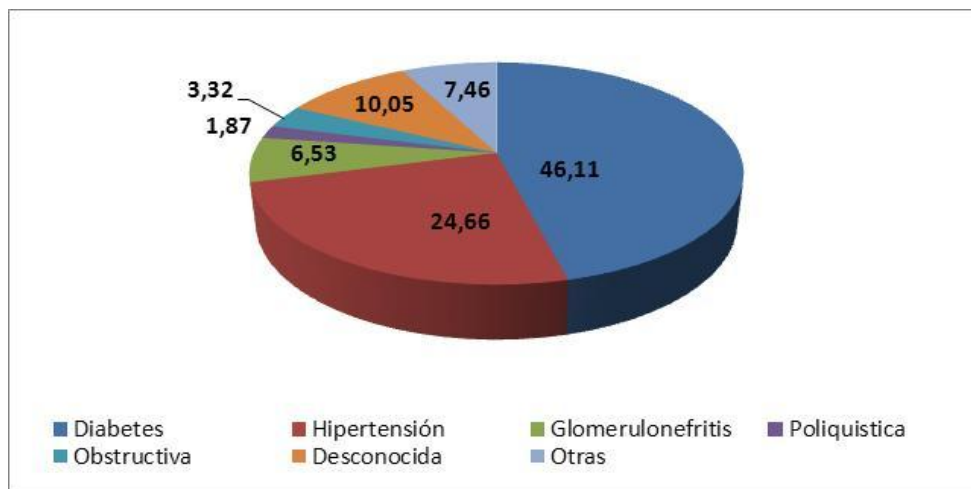
Los pacientes fueron atendidos en 39 centros de diálisis de la red de clínicas renales de RTS® distribuidas en cinco regiones del país, siendo la región Centro la de mayor concentración de población (n=349), agrupa los departamentos de Boyacá, Cundinamarca, Meta y Bogotá D.C. Ver Gráfica 1.

Gráfica 1. Distribución por área geográfica del país.



Las principales causas de la ERC fueron la diabetes (n=445; 46.11%) seguida de la hipertensión arterial (n=238; 24.66%). Ver Gráfica 2.

Gráfica 2. Principales causas de ERC



Al inicio del seguimiento el 63.10%(n=609) llevaban menos de 2 años de evolución en terapia dialítica, el 20.42% (n=197) llevaban entre 2 y 5 años y el 16.48% (n=159) más de 5 años. El 60.10% (n=580) estaban en hemodiálisis. Del total de pacientes el 4.25% (n=41) tenían antecedente de fibrilación auricular, el 21.24% (n=205) tenían diagnóstico de cardiopatía isquémica y el 4.04% (n=39) presentó antecedente de enfermedad cerebrovascular. La tabla 2 detalla las características clínicas de los pacientes al inicio del seguimiento

Tabla 2. Características clínicas al inicio del seguimiento.

Características	Total n= 965	
Vía de ingreso [n;%]		
Urgencia	603	62.49
Programada	314	32.54
Desconocida	48	4.97
Índice de Charlson [n;%]		
0 a 1	268	27.77
2 a 3	525	54.40
>3	172	17.82
Comorbilidades		
Diabetes [n;%]	518	53.68
Hipertensión[n;%]	852	88.29
Fibrilación Auricular[n;%]	41	4.25
Otras Arritmias	57	5.91
Cardiopatía isquémica[n;%]	205	21.24
Enfermedad cerebrovascular[n;%]	39	4.04
Valvulopatías [n;%]	40	4.15
Insuficiencia cardiaca congestiva [n;%]	200	20.73
Enfermedad arterial periférica[n;%]	90	9.33
Enfermedades del colágeno[n;%]	18	1.87
Terapia dialítica [n;%]		
Hemodiálisis	580	60.10
Diálisis Peritoneal	385	39.90
Acceso vascular en diálisis [n;%]		
Fistula arteriovenosa	268	27.77
Catéter temporal	109	11.29
catéter tunelizado	203	21.03
catéter peritoneal	385	39.98
Tiempo en diálisis al inicio [n;%]		
< 2 años	609	63.10
2 - 5 años	197	20.42
>5 años	159	16.48

En la tabla 3 se presentan los principales indicadores de calidad en diálisis los cuales cumplen con las metas establecidas por Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) y cuenta de alto costo Colombia.

Tabla 3. Indicadores clínicos al inicio del seguimiento

Características	Total n= 965	
Albúmina[mediana;RIC]	4.43	3.6 - 5.3
Hemoglobina [mediana;RIC]	11.1	9.8 – 12.4
Calcio mg/dl [mediana;RIC]	8.86	8.2 – 9.4
Fósforo mg/dl [mediana;RIC]	4.5	3.7 – 5.4
kt/v [mediana;RIC]	1.63	1.3 – 2.05
iPTH pml/ml [mediana;RIC]	443	221 – 663
ALAT UI/l[mediana;RIC]	122	62 – 237
ASAT UI/L [mediana;RIC]	18	13.9 –23.6
INR [mediana; RIC] †	1.09	1 – 1.32

†Dato disponible en warfarina 142 pacientes RIC: Rango intercuartílico

Se compararon las frecuencias de uso de los diferentes tratamientos antitrombóticos por modalidad de diálisis y se encontraron diferencias significativas para todos los grupos, excepto para el grupo de HBPM. La modalidad de diálisis más frecuentemente utilizada fue la hemodiálisis en un 60.10% (580). Ver tabla 4

Tabla 4. Distribución de terapias antitrombóticas según modalidad de diálisis

Terapia antitrombótica	Diálisis			P
	Hemodiálisis N(%)	Peritoneal N(%)	Total N(%)	
ASA	227 (39.14)	181 (47.01)	408 (42.28)	0.018
Clopidogrel-ASA	133 (22.93)	94 (24.42)	227 (23.52)	0.042
HBPM	103 (17.76)	62 (16.10)	165 (17.10)	0.561
Warfarina	117 (20.17)	48 (12.47)	165 (17.10)	0.0025
Total	580 (100)	385 (100)	965 (100)	0.0000

Los principales motivos de prescripción de ASA fueron el riesgo cardiovascular (n=82; 24.40%) seguida de la cardiopatía isquémica (n=77; 22.92%). La tabla 5 detalla los diferentes motivos de prescripción de ASA.

Tabla 5. Motivos de prescripción del ASA

Motivo de Prescripción del ASA	n	%
Riesgo cardiovascular	82	24.40
Cardiopatía isquémica	77	22.92
Otras cardiopatías	69	20.54
Enfermedad arterial periférica	63	18.75
Enfermedad cerebro vascular	15	4.46
Tromboembolismo venoso	11	3.27
Síndrome antifosfolípidos	8	2.38
Profilaxis	5	1.49
Arritmia no especificada	3	0.89
Fibrilación auricular	1	0.30
Otras	1	0.30
Síndrome hipercoagulabilidad	1	0.30
Total	336	100

† Dato disponible solo para 336 pacientes

Los principales motivos de prescripción del tratamiento dual ASA más Clopidogrel fueron la cardiopatía isquémica (n=154; 67.84%) seguida de la enfermedad arterial periférica (n=19; 8.37%). La tabla 6 detalla los diferentes motivos de prescripción del tratamiento dual ASA más Clopidogrel

Tabla 6. Motivos de prescripción del ASA-Clopidogrel

Motivo de Prescripción del Clopidogrel-ASA	n	%
Cardiopatía isquémica	154	67.84
Enfermedad arterial periférica	19	8.37
Enfermedad cerebro vascular	16	7.05
Dato no Disponible	8	3.52
Tromboembolismo venoso	7	3.08
Complicación de acceso vascular	5	2.20
Otras cardiopatías	5	2.20
Profilaxis	5	2.20
Fibrilación auricular	4	1.76
Trombosis intracavitaria	3	1.32
Riesgo cardiovascular	1	0.44
Total	227	100

Los principales motivos de prescripción de HBPM fueron el tromboembolismo venoso (n=51; 30.91%) seguido del tratamiento profiláctico (n=23; 17.56%). Ver tabla 7.

Tabla 7. Motivos de prescripción de la HBPM

Motivos de Prescripción de la HBPM†	n	%
Tromboembolismo venoso	51	38.93
Profilaxis	23	17.56
Complicación de acceso vascular	12	9.16
Cardiopatía isquémica	10	7.63
Otras cardiopatías	9	6.87
Enfermedad arterial periférica	7	5.35
Riesgo cardiovascular	6	4.58
Síndrome antifosfolípidos	4	3.05
Enfermedad cerebro vascular	3	2.29
Fibrilación auricular	3	2.29
Trombosis intracavitaria	2	1.53
Otras	1	0.76
Total	131	100

† Datos disponibles para 131 pacientes

Los principales motivos de prescripción de la Warfarina fueron el tromboembolismo venoso (n=53; 32.12%) seguido de la fibrilación auricular (n=33; 20.0%). Ver tabla 8.

Tabla 8. Motivos de prescripción de la Warfarina

Motivos de Prescripción de la Warfarina	n	%
Tromboembolismo venoso	53	32.12
Fibrilación Auricular	33	20.00
Prótesis Valvulares	15	9.09
Otras cardiopatías	13	7.88
Cardiopatía isquémica	11	6.67
Dato no Disponible	9	5.45
Enfermedad cerebrovascular	7	4.24
Complicación de acceso vascular	5	3.03
Trombosis intracavitaria	4	2.42
Enfermedad arterial periférica	3	1.82
Riesgo cardiovascular	3	1.82
Síndrome hipercoagulabilidad	3	1.82
Arritmia no especificada	2	1.21
Otras	2	1.21
Síndrome antifosfolipidos	2	1.21
Total	165	100

11.1 INCIDENCIA DE EVENTOS

Los 965 pacientes aportaron un total de 1104.88 años de seguimiento dentro de la cohorte; se presentaron 159 eventos de origen trombótico o hemorrágico en este periodo, lo que representó una tasa de eventos de 14.39 por 100 pacientes-año (IC95%: 12.24-16.81). Al discriminar por eventos de origen trombótico se encontró una menor tasa para aquellos en tratamiento con HBPM. La tabla 9 presenta la incidencia de eventos trombóticos según terapia antitrombótica.

