Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Ciencias Matemáticas
Unidad de Posgrado

Asociación entre Trombosis Venosa Profunda y Cáncer. Estudio Tipo Casos y Controles

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Bioestadística

AUTOR

Rosa Regina TORRES RODRIGUEZ

ASESOR

Mg. Ysela Dominga AGÜERO PALACIOS

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Torres, R. (2023). *Asociación entre Trombosis Venosa Profunda y Cáncer. Estudio Tipo Casos y Controles*. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Matemáticas, Unidad de Posgrado]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Modelo 1

Metadatos complementarios: autor / asesor

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Rosa Regina Torres Rodriguez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	25748666
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Mg. Ysela Dominga Agüero Palacios
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09059647
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-6067-1218
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Dra. Rosa Ysabel Adriazola Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06826398
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Mg. María Estela Ponce Aruneri
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10010612
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Dr. Ángel Deciderio Mendoza López
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	17824554
Datos de investigación	
Línea de investigación	Bioestadísticas

Grupo de investigación	-
Agencia de financiamiento	-
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2006 - 2016
URL de disciplinas OCDE	http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.03

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS
VICEDECANATO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
UNIDAD DE POSGRADO

ACTA DE SUSTENTACIÓN VIRTUAL DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN BIOESTADÍSTICA

Siendo las 18:00 horas del día viernes diez de marzo de dos mil veintitrés, en la sala virtual meet.google.com/xma-azzx-thr, el Jurado de Tesis conformado por los siguientes docentes:

Presidente	:	Dra. Rosa Ysabel Adriazola Cruz
Miembro	:	Mg. María Estela Ponce Aruneri
Miembro Externo	:	Dr. Ángel Deciderio Mendoza López
Asesora	:	Mg. Ysela Dominga Agüero Palacios

se reunieron para la sustentación de la tesis titulada: **«ASOCIACIÓN ENTRE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y CÁNCER. ESTUDIO TIPO CASOS Y CONTROLES»** presentada por la Señora Bachiller **Rosa Regina Torres Rodriguez**, para optar el Grado Académico de Magíster en Bioestadística.

Concluida la exposición, los miembros del Jurado de Tesis procedieron a formular sus preguntas que fueron absueltas por la graduanda; acto seguido se procedió a la evaluación correspondiente, según tabla adjunta, habiendo obtenido la Señora Bachiller **Rosa Regina Torres Rodriguez**, el calificativo de **BUENO (16)**.

Habiendo sido aprobada la sustentación de la Tesis, el Jurado Evaluador recomienda para que el Consejo de Facultad apruebe el otorgamiento del Grado Académico de **Magíster en Bioestadística** a la Señora Bachiller **Rosa Regina Torres Rodriguez**.

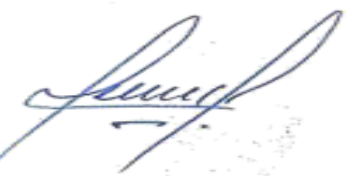
Siendo las 19:26 horas, se levantó la sesión, firmando para constancia la presente Acta:



Dra. Rosa Ysabel Adriazola Cruz
PRESIDENTE



Mg. María Estela Ponce Aruneri
MIEMBRO



Dr. Ángel Deciderio Mendoza López
MIEMBRO EXTERNO



Mg. Ysela Dominga Agüero Palacios
ASESORA

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS

VICEDECANATO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

UNIDAD DE POSGRADO

Informe de Evaluación de Originalidad

Vicedecano de Investigación y Posgrado: Dr. Eugenio Cabanillas Lapa

Operador: Mag. José Luis Acuña Guillermo

Tesis: "ASOCIACIÓN ENTRE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y CÁNCER. ESTUDIO TIPO CASOS Y CONTROLES"

Tesista: ROSA REGINA TORRES RODRIGUEZ

Recepción de documento: 30/01/2023

Aplicación del software: 30/01/2023

Software utilizado: Turnitin

Configuración del software:

- Excluir material bibliográfico
- Excluir material citado
- Excluir fuentes pequeñas N° palabras: 40
- Sin depósito

Resultado del análisis con el software: nueve por ciento (9%)

Fuentes de originales de las similitudes encontradas:

- Ver abajo

Documento cumple con criterios de originalidad.

