

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.59769>**Enfermedad renal crónica y sangrado entre pacientes bajo profilaxis con heparinas de bajo peso molecular***Chronic kidney disease and bleeding in patients under low molecular weight heparin prophylaxis*

Recibido: 26/08/2016. Aceptado: 15/11/2016.

Carmelo José Espinosa-Almanza^{1,2} • Hernando Gaitán-Duarte¹¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Instituto de Investigaciones Clínicas - Bogotá D.C. - Colombia.² Hospital Universitario Clínica San Rafael - Departamento de Medicina Interna - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Carmelo José Espinosa-Almanza. Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio 471, oficina 205. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 15186. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: cjespinosaa@gmail.com

| Resumen |

Introducción. La seguridad del uso profiláctico de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con función renal alterada continúa no definida.

Objetivo. Establecer si la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) se asocia al desarrollo de sangrado bajo profilaxis con HBPM.

Materiales y métodos. Se construyó una cohorte de pacientes no quirúrgicos en profilaxis con HBPM sobre la cual se anidó un estudio de casos y controles. Fue posible obtener del seguimiento los casos de sangrado y se tomaron cuatro controles sobre la población a riesgo al tiempo de aparición de cada caso.

Resultados. De 716 pacientes en seguimiento, se presentaron 51 sangrados con una incidencia de 3 casos por 100 pacientes por día en tratamiento; el 39% de los casos fueron mayores y se tomaron 204 controles. El análisis multivariado no mostró relación entre sangrado y la anormalidad de la función renal por reducción de la TFG. Sin embargo, solo el 3.5% de pacientes tuvo una TFG<30ml/min. El Odds Ratio (OR) final ajustado fue 1.27 y el intervalo de confianza (IC) al 95% fue 0.60-2.68.

Conclusiones. No se encontró relación entre la reducción de la TFG leve a moderada y el desarrollo de sangrado bajo profilaxis con HBPM.

Palabras clave: Trombosis de la vena; Enoxaparina; Embolia pulmonar; Insuficiencia renal crónica (DeCS).

| Abstract |

Introduction: The safety of low molecular weight heparin (LMWH) prophylaxis in patients with impaired kidney function remains undefined.

Objective: To establish if the reduction of the glomerular filtration rate (GFR) is associated with the development of bleeding under LMWH prophylaxis.

Materials and methods: A cohort of non-surgical patients with LMWH prophylaxis was constructed in order to conduct a case-control study. Monitoring allowed to find bleeding cases, while four controls were chosen from the population at risk at the time of bleeding onset.

Results: Out of 716 monitored patients, 51 presented with bleeding, with an incidence of 3 cases per 100 patients per day of treatment; 39% of the cases presented with major bleeding and 204 controls were chosen. The multivariate analysis showed no relationship between bleeding and abnormal renal function due to GFR reduction. However, only 3.5% of patients had GFR <30ml/min. The final adjusted odds ratio (OR) was 1.27 and the 95% confidence interval (CI) was 0.60-2.68.

Conclusion: No correlation was found between the reduction of mild to moderate GFR and the development of bleeding under LMWH prophylaxis.

Keywords: Deep Venous Thrombosis; Enoxaparin; Pulmonary Embolism (MeSH).

Espinosa-Almanza CJ, Gaitán-Duarte H. Enfermedad renal crónica y sangrado entre pacientes bajo profilaxis con heparinas de bajo peso molecular. Rev. Fac. Med. 2017;65(4):627-31. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.59769>.

Espinosa-Almanza CJ, Gaitán-Duarte H. [Chronic kidney disease and bleeding among patients under prophylaxis with low molecular weight heparins]. Rev. Fac. Med. 2017;65(4):627-31. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.59769>.

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores y su principal secuela, el tromboembolismo pulmonar (TEP), corresponden a un continuo de la misma condición que en la actualidad se denomina tromboembolismo venoso (TEV) (1). Aunque en población general no es muy frecuente —con reportes de alrededor de 0.5 a 0.9 casos por cada 1 000 habitantes por año (2,3)—, sí es un gran problema de salud para la población de individuos hospitalizados donde la adición de factores de riesgo y el estado de inmovilidad son mucho mayores (4,5). En la actualidad, estas entidades se consideran potencialmente prevenibles y se cuenta con un número importante de intervenciones basadas en medicamentos que reducen el riesgo al desarrollo del evento en un promedio de 60%. Entre los fármacos más usados, se encuentran las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) que, por comodidad, disponibilidad y disminución progresiva de costos, han llegado a ser la medida universal en más del 85% de pacientes con indicación (6).