Tabla 9. Tasas de incidencia de eventos trombóticos según terapia antitrombótica

Terapia antitrombótica	Eventos Trombóticos	Tiempo en Riesgo	Tasa por 100 paciente-año en riesgo	IC 95%
HBPM	2	78.89	2.53	0.31 - 9.15
ASA	47	800.61	5.87	4.31 - 7.80
Warfarina	19	225.38	8.44	5.08 -13.19
Clopidogrel -ASA	36	229.35	15.72	11.01-21.76
Total	104	1104.88	9.41	7.69 - 11.40

IC: Intervalo de confianza

Se observó una mayor tasa de eventos hemorrágicos para aquellos pacientes en tratamiento con warfarina. La tabla 10 presenta la incidencia de eventos hemorrágicos según terapia antitrombótica.

Tabla 10. Tasas de incidencia de eventos hemorrágicos según terapia antitrombótica

Terapia antitrombótica	Evento Hemorrágico	Tiempo en Riesgo	Tasa por 100 paciente-año en riesgo	IC 95%
HBPM	4	78.89	5.06	1.38 - 12.96
ASA	22	800.61	2.75	1.72 - 4.16
Warfarina	21	225.38	9.33	5.78 - 14.27
Clopidogrel	-			
ASA	8	229.35	3.49	1.51 - 6.88
Total	55	1104.88	4.98	3.75 - 6.48

IC= Intervalo de Confianza, HBPM= heparina de bajo peso molecular, ASA= ácido acetil salicílico

Los eventos tromboticos con mayor frecuencia de presentación fueron el infarto agudo de miocardio (n=66; 63.46%) seguido del ataque cerebrovascular (n=22; 21.15%). Ver tabla 11.

Tabla 11. Frecuencia de eventos tromboticos

Clasificación eventos trombotico	n	%
Infarto agudo de miocardio	66	63.46
Ataque cerebrovascular	22	21.15
Trombosis venosa	13	12.5
Trombosis arterial periférica	3	2.88
Total	104	100

Los eventos hemorrágicos que se presentaron con mayor frecuencia fueron las hemorragias de vías digestivas (n=34; 61.82%), seguida de la hemorragia no especificada (n=7; 12.73%). Ver tabla 12.

Tabla 12. Frecuencia de eventos hemorrágicos.

Clasificación eventos hemorrágicos	n	%
Hemorragia de vías digestivas	34	61.82
Hemorragia (no especificada)	7	12.73
Hemorragia genitourinaria	4	7.27
Hemorragia intra abdominal	4	7.27
Hemorragia ocular	2	3.64
Hemorragia sistema nervioso central	2	3.64
Hemorragias de vías respiratorias	2	3.64
Total	55	100

11.2 MORTALIDAD

Los 965 pacientes aportaron un total de 1104.88 años de seguimiento dentro de la cohorte; se presentaron 149 muertes por todas las causas en este periodo, lo que representó una tasa de mortalidad 13.48 eventos por 100 pacientes-año (IC 95%: 11.41-15.83). Al discriminar por causas de muerte encontramos que la principal causa de muerte fue la cardiovascular (n=76; 51.01%) seguida de las de tipo infeccioso (n=27; 18.12%). La tasa de mortalidad por causa cardiovascular fue de 6.88 eventos por 100 pacientes-año (IC 95%: 5.42- 8.61). La tabla 13 presenta las causas de muerte de la población a estudio.

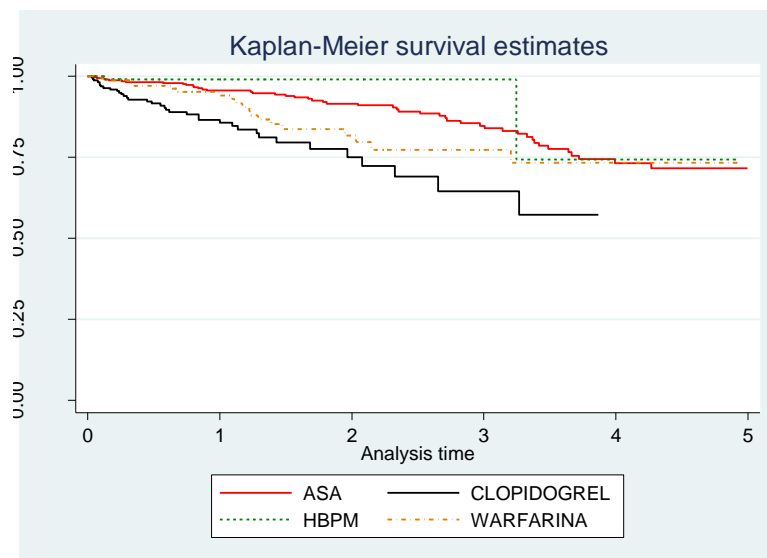
Tabla 13. Principales causas de muerte

Causas de muerte	n	%
Cardiovascular	76	51.01
Infecciosa	27	18.12
Otras	22	14.77
Cerebrovascular	8	5.37
Hemorrágica	7	4.70
Metabólica	7	4.70
Cáncer	1	0.67
Respiratoria	1	0.67
Total	149	100

11.3 FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTOS TROMBÓTICOS

Se estimaron las funciones de supervivencia para eventos trombóticos utilizando el método de Kaplan Meier y se encontró que existen diferencias significativas entre los diferentes grupos con un Log-rank test = 0.000. Ver Gráfica 3.

Gráfica 3. Funciones de supervivencia para eventos trombóticos según grupo de tratamiento



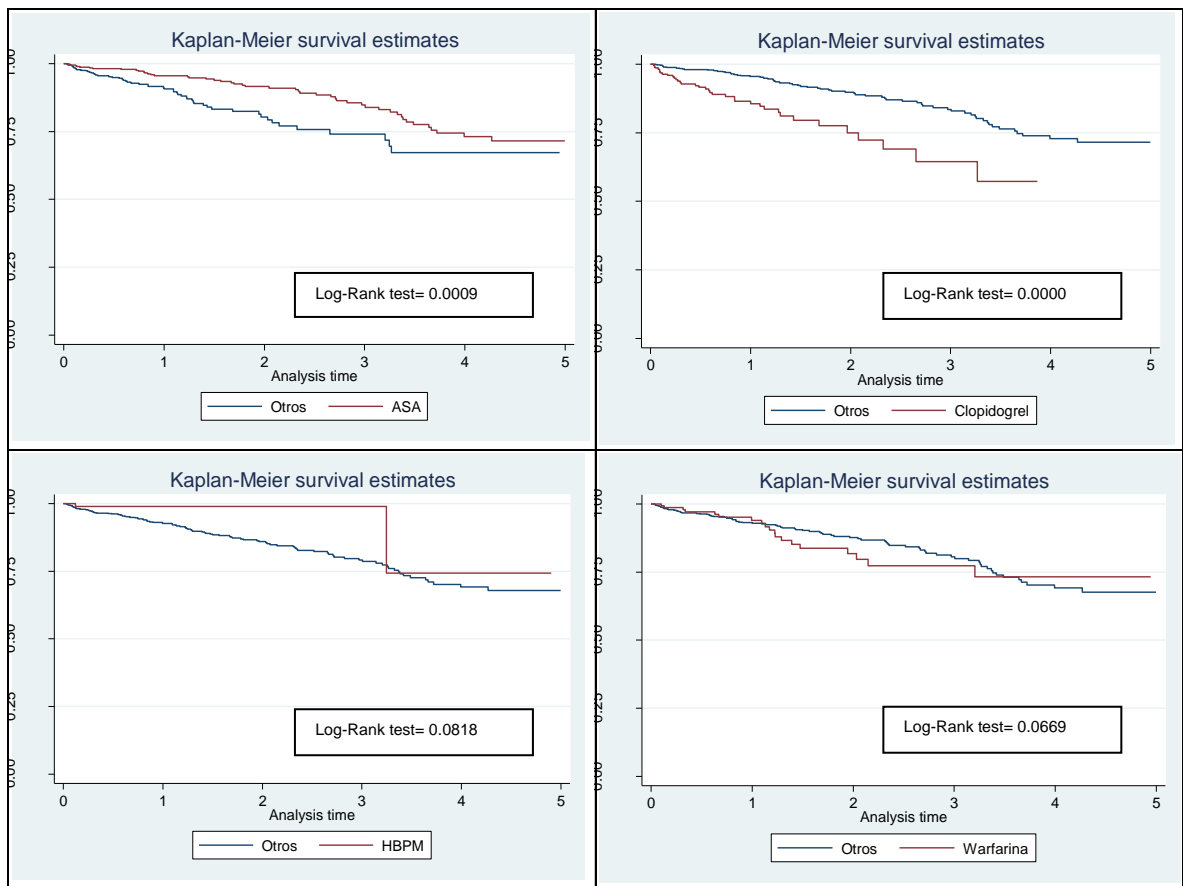
En el primer año de seguimiento se observó que el 93.5% de los pacientes permanecieron libres de evento trombótico, más detalles son presentados en la tabla 14.

Tabla 14. Tabla de vida para eventos trombóticos

Tiempo (Años)	Pacientes	Eventos	Supervivencia	IC 95%	
1	965	48	0.935	0.914	0.950
2	454	25	0.870	0.838	0.897
3	248	15	0.806	0.760	0.844
4	143	15	0.702	0.636	0.758
5	74	1	0.683	0.608	0.747

Se estimaron las funciones de supervivencia por cada uno de los subgrupos de tratamiento y se encontraron diferencias significativas en las funciones de los grupos de ASA y clopidogrel con un Log-rank test de 0.0009 y 0.0000 respectivamente. Los detalles se presentan en la Gráfica 4.