- **El documento cumple los criterios de originalidad. <u>Sin observaciones</u>.**

Fecha del informe: 31/01/2023

UNMSM Firmado digitalmente por CABANILLAS LAPA Eugenio FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 31.01.2023 19:58:24 -05:00

Dr. Eugenio Cabanillas Lapa

VICEDECANO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ÍNDICE

1 CAPÍTULO I SITUACIÓN PROBLEMÁTICA 1

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 3

1.2 JUSTIFICACIÓN TEÓRICA 4

1.3 JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA 5

1.4 OBJETIVOS 5

1.4.1 Objetivo General 5

1.4.2 Objetivos Específicos 6

2 CAPITULO II MARCO TEÓRICO 7

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN 7

2.2 BASES TEÓRICAS 14

2.2.1 Etiología y Patogenia 14

2.2.2 Manifestaciones Clínicas 15

2.2.3 Diagnóstico y Tratamiento 16

2.3 MARCO CONCEPTUAL O GLOSARIOS 17

2.4 HIPÓTESIS Y VARIABLES DE INVESTIGACIÓN 19

2.5 CONCEPTOS EPIDEMIOLÓGICOS 19

2.5.1 Riesgo 19

2.5.2 Factor de Riesgo 20

2.5.3 Odds Ratio (OR) 21

2.6 DISEÑO DE ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES 22

2.7 ANALISIS UTILIZANDO EL MODELO DE REGRESION LOGISTICA . 25

2.7.1 Supuestos del Modelo 28

2.7.2 Coeficientes en el Modelo 29

2.7.3 Estimación de los Coeficientes del Modelo 32

2.7.4 Regresión Logística Condicional 33

3 CAPITULO III METODOLOGÍA 35

3.1 TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN 35

3.2 UNIDAD DE ANÁLISIS 35

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO 35

3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA 37

3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 40

3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 42

3.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS 42

3.8 ASPECTOS ÉTICOS 42

4 CAPITULO IV RES|ULTADOS Y DISCUSION 43

4.1 ANÁLISIS BIVARIADO 45

4.2 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL 51

4.3 DISCUSIÓN 54

5 CONCLUSIONES 57

6 LIMITACIONES 58

7 RECOMENDACIONES 58

8 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 59

9 ANEXOS..... 65

LISTA DE TABLAS

N° **TÍTULO** **PAGINA**

TABLA 1 *VALORES EN EL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CUANDO LA VARIABLE INDEPENDIENTE ES DICOTÓMICA* 31

TABLA 2 *EXPOSICIÓN AL FACTOR DE RIESGO* 37

TABLA 3 DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN EDAD DE LOS PACIENTES 45

TABLA 4 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES* 46

TABLA 5 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SEGÚN CÁNCER DE LOS PACIENTES.* 46

TABLA 6 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SEGÚN TIPO DE CÁNCER DE LOS PACIENTES* 47

TABLA 7 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SEGÚN CÁNCER METASTÁSICO.* 48

TABLA 8 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA SEGÚN DISLIPIDEMIA* 49

TABLA 9 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE LOS PACIENTES.*.....49

TABLA 10 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN DIABETES MELLITUS* 50

TABLA 11 *DISTRIBUCIÓN DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN TABAQUISMO*.....50

TABLA 12 *CLASIFICACIÓN DEL MODELO COMPLETO* 51

TABLA 13 *FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (REGRESIÓN LOGÍSTICA)*.....53

LISTA DE FIGURAS

N° **TÍTULO** **PAGINA**

FIGURA 1 FUNCIÓN LOGÍSTICA 29

FIGURA 2 EDADES DE LOS PACIENTES, SEGÚN PRESENCIA (CASOS) Y AUSENCIA (CONTROLES) DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA 44

FIGURA 3 *CURVA ROC* 52

FIGURA 4 *RESIDUALES ESTANDARIZADOS (ZRE 1)* 66

FIGURA 5 *RESIDUALES ESTUDIANTIZADOS (SER 1)* 67

FIGURA 6 *RESIDUALES DE DEVIANZA (DVE1)* 68

FIGURA 7 *DISPERSIÓN DE VALOR DE INFLUENCIA LEVERAGE* 69

FIGURA 8 *DISPERSIÓN DE DISTANCIA DE COOK (DI)* 70

FIGURA 9 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA CONSTANTE DEL MODELO* 71