Estos medicamentos conllevan riesgos, entre los cuales se destaca el desarrollo de sangrado que incluso puede comprometer la vida y que se presenta en 1 de cada 350 pacientes tratados en ausencia de enfermedad renal con farmacocinética ideal (7). Sin embargo, existe la posibilidad de un mayor riesgo con nefropatía con reducción de la TFG y bioacumulación (8-10). Hasta la fecha, se ha logrado demostrar una mayor frecuencia de sangrado con reducciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) a dosis plenas de la HBPM, pero no hay suficiente evidencia a dosis profilácticas (1,9). Por ello, el objetivo de esta investigación es estimar si las reducciones de la TFG se relacionan con el desarrollo de sangrado bajo dosis profilácticas de la HBPM.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles prospectivo anidado en una cohorte (11-13) construida entre marzo de 2014 y febrero de 2015 en el Hospital Universitario Clínica San Rafael. Para el ingreso a la cohorte, los pacientes debían tener por lo menos 40 años —edad usada en los ensayos clínicos de profilaxis con HBPM—, estar hospitalizados por patología no quirúrgica y recibiendo profilaxis adecuada con HBPM. Entre los medicamentos, se contempló enoxaparina 40mg/día, dalteparina 5000 a 7 500U/día y tinzaparina 4 500U/día. Se consideraron como criterios de exclusión el estado de gestación, la presencia de sangrado al ingreso o en los siete días previos, el antecedente de síndrome hemorrágico hereditario, el uso de anticoagulación plena hasta 7 días previos, la administración de dosis inapropiadas de HBPM durante la profilaxis, el uso de profilaxis intercaladas con heparinas no fraccionadas (HNF) y aquellos pacientes cuya condición clínica no permitiera obtener la información. El estudio de investigación fue aprobado con anterioridad por el comité de ética e investigación de la institución en la que se realizó y cumplió con los criterios de la declaración de Helsinki (14).

Obtención de casos y controles

Se definió caso como el desarrollo de sangrado bajo profilaxis con HBPM y se incluyeron todos de forma consecutiva (11,12). También se definió control como cualquier paciente en profilaxis que, al momento de la aparición de un caso, no hubiese presentado sangrado. Para cada caso se tomaban cuatro individuos de la población en riesgo de forma aleatoria (13-15). Dado el tipo de muestreo y las características del diseño, los pacientes seleccionados como controles seguían en seguimiento y este solo terminaba en presencia de muerte,

egreso hospitalario o desarrollo de sangrado (16,17). El diagnóstico de sangrado se establecía de forma clínica por parte de los médicos tratantes y el uso de pruebas diagnósticas quedó a su albedrío. A su vez, el grupo de investigadores entrevistaba a los pacientes cada 48 horas para la búsqueda del desenlace; estos médicos no tenían información sobre la TFG de los pacientes en seguimiento. Los sangrados se denominaron mayores si fueron amenazantes para la vida o requirieron de procedimientos especiales para su tratamiento, como el uso de trasfusión sanguínea. El resto de casos se consideraron menores.

Medida de la exposición

La variable de exposición fue la TFG promedio durante la hospitalización hasta la selección como caso o control. Este valor se obtuvo a través de las medidas antropométricas y el uso de la fórmula CKD-EPI con nivel de creatinina (18). Se consideraron expuestos a los pacientes con $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$. Además, se incluyeron en esa categoría aquellos que presentaron valores entre 59 ml/min y 30 ml/min y aquellos con menos de 30 ml/min . Dentro de las variables de control, se obtuvieron para todos los casos y controles el género, la edad, el peso, el antecedente de neoplasia, el antecedente de diabetes mellitus, los laboratorios como nivel de hemoglobina, el conteo de plaquetas y, sobre los medicamentos administrados, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiplaquetarios e inhibidores de bomba de protones gástrica.