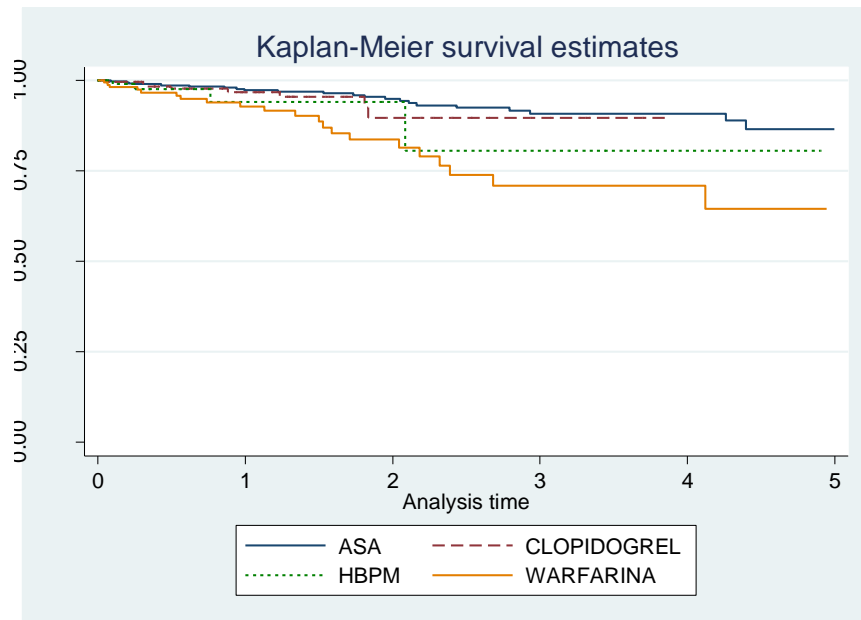
Gráfica 4. Funciones de supervivencia por subgrupo de tratamientos para eventos tromboticos



11.4 FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTOS HEMORRÁGICOS

Se estimaron las funciones de supervivencia para eventos hemorrágicos utilizando el método de Kaplan Meier y se encontró que existen diferencias significativas entre los diferentes grupos con un Log-Rank test = 0.0003. Ver Gráfica 5.

Gráfica 5. Funciones de supervivencia para eventos hemorrágicos según grupo de tratamiento



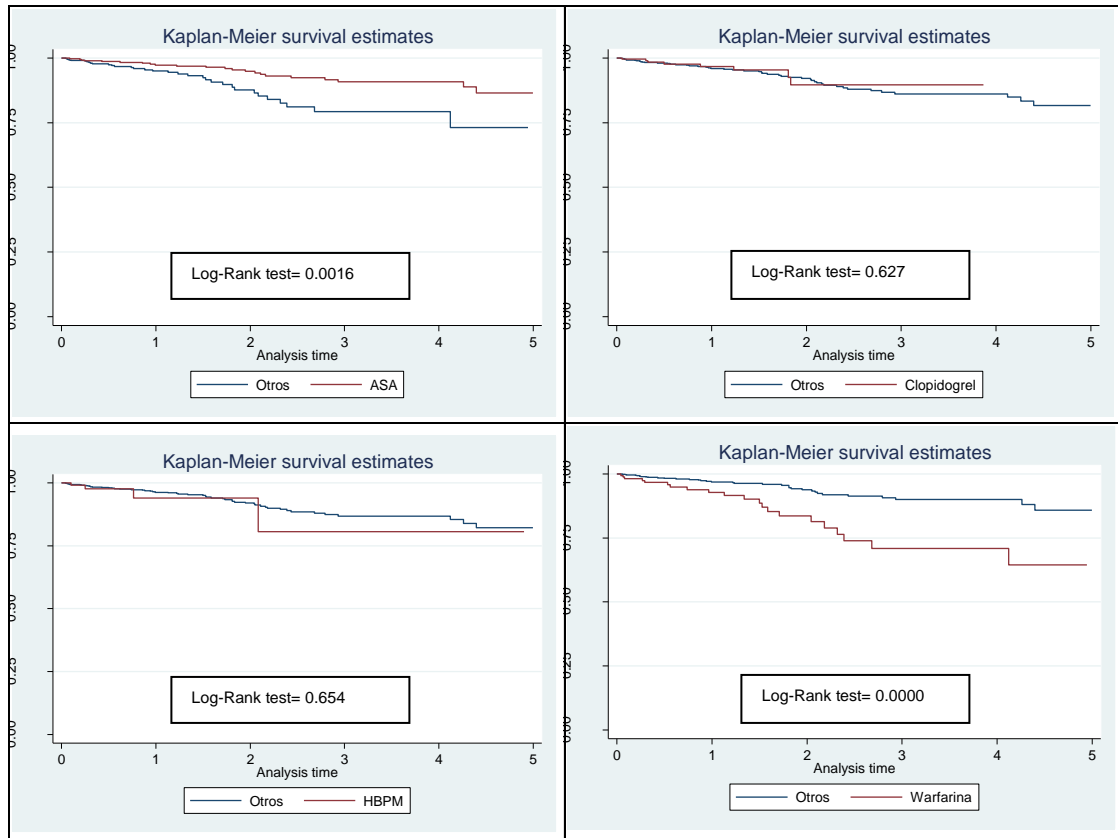
En el primer año de seguimiento se observó que el 96.4% de los pacientes permanecieron libres de evento hemorrágico, más detalles son presentados en la tabla 15.

Tabla 15. Tabla de vida para eventos hemorrágicos

Tiempo (Años)	Pacientes	Eventos	Supervivencia	IC 95%	
1	965	26	0.964	0.948	0.975
2	454	14	0.926	0.899	0.946
3	248	12	0.871	0.828	0.904
4	143	0	0.871	0.828	0.904
5	74	3	0.803	0.706	0.871

Se realizó análisis por cada uno de los subgrupos de tratamiento y se encontraron diferencias significativas en las funciones de supervivencia para los evento hemorrágicos en los grupos de ASA y warfarina con un Log-rank test de 0.0016 y 0.0000 respectivamente. Los detalles se presentan en la Gráfica 6.

Gráfica 6. Funciones de supervivencia por subgrupo de tratamientos para eventos hemorrágicos



Se realizó un análisis bivariado para evaluar el efecto de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio sobre el riesgo de evento trombótico; los resultados mostraron que las variables independientes asociadas con un menor riesgo fueron ser menor a 60 años y recibir tratamiento con HBPM, contrario ocurre con las variables tratamiento Clopidogrel-ASA, antecedente de fibrilación auricular, otras arritmias, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular asociadas con un mayor riesgo. La tabla 16 detalla los estimadores crudos del riesgo para evento trombótico.

Tabla 16. Estimadores crudos de riesgo par evento trombótico

Característica	Odds Ratio	P	IC 95%	
Edad <60 años	0.540	0.006	0.347	0.840
Hombre	1.101	0.656	0.722	1.679
ASA	1.201	0.375	0.802	1.799
Clopidogrel-ASA	1.651	0.021	1.078	2.528
Heparinas de bajo peso molecular	0.098	0.001	0.024	0.403
Warfarina	0.992	0.975	0.590	1.668
Hemodiálisis	1.194	0.407	0.785	1.815
Charlson >3	1.272	0.348	0.769	2.102
Albúmina <3gr/dl	1.090	0.791	0.575	2.066
Hemoglobina >13 gr/dl	1.394	0.284	0.758	2.561
Función renal residual >=200ml/24h	0.747	0.163	0.496	1.126
Diabetes	1.371	0.136	0.905	2.077
Hipertensión	1.019	0.954	0.539	1.925
Fibrilación Auricular	3.276	0.001	1.589	6.753
Cardiopatía Isquémica	1.589	0.046	1.008	2.506
Enfermedad cerebrovascular	3.052	0.004	1.442	6.460
Otras Arritmias	2.653	0.004	1.377	5.109
Enfermedad Cardíaca	1.476	0.100	0.928	2.348
Enfermedad Arterial Periférica	1.607	0.128	0.873	2.958

IC: Intervalo de confianza ASA: Ácido acetil salicílico

Así también, se realizó un análisis bivariado para evaluar el efecto de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio sobre el riesgo de evento hemorrágico; los resultados mostraron que las variables independientes asociadas a un menor riesgo de sangrado son poseer función renal residual y tener un puntaje en la escala de comorbilidad de Charlson mayor a 3 puntos. Se encontró un mayor riesgo de evento hemorrágico para las variables independientes tratamiento con Warfarina y antecedente de fibrilación auricular u otras arritmias. La tabla 17 detalla los estimadores crudos del riesgo para evento hemorrágico

Tabla 17. Estimadores crudos de riesgo par evento hemorrágico

Característica	Odds Ratio	P	IC 95%	
Edad <60 años	1.433	0.195	0.831	2.472
Hombre	0.800	0.426	0.462	1.385
ASA	0.954	0.866	0.549	1.656
Clopidogrel-ASA	0.493	0.069	0.230	1.055
Heparina de bajo peso molecular	0.420	0.099	0.150	1.176
Warfarina	2.922	0.000	1.661	5.138
Hemodiálisis	1.476	0.191	0.824	2.647
Charlson >3	0.346	0.044	0.123	0.972
Albúmina <3gr/dl	1.015	0.974	0.424	2.430
Hemoglobina <10 gr/dl	1.504	0.223	0.781	2.897
Función renal residual >=200ml/24h	0.351	0.001	0.191	0.644
Diabetes	0.473	0.009	0.269	0.832
Hipertensión	0.766	0.502	0.352	1.666
Fibrilación Auricular	3.061	0.016	0.016	7.625
Cardiopatía Isquémica	0.616	0.215	0.286	1.325
Enfermedad cerebrovascular	1.401	0.585	0.417	4.700
Otras Arritmias	2.508	0.032	1.080	5.826
Enfermedad Cardiaca	1.470	0.220	0.795	2.718
Enfermedad Arterial Periférica	0.352	0.153	0.084	1.471

IC: Intervalo de confianza ASA: Ácido acetil salicílico

12. DISCUSIÓN

La población con enfermedad renal crónica es excluida de la gran mayoría de estudios clínicos, por tal razón, la seguridad de la terapia antitrombótica en pacientes en diálisis continúa siendo en la actualidad tema de controversia.^{55 56}

^{57 58} Es importante resaltar que en ésta población cerca del 50% son adultos mayores o diabéticos, alrededor de un 40% tienen evidencia de algún tipo de enfermedad cardio-cerebro-vascular, así como también un 10% adicional cursan con taquiarritmias lo cual, de acuerdo con la literatura, le confiere a esta cohorte un mayor riesgo de morbi-mortalidad.^{59 60 61}

Encontramos en el perfil sociodemográfico de la población estudiada que cerca de 2/3 de la población son hombres, con predominio de la raza mestizo, igualmente sobresale un bajo nivel socioeconómico y educativo; con aseguramiento en salud al régimen contributivo; estos datos son similares al referente nacional Cuenta de Alto Costo Colombia.⁶² Así también observamos que las principales causas etiológicas de enfermedad renal son la diabetes

⁵⁵ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

⁵⁶ DAGER WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney.* 2010;17(5):420-27

⁵⁷ DAGER W, Tsu L, Pon TK. Considerations for system anticoagulation on ESR. *Semin Dial.* 2015;28(4):354-62.