FIGURA 10 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE EDAD DE MENOS O IGUAL A 40 AÑOS* 72

FIGURA 11 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE EDAD DE 41 A 60 AÑOS* 73

FIGURA 12 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE SEXO* 74

FIGURA 13 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE NEOPLASIA MALIGNA O CANCER* 75

FIGURA 14 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE METÁSTASIS* 76

FIGURA 15 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE DISLIPIDEMIA* 77

FIGURA 16 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE HIPERTENSIÓN ARTERIAL* 78

FIGURA 17 DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE DIABETES MELLITUS 79

FIGURA 18 *DISPERSIÓN DE DFBETA PARA LA VARIABLE TABAQUISMO* 80

RESUMEN

ASOCIACION ENTRE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y CANCER. ESTUDIO TIPO CASOS Y CONTROLES

Rosa Regina Torres Rodriguez

Asesora: Mg. Ysela Dominga Agüero Palacios

Grado obtenido: Magister en Bioestadística

Objetivos: Determinar si la presencia de cáncer es un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda (TVP) **Método:** Estudio analítico, con un diseño tipo casos y controles, con emparejamiento 1:2, de tal forma que se incluyeron 73 casos y 143 controles, siendo el total de la muestra de 216 sujetos correspondientes a la población de pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna, Dermatología y Traumatología, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre enero 2006 y diciembre de 2016. Para el análisis estadístico se utilizó el modelo de regresión logística condicional. **Resultados: La** edad promedio de los casos y de los controles fue de 64 años. El OR ajustado por edad y sexo para la variable Neoplasia Maligna (NM) fue 2,73 (IC (95%): 1,12 – 6,67); para metástasis, el OR ajustado fue 6,16 (IC (95%): 1,56 – 24,36); para el tabaquismo, el OR ajustado fue igual a 6,65 (IC (95%): 2,50 – 17,66). La edad, sexo, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, no mostraron una relación significativa con trombosis venosa profunda. Conclusiones: En este estudio se encontró evidencia estadística que la trombosis venosa profunda está

significativamente asociada con el cáncer metastásico, por lo que la hipótesis de investigación se confirma.

Palabras Clave: Trombosis venosa profunda, cáncer, metástasis, tipo de cáncer, tabaquismo.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN DEEP VEIN THROMBOSIS AND CANCER. CASE-CONTROL STUDY

Rosa Regina Torres Rodriguez

Adviser: Mg. Ysela Dominga Agüero Palacios

Degree: Magister in Biostatistics

Objectives: To determine if the presence of cancer is a risk factor for the development of Deep Vein Thrombosis (DVT) **Method:** Analytical study, with a case-control type design, with 1:2 pairing, in such a way that 73 cases were included and 143 controls, with a total sample of 216 subjects corresponding to the population of hospitalized patients in the Internal Medicine, Dermatology and Traumatology Services of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, between January 2006 and December 2016. For statistical analysis, used the conditional logistic regression model. **Results:** The mean age of the cases and controls was 64 years. Adjusted for age and sex for the Malignant Neoplasia (MN) variable was 2.73 (CI (95%): 1.12 – 6.67); for metastasis, the adjusted was 6.16 (CI (95%): 1.56 – 24.36); for smoking, the adjusted was equal to 6.65 (CI (95%): 2.50 – 17.66). Age, sex, dyslipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, did not show a significant relationship with deep vein thrombosis. Conclusions: In this study, statistical evidence was found that deep vein thrombosis is significantly associated with metastatic cancer, so the research hypothesis is confirmed.

Keywords: Deep vein thrombosis, cancer, metastasis, type of cancer, smoking.

1 CAPÍTULO I SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores es una enfermedad frecuente y es el origen, en la mayoría de casos, de embolia pulmonar. Esto se debe a la formación de un trombo que bloquea parcial o totalmente la circulación venosa profunda. Generalmente el trombo se inicia en las venas profundas de las piernas como la vena poplítea, tibial posterior, tibial anterior, peronea o pedia, a nivel de sus válvulas, pudiendo extenderse a las venas del muslo y pelvis o fragmentarse y generar émbolos que terminan en el árbol bronquial, ocasionando embolia pulmonar (Farreras & Rozman, 1997)