El análisis estadístico

Bajo un nivel de significancia de 0.05, un error beta de 0.2 y la presencia de exposición por anomalía de la función renal en el 25% de los controles con un OR objetivo de 2.5, el tamaño muestral mínimo se estimó en 50 casos y 200 controles, con el uso de las fórmulas de Kelsey y Fleiss (11,12). Los pacientes fueron divididos en casos y controles. Se describieron las variables sociodemográficas y clínicas relevantes para cada grupo. Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes y las cuantitativas en medias, medianas y desviaciones estándar (12,19). Las comparaciones para las variables cuantitativas se realizaron usando una prueba t-Student o un Wilcoxon Rank-Sum Test, dependiendo de la normalidad en la distribución. Las comparaciones para las variables cualitativas se llevaron a cabo con un test de chi cuadrado o una prueba exacta de Fisher, según los valores esperados en cada caso. El nivel de significancia se determinó a dos colas, con un valor $p < 0.05$. (11,12,19). El análisis multivariado se realizó a través de una regresión logística condicional, lo que permitió obtener el OR entre la exposición y el desenlace al ajustar la presencia de confusión (11,12,20,21); el nivel de significancia se precisó también en 0.05. El software estadístico usado fue STATA 12.0.

Resultados

Entre el 1 marzo de 2014 y el 8 de febrero de 2015 se evaluaron, de forma consecutiva, 2 652 pacientes adultos > 18 años de edad hospitalizados por patología no quirúrgica, entre los cuales 1 156 (43%) recibieron al menos un esquema de profilaxis antitrombótica a base de heparinas. De estos, 941 (81%) fueron tratados con HBPM y 215 (19%), con HNF. Entre aquellos en profilaxis con HBPM, 804 (85%) cumplieron los criterios de inclusión, por lo que fueron introducidos en su totalidad en la cohorte, pero luego 88 (10%) fueron excluidos (Figura 1). De los 716 pacientes constitutivos de la cohorte, se obtuvieron 51 eventos de sangrado (7.1%) para una densidad de incidencia de 3 casos por cada 100 pacientes por día en tratamiento (3%) y, sobre la población en riesgo sin el desenlace,

se obtuvieron 204 controles para el proceso de análisis. La mayoría de los sangrados (39%) fue amenazante para la vida y el tipo de

sangrado más frecuente fue el de origen gastrointestinal en el 32%; no se presentaron sangrados en sistema nervioso central.

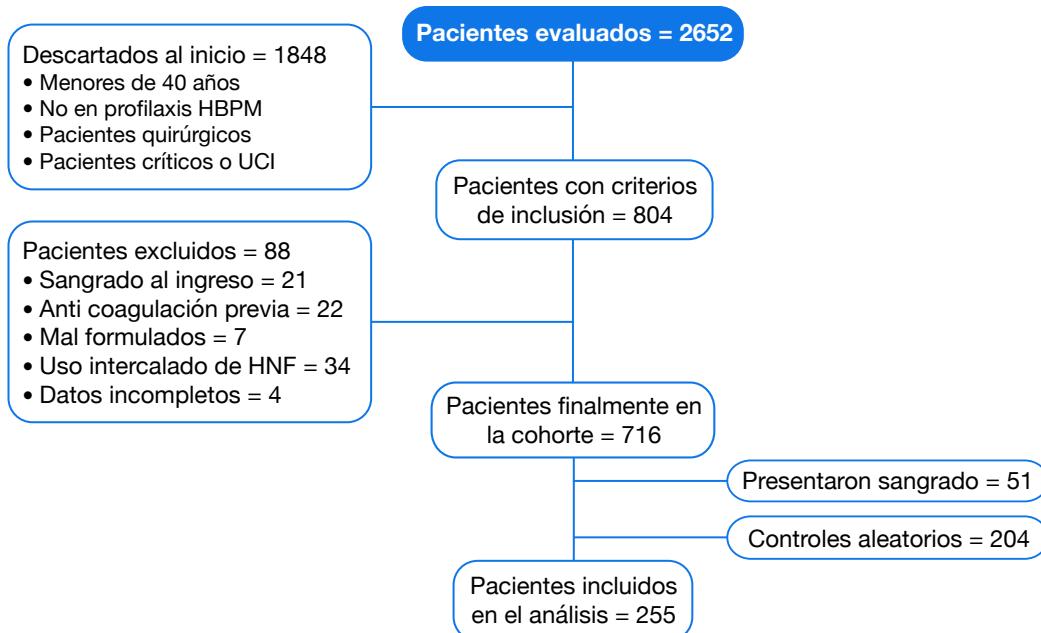


Figura 1. Construcción de la cohorte, obtención de casos y controles.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; UCI: unidad de cuidados intensivos; HNF: heparina no fraccionada.