⁵⁸ WASHAM JB, Adams GL. Risks and Benefits of Antiplatelet Therapy in Uremic Patients. *Advances in Chronic Kidney.* 2008;15(4): 370-77

⁵⁹ GOODKIN DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3270-77

⁶⁰ HILL CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, Freedman BI, Tonelli M, Emoto M, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):84-94

⁶¹ OK ES, Asci G, Toz H, Ritz E, Kircelli F, Sever MS, et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014;82(3):173-80

⁶² FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2014. [Internet]. [Consultado octubre 2014]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>

mellitus e hipertensión arterial, estos datos no difieren con lo encontrado en otros registros renales del mundo.^{63 64 65 66}

Al explorar las prescripciones para los diferentes esquemas de tratamiento observamos que las principales indicaciones del ácido acetil salicílico son los pacientes con riesgo cardiovascular, la presencia de cardiopatías especialmente la de origen isquémico y la enfermedad arterial periférica, nuestros datos son muy similares a lo observado en otros estudios.^{67 68} Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en individuos con ERC^{69 70 71}; el papel de la aspirina en la prevención de enfermedades cardiovasculares y muerte en esta población sigue siendo no clara, básicamente porque está limitada a datos que no identifican la mejor dosis o frecuencia de uso. De igual manera describimos que la indicación de prescripción más

⁶³ FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2014. [Internet]. [Consultado octubre 2014]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>

⁶⁴ CASTLEDINE C, Davenport A, Dawnay A, Farrington K, Fogarty D, Kumwenda M, et al. 17th Annual Report of the Renal Association. UK Renal Registry 2014. Disponible en: <https://www.renalreg.org> consultado: [8 de octubre de 2015].

⁶⁵ ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015. Disponible:<http://www.era-edta-reg.org>. Consultado[8 de octubre de 2015].

⁶⁶ SARAN R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1)(suppl 1):S1-S303.doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.017

⁶⁷ DAD T, Tighiouart H, Joseph A, Bostom A, Carpenter M, Hunsicker L, et al. Aspirin use and incident cardiovascular disease, kidney failure, and death in stable kidney transplant recipients: A post hoc analysis of the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.019>

⁶⁸ ETHIER J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007;50: 602–11

⁶⁹ CASTLEDINE C, Davenport A, Dawnay A, Farrington K, Fogarty D, Kumwenda M, et al. 17th Annual Report of the Renal Association. UK Renal Registry 2014. Disponible en: <https://www.renalreg.org> consultado: [8 de octubre de 2015].

⁷⁰ ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015. Disponible:<http://www.era-edta-reg.org>. Consultado[8 de octubre de 2015].

⁷¹ SARAN R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1)(suppl 1):S1-S303.doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.017

frecuente de la terapia dual ácido acetil salicílico más clopidogrel es la cardiopatía isquémica hallazgos acorde a la literatura⁷². Actualmente el uso de la terapia dual ASA más clopidogrel está asociada a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (OR 0.87; IC 95% 0.81 a 0.94; p< 0.01) pero igualmente se ha descrito un aumento en el riesgo de sangrado mayor (OR 1.34; IC 95% 1.14 a 1.57; p<0,001); solo los beneficios superan los riesgos en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST^{73 74}. Con lo que respecta a las heparinas de bajo peso molecular, el tromboembolismo venoso y el tratamiento profiláctico son los motivos de prescripción más relevantes, similar a los hallazgos de otras series^{75 76 77}. La función renal es un determinante clave a la hora de evaluar los resultados adversos, al respecto algunos estudios han demostrado su independencia como por ejemplo en el estudio EXTRACT-TIMI 25 donde el aclaramiento de creatinina permaneció como un predictor independiente para muerte, accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, hemorragia mayor y menor⁷⁸. Finalmente la warfarina está indicada en el manejo del tromboembolismo venoso y la fibrilación auricular principalmente, similar a lo documentado en otros estudios^{79 80 81 82 83}. La fibrilación auricular es la arritmia

⁷² SQUIZZATO A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub3

⁷³ BHATT D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med . 2006;354:1706- 17

⁷⁴ ANAND SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. Journal of the American College of Cardiology 2005;46:1845-51

⁷⁵ FOX KA, Antman EM, Montalescot G et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the EXTRACT-TIMI 25 trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2249–2255

⁷⁶ COLLET JP, Montalescot G, Fine E et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 8–14.

⁷⁷ DAGER WE, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patients. Thrombosis Research 2014;133: 1023-28

⁷⁸ FOX KA, Op. Cit.

⁷⁹ ELLIOTT MJ, Zimmerman D, Holden RM: Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: A systematic review of bleeding rates. Am J Kidney Dis 50 : 433– 440, 2007

⁸⁰ SHAH M, Tsadok MA, Jackevicius C, Essebag V, Rahme E, Humphries KH, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in Patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. Circulation. 2014;129:1196-1203

⁸¹ LAMBERTS M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients

más frecuente en la población y es un factor independiente para un nuevo evento cerebrovascular; sin embargo también se ha demostrado que la warfarina acelera la calcificación vascular en pacientes con ERC, por lo tanto la incertidumbre sigue existiendo alrededor de los beneficios de ésta terapia en los pacientes en diálisis; estudios observacionales prospectivos encontraron resultados contradictorios^{84 85 86}.

Con relación a la presencia de eventos tromboticos, nuestros hallazgos muestran una tasa de 2.53 eventos /100 pacientes-año, con la utilización de heparinas de bajo peso molecular, siendo la menor tasa encontrada entre las diferentes terapias antitrombóticas, aun desconociendo el grado de adherencia al tratamiento. Tasas superiores fueron observadas por Chan et al, tal como 3.7 eventos/100 pacientes-año⁸⁷. Aunque, estudios como la serie de Pon et que han informado tasas de 0 eventos, lo cierto es que el seguimiento de esta población fue realizado únicamente durante los primeros treinta días de tratamiento⁸⁸. Estas diferencias entre tasas podrían explicarse básicamente por la definición misma del evento utilizada en cada estudio; en algunos estudios se evaluó únicamente el evento coronario agudo, otros incluyeron evento cerebrovascular,

following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*.2012;126(10):1185-93

⁸² LAMBERTS M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-9.

⁸³ CHAN IE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients. *JASN*. 2009; 20(4): 872-81

⁸⁴ SHAH M, Tsadok MA, Jackevicius C, Essebag V, Rahme E, Humphries KH, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in Patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196-1203

⁸⁵ WINKELMAYER WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662–68 63.

⁸⁶ WIZEMANN V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098–1106

⁸⁷ CHAN K, Thadhani R, Maddux F. No difference in bleeding risk between subcutaneous enoxaparin and heparin for thromboprophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney International*. 2013; 84, 555–61.

⁸⁸ PON TK, Dager W, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patient. *Thromb Res*. 2014;133(6):1023-8

otros los dos. En nuestra serie nosotros tomamos como definición de evento trombótico todos los eventos coronarios agudos, cerebrovasculares y trombosis venosa y arterial.

De igual modo, al evaluar la presencia de eventos trombóticos con el uso de ácido acetil salicílico, documentamos una tasa de 5.87 eventos /100 pacientes-año, como los reportados por el estudio de Guo et al como es 6 eventos/100 pacientes-año⁸⁹. Dentro del mismo contexto el estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study–DOPPS mostró resultados inferiores, tasas de 2.5 eventos/100 pacientes-año⁹⁰.

En nuestra serie encontramos que la terapia dual con ácido acetil salicílico más clopidogrel se asocia con un mayor riesgo de presentación de eventos trombóticos, con una tasa de 15.72 eventos por cada 100 paciente-año en riesgo, aunque, no se dispone de tasas globales para eventos trombóticos en la literatura, los desenlaces específicos encontrados en varios estudios muestran reportes similares. El estudio CREDO evaluó como desenlaces primarios: mortalidad, infarto de miocardio o ataque cerebrovascular, reportó una mayor presencia de eventos de forma proporcional al deterioro de función, clasificando como función renal normal, levemente disminuida o moderadamente disminuida, las tasas fueron 8, 12.4 y 15.9 eventos por 100 pacientes –año⁹¹. En el estudio CHARISMA se incluyeron pacientes con nefropatía diabética como factor de riesgo cardiovascular para ser aleatorizados a terapia antiplaquetaria dual o a terapia con ácido acetil salicílico, un análisis post hoc de este subgrupo, evidenció un incremento de la mortalidad general y de origen cardiovascular al

⁸⁹ GUO Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GY. Time trends of aspirin and warfarin use on stroke and bleeding events in Chinese patients with new-onset atrial fibrillation. CHEST 2015; 148(1): 62 – 72

⁹⁰ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. Kidney Int. [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

⁹¹ BEST P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. Am Heart J.2008; 155(4), 687-93

utilizar terapia antiplaquetaria dual en ausencia de patología cardiovascular asociada a la nefropatía; adicionalmente no se reportaron beneficios con el uso de la terapia dual en aquellos que si cursaban con patología cardiovascular⁹². Así también, respecto al tratamiento con warfarina encontramos una tasa de 8.4 eventos/100 pacientes-año, muy superior a lo reportado por el estudio de Winkelmayr et al quienes señalan una tasa de 7.7 eventos/100 pacientes año. Es importante señalar que este estudio solo incluyó los eventos ocurridos a partir del día treinta de tratamiento⁹³. El estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study–DOPPS mostró resultados inferiores, con tasas de 3.3 eventos/100 pacientes-año⁹⁴, tasas similares 3.12 eventos/100 pacientes-año fueron reportadas en la serie de Shah et al.⁹⁵.