La TVP de las extremidades y la tromboembolia pulmonar (TEP) subsiguiente, en conjunto, se designan como enfermedad tromboembólica venosa (ETV). (Jameson et al. 2014)

La TVP de las extremidades superiores es una entidad menos frecuente y se asocia al uso de catéter venoso central (CVC) en un 60%, en un 30% se asocia a cáncer y en un 8% a estados de hipercoagulabilidad, pudiendo ser estos hereditarios o más frecuentemente adquiridos. También se han reportado casos asociados al consumo de cocaína, estimulación ovárica y en pacientes en estadio SIDA con infección diseminada por citomegalovirus. Es una patología que constituye una urgencia en pacientes oncológicos. (Singler et al. 2002)

Es difícil realizar estudios que valoren la incidencia de ETV (TVP de miembros inferiores, TEP o ambos) en pacientes oncológicos debido a los diferentes tipos de cáncer y los diferentes estadios de la enfermedad.

La interacción entre células tumorales y los mecanismos de coagulación y fibrinólisis, tiene una influencia importante en la evolución natural del cáncer; es por eso que la aparición de TVP sin causa aparente y en especial, si es recidivante, debe inducir al médico a pensar en la probable existencia de una enfermedad maligna. (Altman et al. 1997).

Si revisamos los aspectos epidemiológicos del cáncer a nivel mundial, vemos que éste constituye un problema de salud pública, tanto por su mortalidad como por la discapacidad que produce.

Según The Lancet Oncology Comision (2013), se estima que a nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de nuevos casos de cáncer por año y se provee que para el año 2030, esta cifra anual se incrementará a 21,3 millones de nuevos casos. Más del 60% del total de casos nuevos en el mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica, representando estas regiones el 70% de las muertes por cáncer en el mundo.

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (2014), para la población peruana, la incidencia de cáncer en hombres fue en primer lugar de próstata, seguida de estómago, colorrectal y pulmón; mientras en las mujeres, la incidencia fue en primer lugar cervicouterino, seguido de mama, estómago, colorrectal y pulmón. La mortalidad por cáncer correspondió, en hombres, en primer lugar a próstata (16,9%), luego estomago (14,7%), tráquea, bronquios y pulmones (10,5%), colorrectal (6,3%), hígado (6,2%); mientras que en mujeres, la mortalidad correspondió a cáncer de estómago (13,4%), cervicouterino (12,3%), mama (8,6%), tráquea, bronquios y pulmón (8,6%), colorrectal (7,3%). Fueron considerados como factores de

riesgo, el consumo de tabaco, de alcohol, inactividad física, obesidad, consumo doméstico de combustibles sólidos.

En nuestro país, de acuerdo a los registros de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud, durante el periodo 2006 – 2011, se reportaron un total de 109.914 casos de cánceres, siendo los más frecuentes, los de cérvix (14,9%), estomago (11,1%), mama (10,3%), piel (6,6%) y próstata (5,8%). Las defunciones estimadas para el 2011 fueron 30792, con una tasa ajustada de mortalidad de las defunciones por 100000 habitantes. (Ramos Muñoz & Venegas Ojeda, 2013).

Los médicos que trabajan en los servicios de Medicina Interna, son conscientes de esta realidad, ya que a diario ven incrementar el número de pacientes oncológicos hospitalizados, donde llegan para estudio, por aun no haberse diagnosticado la enfermedad o con la enfermedad en estadios avanzados.

1.1 Formulación del Problema

Problema principal:

¿Cuál es la relación entre el cáncer y la Trombosis Venosa Profunda?

Problemas específicos:

1. ¿Cuál es la relación entre el cáncer metastásico y la Trombosis Venosa Profunda?
2. ¿Cuál es la relación entre el tipo de cáncer y la Trombosis Venosa Profunda?

1.2 Justificación Teórica

En el servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se presentó el caso de un paciente portador de un tumor renal gigante con metástasis pulmonar, fue evaluado por el oncólogo quien sugirió nefrectomía, pero un día antes de entrar a sala de operaciones presentó Trombosis Venosa Profunda en miembro inferior derecho, que postergó la cirugía y de allí en adelante la evolución fue tórpida, a pesar de haberse colocado un filtro en vena cava inferior. El paciente fallece a los 7 días de esta complicación sin llegar a la cirugía tan ansiada por él.