Fuente: Elaboración propia con base en los datos obtenidos durante el estudio.

La edad media de los casos fue 70.5 años con desviación estándar (σ) de +/-14.4, en comparación con 71.5 años con σ +/-14.0 entre los controles. El 62% de los casos fueron de género femenino y el 59%, en los controles. Los casos recibieron en promedio 6.9 dosis de HBPM frente a 6.5 dosis entre los controles; el resto de características clínicas pueden verse en la Tabla 1. En general, al inicio los grupos fueron comparables. Sin embargo, se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la hospitalización respecto a la proporción de pacientes que recibieron AINES (33%) en los casos y en controles (17%) ($p=0.010$); el desarrollo de trombocitopenia tuvo un 25.4% en los casos frente a un 12.7% en los controles ($p=0.024$), y hubo uso de inhibidor de bomba de protones gástrica en el 72.5% de casos, comparado con el 82.8% de controles ($p=0.095$). El análisis crudo sobre la relación entre la anormalidad de la función renal y el desarrollo de sangrado no mostró asociación alguna. El OR no ajustado fue 1.21 y el IC95%: 0.59-2.47, el cual tampoco se modificó para el análisis multivariado con un OR ajustado de 1.27 e IC95%: 0.60-2.68.

Discusión

Los resultados de la presente investigación no soportaron la asociación del desarrollo de sangrado con la presencia de anormalidad de la función renal bajo dosis profilácticas de HBPM. El OR para sangrado de cualquier tipo al ajustar por todas las variables de interés fue 1.27 y el IC95%: 0.60-2.6 con TFG <60ml/min. Se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de enfermedad renal severa (7.8%) entre los casos respecto al 2.4% de los controles ($p=0.059$). No obstante, la proporción total de individuos incluidos con TFG<30ml/min fue muy baja en el estudio (9/251=3.5%), lo que claramente redujo la capacidad para mostrar una diferencia en esta subpoblación.

Lo anterior es una evidencia más de la seguridad de estos medicamentos en presencia de reducciones leves a moderadas de

la TFG (TFG entre 30ml/min y 60ml/min) y refuerza los hallazgos de estudios en básicas que muestran mínima bioacumulación del medicamento en ausencia de enfermedad renal severa (22). Esta información es muy útil para los clínicos, puesto que es probable que otras comorbilidades sean los principales factores de riesgo hacia el desarrollo de sangrado y no la enfermedad renal crónica. Entre estos, la asociación fue mucho más clara en presencia de trombocitopenia y el antecedente de ulcerा gástrica activa (29-31).

Si se observan esfuerzos previos por demostrar la asociación, surgen muy pocos resultados: una revisión sistemática de la literatura en el 2006 no encontró estudios para hacer una recomendación en el tema (9) y solo hasta el 2012, una investigación de cohorte retrospectivo sobre el impacto de una intervención para reducir el uso de HBPM en pacientes con TFG menores 30ml/min mostró asociación al desarrollo de sangrado con un OR: 3.2 y un IC95%: 1.40-7.34 (32). Sin embargo, al detallar un poco la investigación, es evidente que se presentaron desbalances en los grupos, los cuales no fueron manejados de modo adecuado al momento del análisis, puesto que solo se realizó ajuste por el conteo plaquetario. Lo anterior resalta la importancia del presente estudio, dado que es una de las primeras montadas sobre una cohorte prospectiva cuyo objetivo primario fue buscar la asociación. Además, el diseño usado de casos y controles anidado permitió garantizar muchos elementos de calidad, entre los cuales se resaltaron la recolección de casos incidentes y el hecho de que la medida de la exposición se hiciera antes del desarrollo del desenlace.