Es muy importante señalar que la frecuencia de eventos trombóticos en población con ERC en diálisis sin tratamiento antitrombótica es de 2.1 eventos/100 pacientes-año⁹⁶.

En nuestro estudio a través del análisis exploratorio observamos una fuerte asociación entre el riesgo de evento trombótico y la edad, resaltando que ser menor de 60 años reduce el riesgo (OR 0.54; IC 95% 0.34 a 0.84; p 0.006), datos similares han sido observado en la literatura^{97 98 99}. Igualmente encontramos que

⁹² DASGUPTA A, Steinhubl SR, Bhatt DL. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized TO clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1359-63

⁹³ WINKELMAYER WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2662–68 63

⁹⁴ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

⁹⁵ SHAH M, Tsadok MA, Jackevicius C, Essebag V, Rahme E, Humphries KH, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in Patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.* 2014;129:1196-1203

⁹⁶ SOOD MM, Op. Cit.

⁹⁷ BEST P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. *Am Heart J.* 2008; 155(4), 687-93

las heparinas de bajo peso molecular tienen un efecto protector (OR 0.098; IC 95% 0.024 a 0.4; p=0.001), diferente es el caso con las demás terapias antitrombóticas como la terapia anti plaquetaria dual ASA más clopidogrel la cual se asocia con un incremento en el riesgo; estos hallazgos son similares a lo encontrado en el estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study–DOPPS donde reportan un Hazard Ratio de 1.79 (IC 95% 1.52 a 2.12)¹⁰⁰. Nuestra serie no encontró asociación para las variables: género, diabetes, hipertensión, albúmina y hemoglobina, con la presencia de eventos tromboticos, como si lo presentan algunas series ^{101 102 103}; caso contrario ocurre con las variables de: antecedente de fibrilación auricular, otras arritmias, enfermedad cerebrovascular o cardiopatía isquémica las cuales en nuestro estudio señalamos como factores de riesgo.

En el mismo sentido en nuestro estudio encontramos que poseer función renal residual definida como un volumen urinario mayor o igual a 200 ml atribuye un menor riesgo de presentar eventos hemorrágicos lo cual es acorde a lo reportado en la literatura.^{104 105 106 107 108}

⁹⁸ DASGUPTA A, Steinhubl SR, Bhatt DL. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized TO clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1359-63

⁹⁹ HUGHES M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Q J Med* 2007; 100:599–607

¹⁰⁰ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

¹⁰¹ BEST P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. *Am Heart J.* 2008; 155(4), 687-93

¹⁰² HUGHES M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Q J Med* 2007; 100:599–607

¹⁰³ GENOVESI S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation

¹⁰⁴ SOOD MM, Op. Cit.

¹⁰⁵ BEST P, Op. Cit.

¹⁰⁶ DASGUPTA A, Op. Cit.

¹⁰⁷ KING A, Atrial fibrillation: HAS-BLED—a new risk score to predict bleeding in patients with AF, *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8(2): 64.

Así también observamos que ser diabético reduce el riesgo de sangrado en un 52% ($p=0.009$); de igual manera tener un índice de comorbilidad de Charlson adaptado a ERC mayor a 3; se asocia con una reducción del riesgo del 65% ($p=0.044$), a manera de hipótesis nosotros planteamos que esta reducción del riesgo se debe a que puntualmente ésta población tienen un seguimiento más riguroso y frecuente por parte de todo el equipo interdisciplinario. Por el contrario observamos un incremento en el riesgo de sangrado cuando se utiliza terapia con warfarina y se tiene un diagnóstico de arritmia¹⁰⁹. En nuestra serie la modalidad de diálisis en el análisis crudo no mostró asociación con el riesgo de sangrado, pudiera ser que el tamaño de la muestra, la temporalidad de la terapia o la combinación de otras variables en modelos multivariados, sean necesarios para determinar alguna relación. Y como hasta ahora, los estudios publicados solo incluyen población en hemodiálisis, no lo podemos contrastar. La hipertensión arterial se asocia con una elevación del riesgo en otras series publicadas¹¹⁰, en nuestro estudio no se encontró ni para evento tromبótico o hemorrágico alguna relación estadísticamente significativa.

En relación a la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en nuestra serie observamos que los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular tienen tasas de sangrado de 5.06 eventos por cada 100 pacientes-año, siendo esta superior a los observado en otros estudios, como por ejemplo la serie de Kevin et al, quienes encontraron tasas de 3.7 eventos por cada 100 pacientes-año en riesgo¹¹¹, contrario ocurre con los hallazgos del estudio de Collet et al, quienes documentan una tasa de 10.2 eventos por cada 100 pacientes año en

¹⁰⁸ OLESEN JB, G.Y. Lip, A.L. Kamper, K. Hommel, L. Køber, D.A. Lane, et al., Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease, *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(7): 625–35

¹⁰⁹ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8.

¹¹⁰ GENOVESI S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation

¹¹¹ CHAN IE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients. *JASN.* 2009; 20(4): 872-81

riesgo¹¹². Es de anotar que hallazgos similares a nuestro estudio son reportados por Pon et al con 6.1 eventos por cada 100 pacientes año en riesgo¹¹³. Este hecho podría explicarse desde la definición de sangrado algunas series incluyen solo sangrados mayores, otras sangrados mayores y menores; en nuestro estudio nosotros incluimos los dos tipos de sangrado.

Del mismo modo, observamos que en la literatura actual existe una variabilidad importante en las tasas de sangrado reportadas para la población con ERC en diálisis en tratamiento con ASA como por ejemplo el estudio de Guo et al encontró tasas de 1 evento por cada 100 pacientes en riesgo¹¹⁴. El estudio DOPPS informa tasas de 6.3 eventos por cada 100 pacientes año riesgo¹¹⁵. Así también en el estudio de Ethier et al documentó tasas de 4.29 eventos por 100 pacientes año en riesgo¹¹⁶. En nuestro estudio nosotros reportamos menores tasas de sangrado de 2.75 eventos por 100 pacientes-año, en relación a los referentes anotados. Sumado a lo heterogénea de la definición de evento de sangrado, en su gran mayoría corresponde a series retrospectivas donde podríamos especular que parte de la variabilidad encontrada corresponda al sesgo presente por el sub registro de la información.

Respecto a la terapia dual ASA más clopidogrel, nosotros reportamos una tasa de sangrado de 3.49 episodios por cada 100 pacientes año, esta tasa es superior a la tasa reportada por la serie de Bharratt et al, de 1.7 eventos para sangrado

¹¹² COLLET JP, Montalescot G, Fine E et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 8–14

¹¹³ PON TK, Dager W, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patient. *Thromb Res*. 2014;133(6):1023-8

¹¹⁴ GUO Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GY. Time trends of aspirin and warfarin use on stroke and bleeding events in Chinese patients with new-onset atrial fibrillation. *CHEST* 2015; 148(1): 62 – 72

¹¹⁵ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int*. [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

¹¹⁶ ETHIER J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2007;50: 602–11

severo y 2.1 eventos para sangrado moderado¹¹⁷. Nuestra tasa sigue siendo mejor que la reportada en otras series como son Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study con tasas de 6.2 eventos y el estudio de Best P et al, con tasas de 9.8 eventos.^{118 119}

La terapia con warfarina es el tratamiento más frecuente utilizado en diferentes países del mundo como tratamiento para prevención de tromboembolismo en fibrilación auricular^{120 121 122}. Nosotros encontramos una tasa de 9.33 episodios hemorrágicos por cada 100 pacientes en riesgo, superior a lo observado en otras series como el estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, que reporta una tasa de 7.8 eventos/100 paciente año¹²³, es importante anotar que nosotros encontramos una tasa inferior a los hallazgos de otras series como el estudio de Genovesi et al, quienes informan una tasa de 17.6 eventos/100 pacientes-año¹²⁴ y lo encontrado por la serie Shah M et al, con una tasa de 10.88 eventos/100 pacientes año¹²⁵.

Nosotros podemos describir así como en otros estudios que el evento hemorrágico más frecuentemente observado es el sangrado gastrointestinal (61.8%); lo cual debe sugerir que en la fisiopatología de la ERC y la terapia

¹¹⁷ BHATT D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* . 2006;354:1706- 17

¹¹⁸ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int*. [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

¹¹⁹ BEST P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. *Am Heart J*. 2008; 155(4), 687-93

¹²⁰ SOOD MM, Op. Cit.

¹²¹ GENOVESI S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation.

¹²² KING A, Atrial fibrillation: HAS-BLED—a new risk score to predict bleeding in patients with AF, *Nat. Rev. Cardiol*. 2011; 8(2): 64.

¹²³ SOOD MM, Op. Cit.

¹²⁴ GENOVESI S, Op. Cit.

¹²⁵ SARAN R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1)(suppl 1):S1-S303.doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.017

dialítica, el esquema de protección gástrica, amerita reenfocarse o vigilarse más estrechamente¹²⁶. Es importante anotar que la tasa de sangrado para pacientes con ERC sin terapia antitrombótica es de 4.9 episodios por cada 100 pacientes año en riesgo¹²⁷, una tasa similar de 4.64 episodios por cada 100 pacientes año fue informada por el estudio de Shah et al.¹²⁸.

En términos generales la variabilidad observada en las tasas de complicaciones hemorrágicas puede explicarse desde la definición misma del evento; así como también los ajustes de dosis utilizados, esquemas de tratamiento y monitoria realizada a la adherencia del paciente.

En nuestra serie encontramos una tasa de mortalidad global de 13.4 incluye todas las causas; la cual es inferior a la reportada en la literatura para esta población¹²⁹; algunas series han descrito tasas de mortalidad para pacientes tratados con warfarina de 24 eventos por 100/pacientes-año, clopidogrel 16.5 eventos por 100/pacientes-año, ASA 17.4 eventos por 100/pacientes año y población sin medicación antitrombótica 13.2 eventos por 100/pacientes-año. Las principales causas de mortalidad encontradas en el presente estudio son las de tipo cardiovascular, similar a lo reportado en la literatura^{130 131}. A manera de hipótesis planteamos que estas excelentes tasas de mortalidad pueden relacionarse con tener buenos indicadores clínicos de diálisis los cuales muestran un alto cumplimiento de las mejores prácticas, así como también que

¹²⁶ SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8

¹²⁷ *Ibidem.*

¹²⁸ SARAN R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1)(suppl 1):S1-S303.doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.017

¹²⁹ SOOD MM. Op. Cit.