El caso mencionado en el párrafo anterior, motivó revisar la bibliografía en busca de estudios donde se evidencie la asociación entre trombosis venosa y cáncer. Khorana et al. (2006) , mencionan que las complicaciones más frecuentes en pacientes oncológicos es el tromboembolismo venoso, lo que ocurre entre 4 y 20% de ellos y es una de las causas de muerte en pacientes con cáncer.

Por lo tanto, el tromboembolismo está asociado al incremento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con cáncer, lo que hace necesaria una anticoagulación profiláctica oportuna, pero debido a que los tumores malignos están muy bien vascularizados, el riesgo de sangrado es inherente a la anticoagulación, de ahí surge la duda si iniciar o no la anticoagulación como profilaxis primaria de eventos tromboembólicos.

Por lo tanto, la pertinencia de este estudio radica en poder determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de trombosis venosa profunda en pacientes oncológicos

que llegan a los servicios de hospitalización, considerando para ello variables que habitualmente son medidas en estos servicios, tales como dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, consumo de tabaco y así iniciar prontamente la anticoagulación profiláctica.

Ha sido factible realizar este estudio ya que la fuente de información es secundaria, en este caso, las historias clínicas, que fueron revisadas, manteniendo la confidencialidad de la información.

1.3 Justificación Práctica

La idea de realizar esta investigación surgió como consecuencia del aumento del número de pacientes portadores de cáncer, que son atendidos en los servicios de Medicina Interna de nuestro país, ya sea debido a alguna complicación por estar la enfermedad avanzada o a quienes se les diagnostica la enfermedad, siendo ellos los que tienen mayor riesgo de complicación de trombosis venosa profunda, por los motivos que se expondrán más adelante, y la necesidad de valorar el riesgo beneficio de la anticoagulación, es imprescindible.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Determinar si la presencia de cáncer es un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda.

1.4.2 Objetivos Específicos

1) Establecer si el cáncer metastásico es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda.
2) Establecer si el tipo de cáncer es un factor de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda.

2 CAPITULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

Factores que influyen en el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos, se pueden clasificar en:

1) Factores relacionados con el paciente:

Dentro de estos factores, Khorana et al. (2006), realizaron un estudio de cohortes retrospectivo entre pacientes oncológicos hospitalizados que se encontraban recibiendo quimioterapia, llegando a la conclusión que la edad de 65 años a más, la localización primaria del tumor maligno (tales como pulmón, gastrointestinal, ginecológico y cerebro) y las comorbilidades, que incluyeron infección, enfermedad pulmonar o renal y obesidad, demostraron ser factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso.

Chew et al. (2006) , determinaron que la raza también influye en el desarrollo de tromboembolismo venoso, es así que los pacientes isleños de la zona Asia-Pacífico, tienen menos riesgo que los caucásicos, considerando si son portadores de cáncer de próstata, mama, pulmón, colorrectal, pancreático, de estómago, o de linfoma no Hodgkin; esto tal vez se deba a la carga genética inherente a ese grupo de pacientes, tales como el factor V Leiden, de baja prevalencia entre los isleños de la zona Asia-Pacífico.

Para Kröger et al. (2006), la historia previa de trombosis venosa profunda resultó ser predictiva para el incremento del riesgo de eventos tromboembólicos ($p= 0,0275$).

Khorana et al.(2005), realizaron un estudio multicéntrico observacional prospectivo, mostrando que un recuento elevado de plaquetas antes de la quimioterapia se asocia significativamente con un aumento de la tasa de Trombo Embolia Venosa (p=0,005), a la vez que la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue de 3,98% para los pacientes con recuento plaquetario pre quimioterápico mayor o igual a 350.000, en comparación con el 1,25% para los pacientes con recuentos de plaquetas menor de 200.000 (p=0,0003).

Khorana et al. (2005), Blom et al. (2005), realizaron un estudio tipo casos y controles, llegando a la conclusión que las mutaciones protrombóticas hereditarias, tales como el factor V Leiden mutado condiciona a los pacientes con cáncer al desarrollo de trombosis venosa profunda, en comparación con individuos sin cáncer, OR ajustado 12,1 (IC(95%):1,6-88,1), similares resultados fueron calculados indirectamente para la mutación de la protrombina 2021A.