La presente investigación tiene limitaciones: los resultados no son extrapolables a población con reducción severa de la TFG, dada la baja proporción de pacientes incluidos con esta anormalidad (3.5%). Tampoco se tomaron niveles antifactor Xa en los pacientes con el fin de mirar la relación entre bioacumulación, reducción de la TFG y el desarrollo de sangrado (32). Por todo lo anterior, se puede decir que hace falta investigar más sobre el tema, en especial para pacientes con reducción severa de su TFG. Es probable que se requiera un ensayo clínico aleatorio a futuro

con la inclusión de pacientes con anormalidad de la función renal, el cual permita definir mejor la efectividad y seguridad de la profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa en esta subpoblación.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas y socio demográficas entre casos y controles.

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

TFG: tasa de filtración glomerular; ERC: enfermedad renal crónica; AINES: anti inflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidor de la bomba de protones; HBPM: heparina de bajo peso molecular; p<0.05.

Fuente: Elaboración propia.

Conclusión

No se encontró relación entre la reducción de la TFG leve a moderada 30ml/min a 60ml/min y el desarrollo de sangrado bajo profilaxis con HBPM.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Trabajo realizado en el marco de la Convocatoria del programa nacional de proyectos para el fortalecimiento de la investigación, la creación y la innovación en posgrados de la Universidad Nacional de Colombia 2013-2015.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario Clínica San Rafael.

Referencias

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e419S-96S. <http://doi.org/cbpk>.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25. <http://doi.org/bb58mc>.
- Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(1):1-5. <http://doi.org/dk58vs>.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-7. <http://doi.org/fbw5gz>.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):221-30. <http://doi.org/fmrrwt>.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):e24S-43S. <http://doi.org/cbpm>.
- Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1476-86. <http://doi.org/c88kgj>.
- Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5(CD003747). <http://doi.org/cbpn>.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;(9):673-84. <http://doi.org/cbpp>.
- Hill J, Treasure T, Guideline Development Group. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010;96(11):879-82. <http://doi.org/bhzxxv>.
- Kelsey JL, Whittemore S, Evans S, Thompson WD. Methods in Observational Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.
- Rothman KJ, Greenland TLL. Modern Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Ernster VL. Nested case-control studies. *Prev Med (Baltim)*. 1994;23(5):587-90. <http://doi.org/fbn67x>.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.^a Asamblea General de la AMM; 2013 [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://goo.gl/SSm0WS>.
- Essebag V, Genest J Jr, Suissa S, Pilote L. The nested case-control study in cardiology. *Am Heart J*. 2003;146(4):581-90. <http://doi.org/dhp5dr>.
- Langholz B, Clayton D. Sampling strategies in nested case-control studies. *Environ Health Perspect*. 1994;102(Suppl 8):47-51. <http://doi.org/bqcvxn>.
- Sutton-Tyrrell K. Assessing bias in case-control studies. Proper selection of cases and controls. *Stroke*. 1991;22(7):938-42. <http://doi.org/bwkmtq>.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
- Langholz B. Encyclopedia of Biostatistics. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2005.
- Kleinbaum DG, Klein M. Logistic Regression: A Self-Learning Text. 3rd ed. Springer; 2010.

21. Hamilton LC. Statistics with STATA 12. 8th ed. Cengage; 2013.
22. Mahe I, Gouin-Thibault I, Drouet L, Simoneau G, Di Castillo H, Si-guret V, et al. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: Influence of renal function on anti-Xa activity level. *Drugs Aging*. 2007;24(1):63-71. <http://doi.org/fjnh6p>.
23. Dahan R, Houbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis*. 1986;16(2):159-64. <http://doi.org/bf4mrf>.
24. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800. <http://doi.org/d9hwvp>.
25. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9. <http://doi.org/bpsrwr>.
26. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614-21. <http://doi.org/bmbrhv>.
27. Dennis RJ, Acevedo JR, Restrepo HF, Hernández JI, Rivas E, Sabogal JE. ¿Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? *Acta Médica Colomb*. 2009;34(1):11-6.
28. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Montreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: Findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. *Chest*. 2007;132(3):936-45. <http://doi.org/cv656r>.
29. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(3):415-28. <http://doi.org/f7t468>.
30. Thorat MA, Cuzick J. Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(1):5-18. <http://doi.org/f65r44>.
31. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5382-92. <http://doi.org/f7bfpf>.
32. Elsaid KA, Collins CM. Initiative to improve thromboprophylactic enoxaparin exposure in hospitalized patients with renal impairment. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(5):390-6. <http://doi.org/f3zm6k>.