¹³⁰ *Ibidem.*

¹³¹ GUO Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GY. Time trends of aspirin and warfarin use on stroke and bleeding events in Chinese patients with new-onset atrial fibrillation. *CHEST* 2015; 148(1): 62 – 72

se está haciendo un seguimiento riguroso y ajuste individualizado de los diferentes esquemas de terapia antitrombótica.

Nuestro estudio tiene las debilidades inherentes al tipo de diseño retrospectivo, sumado a que no fue posible incluir la dosis prescrita, la monitoria realizada o adherencia a los diferentes tratamientos; así como también la variable de adecuado control de tensión arterial; esta última no se contempló durante el diseño. Una fortaleza muy importante de nuestro estudio es que incluye población en diálisis peritoneal la cual no se ha tenido en cuenta en otras series; además cada día son más los pacientes que escogen esta modalidad como su terapia dialítica¹³².

¹³² FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2014. [Internet]. [Consultado octubre 2014]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>

13. CRONOGRAMA

Tabla 18. Cronograma

	Actividades	Responsable	Duración en Meses												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Elaboración del Protocolo	Dr Cesar Doria	■	■	■										
2	Presentación al comité de investigación de la Universidad Industrial de Santander	Dr Cesar Doria				■									
3	Presentación al comité de ética de RTS-Baxter®	Dr Cesar Doria				■									
3	Extracción de información de las historias clínicas	Dr Cesar Doria					■	■	■	■					
4	Elaboración de la base de datos	Dr Cesar Doria								■	■				
5	Análisis de los datos	Dr Cesar Doria, Dra Claudia Figueroa y estadístico de la universidad											■	■	
6	Informe Final	Dr Cesar Doria Dra Claudia Figueroa												■	■
7	Elaboración de Artículo científico	Dr Cesar Doria Dra Claudia Figueroa													■

14. PRESUPUESTO

Tabla 19. Presupuesto

Rubros/Fuentes		Dedicación		Presupuesto
Personal	valor hora	horas/mes	No. Meses	requerido
Investigador Principal	60000	40	12	\$ 28.800.000
Asesor Metodológico	100000	8	12	\$ 9.600.000
Bioestadístico	50000	20	1	\$ 1.000.000
Total personal				\$ 39.400.000

Papelería	valor individual	cantidad	Presupuesto requerido
Esferos	800	3	\$ 2.400
Impresiones	300	300	\$ 90.000
Fotocopias	70	800	\$ 56.000
Memoria USB	50000	1	\$ 50.000
CD	2000	5	\$ 10.000
Folders	20000	4	\$ 80.000
Total Papelería			\$ 288.400

Descripción y justificación de los viajes
No aplica

Descripción de los equipos y Software	Justificación	Presupuesto requerido
Spss 18®	Análisis estadístico	\$ 2.000.000
Total Software		\$ 2.000.000

Presupuesto General

Rubros	Presupuesto requerido
Materiales y suministros	\$ 288.400
Equipos y software	\$ 2.000.000
Personal	\$ 39.400.000
Total	\$ 41.688.400

15. RESULTADOS ESPERADOS Y APORTES

1. Obtención de datos de nuestra población, tanto demográficos como clínicos, que aportan tanto a nivel epidemiológico en general, como clínico en particular, y darán herramientas para futuras investigaciones.
2. Caracterizar la población con enfermedad renal crónica que recibe antitrombóticos, contribuirá a orientar al clínico sobre la mejor decisión de prescribir o no.
3. Contribuir con datos al sistema de salud, para que puedan disminuir eventos adversos derivados del uso o no de medicación antitrombótica en esta población.
4. Generación y contribución de investigación descriptiva en Colombia, para publicación de artículos de interés científico y divulgación a la comunidad médica.

16. CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, tienen un mayor riesgo para presentar episodios de tipo hemorrágico y trombótico al ser comparada con la población general.

La terapia antitrombótica es ampliamente utilizada en los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis.

Dada la alta heterogeneidad en la elaboración y los resultados de los estudios de terapia antitrombótica para la población con enfermedad renal crónica, es evidente la necesidad de realizar estudios prospectivos que evalúen con rigor los esquemas de tratamiento antitrombótico, la dosis ideal o el ajuste de las dosis, el perfil de seguridad, al igual que las estrategias de monitoreo de estos fármacos.

La experiencia con el uso de terapias antitrombóticas, proporciona conocimiento útil a la hora de equilibrar los riesgos de hemorragia y trombosis en la población con enfermedad renal crónica. Adicionalmente, orienta a los clínicos sobre las limitaciones de uso de las diferentes terapias de acuerdo a las características de cada paciente.

Las heparinas de bajo peso molecular pueden considerarse como una buena alternativa antitrombótica en la población con enfermedad renal crónica en terapia dialítica, sin embargo, se necesitan estudios que determinen el perfil de seguridad de estos fármacos, la dosis óptima para evitar complicaciones, al igual que las estrategias de monitoreo antes de poder ser recomendada de manera rutinaria en esta población.

REFERENCIAS

1. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske B L, Wheeler DC, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3, 5-14
2. Cusumano AM, González Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3(2):594–600.
3. FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2014. [Internet]. [Consultado octubre 2014]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(10):3816–22.
4. Butenas S. Evaluation of the Initiation Phase of Blood Coagulation Using Ultrasensitive Assays for Serine Proteases. *J. Biol. Chem.* 1997;272(34):21527–33.
5. Sood MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8.
6. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D a, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* . 2010;137(2):263–72. 8.
7. Sac CA, Chertcoff DJ, Francesca S De, Álvarez JA. Consenso de enfermedad tromboembólica. *Rev. Argent. Cardiol.* 2009;77(5):411–28.

8. Pickett F, Gurenlian JR. A review of anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Dent. Hyg.* 2009;7(2):151–2. 10.
9. Genovesi S, Santoro A. Warfarin and stroke outcomes in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(10):2090–2.
10. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane D a, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(7):625–35.
11. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(11):2662–8. 13.
12. Krüger T, Floege J. Coumarin use in dialysis patients with atrial fibrillation--more harm than benefit? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(11):3284–5.
13. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S–84S.
14. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(9):938–49.
15. Furie B. Pathogenesis of thrombosis. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009:255–8. 17.
16. Guyton & Hall. *Tratado de Fisiología Médica.* In: Elsevier, editor. 12th ed. España; 2011:509–21.
17. Perez F BR. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev. Española Cardiol. Supl.* 2007;60(12):1217–9.
18. Majluf-cruz A. Fisiopatología de la trombosis. *Gac Med Mex.* 2007;143:11–4.
19. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D a, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using

- a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* . 2010;137(2):263–72.
20. Gage BF, Waterman a D, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864–70.
 21. Gallego P, Herna D, Jover E, Rolda V, Vicente V, Lip GYH. Valor predictivo de la escala CHA 2 DS 2 -VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. 2013;65(7):627–33.
 22. Yurgaky J. Warfarina : uso contemporáneo. *Rev Fac Med*. 2009;17(49):107–15.
 23. Evan L, Chuan Chuan W E al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1997;338(4):251–7.
 24. Alexandru N, Valentin C E al. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy, low ejection fraction, and sinus rhythm: Back to the drawing board. *Cardiovasc. Ther*. 2013;31(5):298–302.
 25. Rewiuk K, Franczuk P, Grodzicki T. New antithrombotic drugs: fondaparinux, idraparinux, ximelagatran. *Przegląd Lek*. 2005;62(8):799–803.
 26. Gabriel Á, Ruiz V, Nydia A, López R, Medina E. Nuevos anticoagulantes : dabigatrán , rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex*. 2012;148:257–64.
 27. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev. Española Cardiol. Supl*. 2013;13(C):33–41.
 28. Trialists'Collaboration, Antithrombotic. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient. Antithrombotic Trialists'Collaboration. *BMJ*. 2002;324: 71–86.
 29. Capodanno D, Angiolillo D. Antithrombotic Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2012;125: 2649-61
 30. Best P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. *Am Heart J*. 2008; 155(4), 687-93.

31. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized TO clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1359-63.
32. Clase CM, Holden RM, Sood MM, Rigatto C, Moist LM, Thomson BK a, et al. Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(10):3719–24.
33. Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N FJ. Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):534–41.
34. Hörl WH. Coumarin use in dialysis patients with atrial [corrected] fibrillation: yes, after individual risk stratification. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(11):3285–7.
35. Praejauser C, Grandjean R, Steiger J, Mayr M. Cohort study on the quality of oral anticoagulation therapy in chronic haemodialysis patients treated with phenprocoumon. *Swiss Med. Wkly.* 2013;143:w13730.
36. Sood MM, Rigatto C, Bueti J, Lang C, Miller L, Ponnampalam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(10):3162–7
37. Thomson BK a, MacRae JM, Barnieh L, Zhang J, MacKay E, Manning M a, et al. Evaluation of an electronic warfarin nomogram for anticoagulation of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2011;12(1):46.
38. Dager WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney.* 2010;17(5):420-27
39. Dager W, Tsu L, Pon TK. Considerations for system anticoagulation on ESR. *Semin Dial.* 2015;28(4):354-62.
40. Washam JB, Adams GL. Risks and Benefits of Antiplatelet Therapy in Uremic Patients. *Advances in Chronic Kidney.* 2008;15(4): 370-77.

41. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3270-77.
42. Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, Freedman BI, Tonelli M, Emoto M, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):84-94.
43. Ok ES, Asci G, Toz H, Ritz E, Kircelli F, Sever MS, et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014;82(3):173-80.
44. Castledine C, Davenport A, Dawnay A, Farrington K, Fogarty D, Kumwenda M, et al. 17th Annual Report of the Renal Association. UK Renal Registry 2014. Disponible en: <https://www.renalreg.org> consultado: [8 de octubre de 2015].
45. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015. Disponible:<http://www.era-edta-reg.org>. Consultado[8 de octubre de 2015].
46. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1)(suppl 1):S1-S303.doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.017.
47. Dad T, Tighiouart H, Joseph A, Bostom A, Carpenter M, Hunsicker L, et al. Aspirin use and incident cardiovascular disease, kidney failure, and death in stable kidney transplant recipients: A post hoc analysis of the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.019>
48. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007;50: 602–11

49. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub3.
50. Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* . 2006;354:1706- 17
51. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, *et al.* Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:1845-51
52. Fox KA, Antman EM, Montalescot G et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2249–2255
53. Collet JP, Montalescot G, Fine E et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 8–14.
54. Dager WE, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patients. *Thrombosis Research* 2014;133: 1023-28.
55. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM: Warfarin
56. anticoagulation in hemodialysis patients: A systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 50 : 433– 440, 2007
57. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*.2012;126(10):1185-93
58. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation

- patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):981-9.
59. Chan IE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients. *JASN.* 2009; 20(4): 872-81
60. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2662–68 63.
61. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–1106.
62. Chan K, Thadhani R, Maddux F. No difference in bleeding risk between subcutaneous enoxaparin and heparin for thromboprophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney International.* 2013; 84, 555–61.
63. Pon TK, Dager W, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patient. *Thromb Res.* 2014;133(6):1023-8 .
64. Guo Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GY. Time trends of aspirin and warfarin use on stroke and bleeding events in Chinese patients with new-onset atrial fibrillation. *CHEST* 2015; 148(1): 62 – 72.
65. Shah M, Tsadok MA, Jackevicius C, Essebag V, Rahme E, Humphries KH, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in Patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.* 2014;129:1196-1203;
66. Hughes M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Q J Med* 2007; 100:599–607.
67. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation.

68. King A, Atrial fibrillation: HAS-BLED—a new risk score to predict bleeding in patients with AF, *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8(2): 64.
69. Olesen JB, G.Y. Lip, A.L. Kamper, K. Hommel, L. Køber, D.A. Lane, et al., Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease, *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(7): 625–35.
70. Clark EG, Rodger MA, Ramsay RT, Knoll GA. Effectiveness of a computerized decision support system for anticoagulation management in hemodialysis patients: A before–after study. *Hemodialysis International* 2016; 00:00–00.

BIBLIOGRAFÍA

ALEXANDRU N, Valentin C E al. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy, low ejection fraction, and sinus rhythm: Back to the drawing board. *Cardiovasc. Ther.* 2013;31(5):298–302.

ANAND SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:1845-51

BEST P, Steinhubl S, Berger P. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the clopidogrel for the reduction of events during observation (CREDO) Trial. *Am Heart J.*2008; 155(4), 687-93.

BHATT D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, et al. clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* . 2006;354:1706- 17

BUTENAS S. Evaluation of the Initiation Phase of Blood Coagulation Using Ultrasensitive Assays for Serine Proteases. *J. Biol. Chem.* 1997;272(34):21527–33.

CAPODANNO D, Angiolillo D. Antithrombotic Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2012;125: 2649-61

CASTLEDINE C, Davenport A, Dawnay A, Farrington K, Fogarty D, Kumwenda M, et al. 17th Annual Report of the Renal Association. UK Renal Registry 2014. Disponible en: <https://www.renalreg.org> consultado: [8 de octubre de 2015].

CHAN IE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients. *JASN*. 2009; 20(4): 872-81

CHAN K, Thadhani R, Maddux F. No difference in bleeding risk between subcutaneous enoxaparin and heparin for thromboprophylaxis in end-stage renal disease. *Kidney International*. 2013; 84, 555–61.

CLASE CM, Holden RM, Sood MM, Rigatto C, Moist LM, Thomson BK a, et al. Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation? *Nephrol. Dial. Transplant* .2012;27(10):3719–24.

COLLET JP, Montalescot G, Fine E et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 8–14.

CUSUMANO AM, González Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008;3(2):594–600.

DAD T, Tighiouart H, Joseph A, Bostom A, Carpenter M, Hunsicker L, et al. Aspirin use and incident cardiovascular disease, kidney failure, and death in stable kidney transplant recipients: A post hoc analysis of the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.019>

DAGER W, Tsu L, Pon TK. Considerations for system anticoagulation on ESR. *Semin Dial*. 2015;28(4):354-62.

DAGER WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney*.2010;17(5):420-27

DAGER WE, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patients. *Thrombosis Research* 2014;133: 1023-28

DASGUPTA A, Steinhubl SR, Bhatt DL. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized TO clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1359-63

EKNOYAN G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske B L, Wheeler DC, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3, 5-14

ELLIOTT MJ, Zimmerman D, Holden RM: Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: A systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 50 : 433– 440, 2007

ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015. Disponible:<http://www.era-edta-reg.org>. Consultado[8 de octubre de 2015].

ETHIER J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2007;50: 602–11

FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia 2014. [Internet]. [Consultado octubre 2014]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>

FOX KA, Antman EM, Montalescot G et al. The impact of renal dysfunction on outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2249–2255

FURIE B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(9):938–49.

FURIE B. Pathogenesis of thrombosis. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009:255–8. 17.

GABRIEL Á, Ruiz V, Nydia A, López R, Medina E. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex.* 2012;148:257–64.

GAGE BF, Waterman a D, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864–70.

GALLEGO P, Herna D, Jover E, Rolda V, Vicente V, Lip GYH. Valor predictivo de la escala CHA 2 DS 2 -VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. 2013;65(7):627–33.

GENOVESI S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation

GOODKIN DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3270-77

GUO Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GY. Time trends of aspirin and warfarin use on stroke and bleeding events in Chinese patients with new-onset atrial fibrillation. *CHEST* 2015; 148(1): 62 – 72

GUYTON & Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. In: Elsevier, editor. 12th ed. España; 2011:509–21.

HILL CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, Freedman BI, Tonelli M, Emoto M, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(1):84-94

HOLBROOK A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S–84S.

HÖRL WH. Coumarin use in dialysis patients with atrial [corrected] fibrillation: yes, after individual risk stratification. *Nephrol. Dial. Transplant*.2009;24(11):3285–7.

HUGHES M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Q J Med* 2007; 100:599–607

KING A, Atrial fibrillation: HAS-BLED—a new risk score to predict bleeding in patients with AF, *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8(2): 64.

KRÜGER T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N FJ. Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):534–41

KRÜGER T, Floege J. Coumarin use in dialysis patients with atrial fibrillation--more harm than benefit? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(11):3284–5.

LAMBERTS M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):981-9.

LAMBERTS M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126(10):1185-93

LIP GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D a, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest .* 2010;137(2):263–72.

MAJLUF-cruz A. Fisiopatología de la trombosis. *Gac Med Mex.* 2007;143:11–4.

MATEO J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev. Española Cardiol. Supl.* 2013;13(C):33–41.

OK ES, Asci G, Toz H, Ritz E, Kircelli F, Sever MS, et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014;82(3):173-80

OLESEN JB, G.Y. Lip, A.L. Kamper, K. Hommel, L. Køber, D.A. Lane, et al., Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease, *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(7): 625–35

PÉREZ F BR. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev. Española Cardiol. Supl.* 2007;60(12):1217–9.

PICKETT F, Gurenlian JR. A review of anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Dent. Hyg.* 2009;7(2):151–2. 10.

PON TK, Dager W, Roberts AJ, White R. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patient. *Thromb Res.* 2014;133(6):1023-8

PRAEHAUSER C, Grandjean R, Steiger J, Mayr M. Cohort study on the quality of oral anticoagulation therapy in chronic haemodialysis patients treated with phenprocoumon. *Swiss Med. Wkly.* 2013;143:w13730

REWIUK K, Franczuk P, Grodzicki T. New antithrombotic drugs: fondaparinux, idraparinux, ximelagatran. *Przegląd Lek.* 2005;62(8):799–803.

RUIZ, Gabriel Á; LÓPEZ R, Nydia A, MEDINA E. Nuevos anticoagulantes : dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. *Gac Med Mex.* 2012;148:257–64.

SARAN R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg J, et al. US Renal Data System 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1)(suppl 1):S1-S303.doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.017

SHAH M, Tsadok MA, Jackevicius C, Essebag V, Rahme E, Humphries KH, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in Patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation.* 2014;129:1196-1203

SOOD MM, Larkina M, Thumma JR, Tentori F, Gillespie BW, Fukuhara S, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;84(3):600–8.

SOOD MM, Rigatto C, Bueti J, Lang C, Miller L, Ponnampalam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*2009;24(10):3162–7

SQUIZZATO A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub3

THOMSON BK a, MacRae JM, Barnieh L, Zhang J, MacKay E, Manning M a, et al. Evaluation of an electronic warfarin nomogram for anticoagulation of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.*2011;12(1):46

TRIALISTS'COLLABORATION, Antithrombotic. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial

infarction, and stroke in high risk patient. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ. 2002;324: 71–86.

WASHAM JB, Adams GL. Risks and Benefits of Antiplatelet Therapy in Uremic Patients. *Advances in Chronic Kidney*. 2008;15(4): 370-77

WINKELMAYER WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662–68 63.

WIZEMANN V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098–1106

YURGAKY J. Warfarina : uso contemporáneo. *Rev Fac Med*. 2009;17(49):107–15.

ZIMMERMAN D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012;27(10):3816–22.

ANEXOS

Anexo A. Carta de aprobación Comité de Ética RTS



RTS
Filial de Baxter International Inc.
Trans. 23 No. 97 – 73 piso 6
Edificio City Business
Bogotá D.C - Colombia

PEX 5893000
Línea 018000939595

Bogotá, 7 febrero de 2014

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION CON SERES HUMANOS RTS BAXTER

Acta N° 22

Título del protocolo: “Uso de agentes antitrombóticos en pacientes con ERC en diálisis en RTS® Colombia”.