2) **Factores relacionados con el cáncer:**

Para Stein et al. (2006), la incidencia de trombosis venosa profunda se asocia al tipo de cáncer, siendo el más frecuente el carcinoma de páncreas, y la incidencia más baja se dio en pacientes con carcinoma de vejiga y carcinoma de labio, cavidad oral o faringe

Sallah et al. (2002), determinaron que las neoplasias avanzadas (p = 0,001), carcinoma renal (p = 0,005), pancreático (p = 0,001), gástrico (p = 0,014) y tumores cerebrales (p = 0,001) fueron variables independientes fuertemente asociadas con la ocurrencia de la trombosis venosa.

En el estudio de casos y controles que realizaron Blom et al. (2005), el riesgo de trombosis venosa fue más alto en los tres primeros meses después del diagnóstico de malignidad

(OR ajustado: 53,5 (IC (95%): 8,-334,3)) y los pacientes con metástasis a distancia tenían un riesgo más alto frente a los pacientes sin metástasis a distancias (OR ajustado, 19,8, IC(95%): 2,6-149,1); además los pacientes con malignidad hematológica tenían mayor riesgo de Trombosis Venosa ajustada por edad y sexo (OR ajustado: 28,0 (IC (95%):4,0-199,7), seguido por cáncer de pulmón y luego cáncer gastrointestinal.

En el estudio de cohortes que realizó Blom et al. (2006), los tumores de hueso, ovario, cerebro y páncreas, se asociaban con mayor incidencia al desarrollo de trombosis venosa que aquellos pacientes con metástasis a distancia, siendo el RR ajustado: fue de 1,9 (IC (95%): 1,6 - 2,3).

3) **Factores relacionados con el tratamiento:**

Agnelli et al. (2006), participo en el Proyecto @RISTOS , que fue un estudio observacional prospectivo en pacientes con cáncer que fueron sometidos a cirugía urológica, ginecológica o cirugía general (tórax o abdomen), encontrándose que la duración de la cirugía de más de 2 horas, incrementaba el riesgo de trombosis venosa profunda con un OR de 4,5 (IC (95%):1,1–19,0), al igual que la hospitalización prolongada (mayor de cuatro días) después de una cirugía, con OR:2,7 (IC(95%): 1,4–5,2).

Saphner et al. (1991), describió que mujeres pre menopáusicas que recibían quimioterapia junto con tamoxifeno tenían más riesgo de complicaciones venosas que aquellas que recibían solamente quimioterapia (2,8% vs 0,8%, p = 0,3); mientras que las pacientes post

menopaúsicas que recibían quimioterapia junto con tamoxifeno tenían más riesgo de complicaciones venosas que aquellas que recibían solo quimioterapia (8,0% vs 2,3%, p = 0,03).

Blom et al. (2006), concluyeron que aquellos pacientes que recibieron hormonoterapia, tenían mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa (RR ajust: 1,6 ((IC 95%): 1,3-2,1))

De los pacientes con mieloma múltiple que recibieron tratamiento con talidomida, se reportaron 585 sujetos que desarrollaron tromboembolismo venoso, de un total de 4862 sujetos, es decir, el 12%. A su vez, aquellos pacientes tratados con lenalidomida, de un total de 1474, en 110 se reportaron tromboembolismo venoso, lo que constituyó 8% (Bennet, 2006). En una revisión sistemática se determinó que los agentes estimulantes de la eritropoyesis tales como epoetina alfa y beta, y darbepoetina, aumentaban el riesgo de eventos tromboembólicos (RR: 1,67(IC 95%): 1,35-2,06) . (Bohlius, et al. 2006)

La hemoglobina menor a 10 g/dl, el uso de eritropoyetina, y el uso de factores de crecimiento celular en sitios de alto riesgo de cáncer se asociaron significativamente con eventos tromboembólicos venosos. (Khorana et al. 2005).

Pacientes con neoplasia maligna, que no se encontraban recibiendo quimioterapia (OR:4,05: (IC (95%):1,93-8,52)) y aquellos con neoplasia maligna en quimioterapia (OR:6,53; (IC(95%):2,11 - 20,23)) para el desarrollo de trombosis venosa profunda; para los portadores de catéter venoso central (OR:5,55 ; (IC (95%):1,57-19,58)) (Heit et al. 2000).

El tratamiento hospitalario resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda (p <0,0001). (Kröger et al. 2006).

Lee et al. (2006), determinaron que los riesgos de desarrollar trombosis relacionada con el catéter venoso central fueron: más de un intento de inserción, (OR: 5,5; (IC (95%):1,2 - 24,6)), cáncer de ovario (OR: 4,8;(IC (95%):1,5 - 15,1) e inserción previa de catéter venoso central (OR: 3,8;(IC (95%):1,4 - 10,4).

Debemos tener en consideración la posibilidad de que un paciente con cáncer, en algún momento de su evolución, pueda presentar como complicación enfermedad tromboembólica venosa y que a pesar de lo bien establecida que está la relación entre TVP y cáncer, no se puede precisar la incidencia de embolia pulmonar en la mayor parte de tumores. Lo más interesante de esta asociación radica, también, en que muchos pacientes que sufren de enfermedad tromboembólica pueden sufrir de enfermedad maligna oculta o no diagnosticada.

Blom et al. (2005), realizaron un estudio tipo casos y controles en los Países Bajos, entre 1 de marzo de 1999 y 31 de mayo del 2002, que incluyó 3220 pacientes entre 18 y 70 años que tuvieron un primer episodio de TVP en la pierna o embolia pulmonar y el grupo control estaba constituido por 2131 participantes. En este estudio se encontró que el riesgo de Trombosis Venosa se incrementaba en 7 veces entre pacientes con neoplasia maligna (OR: 6,7 (IC:(95%):5,2-8,6)) en comparación con personas sin NM. El OR ajustado por edad y sexo en pacientes con trombosis venosa y malignidad fue de 4,3 (IC (95%):3,3-5,6). Los pacientes con malignidad hematológica tienen mayor riesgo de Trombosis Venosa ajustada por edad y sexo

(OR ajustado 28,0 (IC (95%):4,0-199,7)), seguido por cáncer de pulmón y luego cáncer gastrointestinal. También se encontró que el riesgo de Trombosis Venosa fue mayor en los primeros meses después del diagnóstico de malignidad (OR ajustado:53,5 (IC(95%):8,6-334,3)). Pacientes con cáncer a distancia tenían mayor riesgo que aquellos sin metástasis a distancia (OR ajustado:19,8 (IC(95%):2,6-149,1). Pacientes oncológicos portadores de factor V Leiden mutado tenían 12 veces mayor riesgo de Trombosis Venosa en comparación con individuos sin cáncer con factor V Leiden (OR ajustado 12,1;(IC (95%):1,6-88,1).

Heit et al. (2000), realizaron en Minnesota, Estados Unidos, un estudio tipo casos y controles, con el objetivo de encontrar factores de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda, incluyeron 625 sujetos diagnosticados de TVP, primer episodio, durante el periodo comprendido entre el 1 enero 1976 y 31 de diciembre de 1990, los cuales conformaron los casos y 625 sujetos sin TVP, que constituyeron los controles. Los sujetos fueron pareados por sexo, edad, año de inclusión en el estudio y número de visitas médicas. Se realizó un análisis multivariado, encontrando como factores de riesgo, el haber sido sometidos a cirugía reciente, es decir, dentro de 90 días antes del evento, siendo el OR de 21,72 (IC (95%): 9,44 – 49,93); el haber sufrido algún trauma, llámese fractura mayor o severa, injuria de partes blandas, con OR de 12,69 (IC (95%):4,06-39,.66); en pacientes con neoplasia maligna, que no se encontraban recibiendo quimioterapia OR:4,05 (IC(95%):1,93-8,52) y aquellos con neoplasia maligna en quimioterapia, OR 6,53 (IC (95%):2,11-20,23)). En aquellos pacientes, portadores de catéter venoso central OR: 5,55 (IC (95%):1,57-19,58) y aquellos con trombosis venosa superficial

OR:4,32 (IC (95%):1,76-10,61); los pacientes con secuela neurológica como paresia de extremidades OR:3,04 (IC (95%):1,25-7,38).