Investigador Principal: Cesar Mauricio Doria Murcia estudiante de Especialización en Medicina Interna Universidad Industrial de Santander

Fecha de Evaluación: Enero 21 de 2014

Miembros que deliberaron: Andres Mantilla, Paula Prieto, Ricardo Sánchez y Jasmin Vesga

Conclusiones

- Tipo de estudio Cohorte Histórica
- Según Resolución Colombiana 8430 de 1993 se clasifica como **investigación sin riesgo.**
- No requiere consentimiento informado.
- La decisión del comité es: **Aprobado**, sin observaciones.


En constancia firma


Dr. ANDRES MANTILLA

Presidente Comité Ética de Investigación

Rts Baxter

Anexo B. Carta de aprobación Comité de Ética CEINCI

 **CEINCI**
COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

 Universidad
Industrial de
Santander

7083 *P11.02*

Bucaramanga, **13 AGO 2014**

DIA- 10734

Estudiante
CESAR MAURICIO DORIA MURCIA
Especialización en Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
Escuela de Medicina
Facultad de Salud
UIS Presente

Asunto: Aval Comité de Ética proyecto, "Características clínicas, demográficas, y frecuencia de eventos tromboticos, hemorrágicos y mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis que reciben tratamiento antitrombotico en RTS Colombia®"

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión realizada de 1 de agosto de 2014, según consta en el acta No. 19, evaluó los ajustes realizados al proyecto del asunto y al respecto conceptúa:

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI-UIS, el Comité acuerda por consenso AVALAR el documento en versión digital.

Se recomienda aplicar según corresponda a la investigación, la normatividad del Sistema de Gestión Integral de la Universidad, que está disponible en el enlace: <https://www.uis.edu.co/intranet/calidad/calidad.html>, especialmente lo relacionado con el Manual de Gestión Integrado.

Se solicita que se remita al correo del Comité, información de las siguientes circunstancias, cuando lleguen a ocurrir:

Yuly Bohicquet
13/08/2014
3:00pm

7083

Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo investigador.

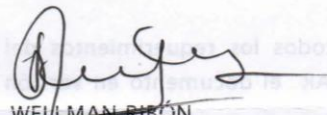
- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo.
- Reporte de cualquier eventualidad que usted considera deba conocer el CEINCI-UIS.
- Informe de avance, haciendo énfasis en los aspectos éticos y en los científico-técnicos que puedan afectar la debida ejecución de la investigación. Este informe debe enviarse a la mitad del desarrollo de la investigación según el cronograma de trabajo.
- Informe final.

Le informamos que el Comité programará acciones de seguimiento, las cuales le serán comunicadas en su debido momento.

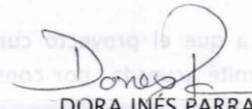
Le agradecemos dar respuesta a esta comunicación antes de 15 días calendario del recibo de la misma, mediante una carta en la que manifieste la aceptación a lo aquí enunciado.

En nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la investigación.

Atentamente,



WELLMAN RIBÓN
Presidente
CEINCI- UIS



DORA INÉS PARRA
Secretaria Técnica Científica
CEINCI- UIS

Copia: Dra. Claudia Figueroa Pineda, directora del trabajo de investigación, Dpto. de Medicina Interna.

Dra. Lina María Vera Cala, Directora de Investigación y Extensión de la Facultad de Salud

Archivo Comité de Ética- CEINCI-UIS

Omaira M

Anexo C. Formato de recolección de datos

Número Formulario:

CRF 001: CARACTERIZACION Y DESENLACES CLINICOS EN PACIENTES EN DIALISIS TRATADOS CON ANTITROMBOTICOS

Información socio- demográfica:

No. Identificación en el Estudio:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Nombre Clínica Renal:	<input type="text"/>
Fecha de nacimiento:	Día <input type="text"/> <input type="text"/> Mes <input type="text"/> <input type="text"/> Año <input type="text"/> <input type="text"/>		
Sexo:	1. Masculino <input type="checkbox"/>	2. Femenino <input type="checkbox"/>	
Raza:	1. Blanca <input type="checkbox"/>	2. Negra <input type="checkbox"/>	3. Mestizo <input type="checkbox"/> 4. Indígena <input type="checkbox"/> 5. Otra <input type="checkbox"/>
Escolaridad:	1. Sin estudio <input type="checkbox"/>	2. Primaria <input type="checkbox"/>	3. Secundaria <input type="checkbox"/> 4. Técnico <input type="checkbox"/> 5. Universitario <input type="checkbox"/> 6. Posgrado <input type="checkbox"/>
Nivel socioeconómico:	1. Uno <input type="checkbox"/>	2. Dos <input type="checkbox"/>	3. Tres <input type="checkbox"/> 4. Cuatro <input type="checkbox"/> 5. Cinco <input type="checkbox"/> 6. Seis <input type="checkbox"/>
Seguridad en salud:	1. Contributivo <input type="checkbox"/>	2. Subsidiado <input type="checkbox"/>	3. Vinculado <input type="checkbox"/> 4. Especial <input type="checkbox"/>

Información Clínica:

Modalidad de diálisis:	1. HD <input type="checkbox"/>	2. CAPD <input type="checkbox"/>	3. APD <input type="checkbox"/>	ingreso:	1. Programado <input type="checkbox"/>	2. Urgente <input type="checkbox"/>	3. Desconocido <input type="checkbox"/>
Acceso vascular:	1. FAV <input type="checkbox"/>	2. Catéter transitorio <input type="checkbox"/>	3. Catéter tunelizado <input type="checkbox"/>	4. Catéter peritoneal <input type="checkbox"/>			
Fecha de ingreso a terapia dialítica:	Día <input type="text"/> <input type="text"/> Mes <input type="text"/> <input type="text"/> Año <input type="text"/> <input type="text"/>						
Fecha de inicio de prescripción del medicamento:	Día <input type="text"/> <input type="text"/> Mes <input type="text"/> <input type="text"/> Año <input type="text"/> <input type="text"/>						
Fecha de fin de prescripción del medicamento:	Día <input type="text"/> <input type="text"/> Mes <input type="text"/> <input type="text"/> Año <input type="text"/> <input type="text"/>						
Tratamiento prescrito:	1. ASA <input type="checkbox"/>	2. ASA+Clopidogrel <input type="checkbox"/>	3. HBPM <input type="checkbox"/>	4. Warfarina <input type="checkbox"/>			
Motivo prescripción:	1. Riesgo cardiovascular <input type="checkbox"/>	2. Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/>	3. Otras cardiopatías <input type="checkbox"/>	4. EAP <input type="checkbox"/>	5. Enf.cerebrovascular <input type="checkbox"/>	6. Tromboembolismo venoso <input type="checkbox"/>	7. Sind. antifosfolípidos <input type="checkbox"/>
	8. Profilaxis <input type="checkbox"/>	9. Arritmia no específica <input type="checkbox"/>	10. Hipercoagulabilidad <input type="checkbox"/>	11. Trombosis intracavitaria <input type="checkbox"/>	12. Prótesis valvulares <input type="checkbox"/>	13. Fibrilación auricular <input type="checkbox"/>	14. Otras <input type="checkbox"/> 15. Dato no disponible <input type="checkbox"/>
Comorbilidades:	Hipertensión: 1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>	Diabetes: 1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>	Arritmias: 1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>				
Fibrilación auricular:	1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>	Cardiopatía isquémica:	1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>				
Enfermedad cerebrovascular:	1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>	Valvulopatía:	1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>				
EAP:	1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>	Enfermedad del colágeno:	1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>				
Causa de la ERC:	1. Hipertensión <input type="checkbox"/>	2. Diabetes <input type="checkbox"/>	3. Glomerulonefritis <input type="checkbox"/>	4. Obstructiva <input type="checkbox"/>	5. Riñon Poliquístico <input type="checkbox"/>	6. Otra <input type="checkbox"/>	7. Desconocida <input type="checkbox"/>
Índice de comorbilidad de Charlson Adaptado a ERC:	<input type="text"/> <input type="text"/>						
Causa fin del seguimiento:	1. Evento trombotico/hemorrágico <input type="checkbox"/>	2. Muerte <input type="checkbox"/>	3. Recupera función renal <input type="checkbox"/>	4. Trasplante <input type="checkbox"/>	5. Abandono/suspensión de terapia <input type="checkbox"/>	6. Cambio de asegurador/prestador <input type="checkbox"/>	7. Cierre del estudio <input type="checkbox"/>
Tipo de evento:	1. Hemorrágico <input type="checkbox"/>	2. Trombótico <input type="checkbox"/>	Fecha evento:	Día <input type="text"/> <input type="text"/> Mes <input type="text"/> <input type="text"/> Año <input type="text"/> <input type="text"/>			
Evento hemorrágico:	1.vías digestivas <input type="checkbox"/>	2.Genitourinaria <input type="checkbox"/>	3.No específica <input type="checkbox"/>	4.Intraabdominal <input type="checkbox"/>	5.Ocular <input type="checkbox"/>	6. SNC <input type="checkbox"/>	7.Vías respiratorias <input type="checkbox"/> 8. Otras <input type="checkbox"/>
Evento trombotico:	1.IAM <input type="checkbox"/>	2.Ataque cerebrovascular <input type="checkbox"/>	3.Trombosis venosa <input type="checkbox"/>	4. Trombosis arterial <input type="checkbox"/>			

Laboratorios clínicos:

Calcio	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	Hemoglobina Glicosilada	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> %
Fósforo	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	PTH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pmol/ml
Albúmina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dl	Volumen urinario	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml/24h
Hemoglobina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g/dl	ALAT	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ui/l
Kt/V	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	ASAT	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ui/l
INR	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

Información sobre Mortalidad:

Evento de Muerte: 1. Sí <input type="checkbox"/> 2. No <input type="checkbox"/>
Fecha de Muerte: Día <input type="text"/> <input type="text"/> Mes <input type="text"/> <input type="text"/> Año <input type="text"/> <input type="text"/>
Causa de la Muerte: 1. Cardiovascular <input type="checkbox"/> 2. Cerebrovascular <input type="checkbox"/> 3. Hemorrágica <input type="checkbox"/> 4. Infecciosa <input type="checkbox"/> 5. Metabólica <input type="checkbox"/> 6. Cáncer <input type="checkbox"/> 7. Respiratoria <input type="checkbox"/> 8. Otras <input type="checkbox"/>

Nombre Responsable: _____

Firma: _____

Fecha revisión: _____