Samama (2000), desarrolló en Siria un estudio multicéntrico entre octubre de 1990 y diciembre de 1991, con el objetivo de buscar factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda en pacientes ambulatorios. Se incluyeron 636 casos y 636 controles, los cuales fueron pareados por edad y sexo (±10 años), de la siguiente manera, inmediatamente después de la inclusión del caso, el primer paciente que llegaba a la consulta externa con influenza o síndrome rinofaringeal, era incluido como control. Los factores de riesgo fueron clasificados en "permanentes", tales como embolismo pulmonar, insuficiencia venosa, insuficiencia cardiaca congestiva, entre otros y "transitorios", tales como embarazo, traumatismo muscular, deterioro del estado general, inmovilización, viajes de larga distancia y enfermedades infecciosas. La población de estudio fue clasificada en dos: "población medica", que incluía a pacientes que no habían sido sometidos a cirugía de extremidades inferiores o que no portaban férula de yeso en dichas extremidades en los 3 meses previos a su ingreso al estudio y "población en general", es decir, cualquier paciente que acudía a la consulta externa. Al realizar el análisis se observó que, en la población médica, alguno de los factores permanentes fueron el tabaquismo, con OR: 0,66 (p=0,04), el cáncer evolutivo o antecedente de cáncer, con OR: 1,77 (p=0,054). En la población en general, los factores permanentes fueron cáncer evolutivo o antecedente de cáncer, OR: 2,33 (p=0,001) y los factores transitorios fueron el ser portadores de férula de yeso en extremidades inferiores (OR: 36,47 (p<0,001)), el haber sido sometidos a cirugía ortopédica (OR: 16,25 (p<0,001)) o cirugía general (OR: 9,46 (p<0,001)).

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Etiología y Patogenia

Armand Trousseau, médico francés, fue el primero que en 1865 propuso la posible asociación entre el cáncer y los fenómenos de hipercoagulabilidad, al observar a pacientes con cáncer en estado caquéctico, que presentaban Trombosis Venosa Profunda en las extremidades. En las autopsias realizadas a pacientes que en vida presentaron phlegmasia alba dolens en alguna extremidad, el hallazgo fue de tumor visceral, que no había dado manifestación clínica en vida. El concluía que si el estado caquéctico de un sujeto, que presentaba phlegmasia alba dolens, no se debía a tuberculosis o estado puerperal, era más probable que tuviera tumor canceroso en algún órgano**. (Trousseau, 1868).**

Fue Rudolf Virchow, médico y politólogo alemán, quien en su libro titulado Thrombosis and Emboli (1846-1856) definió los factores que favorecen la coagulación (triada de Virchow): Lesión endotelial, hipercoagulabilidad y estasis venoso. (Virchow, 1997)

La lesión endotelial de la pared vascular, puede ser ocasionada por invasión vascular directa de las células neoplásicas, ya que estas secretan factores que alteran la permeabilidad vascular y producen acumulación extravascular de fibrinógeno y otras proteínas coagulantes alrededor del tumor, produciéndose una interacción compleja entre el endotelio, plaquetas y células tumorales que conlleva a la formación del trombo.

La hipercoagulabilidad, se debe, por ejemplo, a los adenocarcinomas que secretan mucina y se relacionan con trombosis; el ácido siálico expresado por las células tumorales, puede causar activación no enzimática del factor X, por lo cual, los tumores de ovario, páncreas, pulmón y sistema gastrointestinal se relacionan con trombosis. Las sustancias pro coagulantes identificadas en células neoplásicas son, factores tisulares (encontradas en algunas leucemias y tumores sólidos como ovario, estómago y riñón), glicoproteínas que integran la membrana (pueden activar el mecanismo extrínseco de la cascada de coagulación a través de interacción con el factor VII y factor X). En pacientes con cáncer, las células endoteliales pueden ser activadas por citosinas, tales como factor de necrosis tumoral o interleucina 1, lo que conlleva a la formación de trombo.

La estasis venosa se desarrolla por inmovilidad del paciente, por encontrarse debilitado, por haber sido sometido a cirugía o por compresión vascular extrínseca de masa tumoral. La estasis venosa produce hipoxia en las células endoteliales lo que induce la formación de trombos **(Singler et al. 2002).**

Por lo expuesto se puede deducir que el riesgo de Trombosis Venosa Profunda es mayor en pacientes portadores de neoplasia maligna en comparación con aquellos que no la padecen.

2.2.2 Manifestaciones Clínicas

El dolor, la tumefacción y la impotencia funcional, están presentes en la trombosis venosa profunda, dependiendo la sintomatología, del grado de oclusión de la vena (total o parcial), de la presencia de venas colaterales, de la localización del trombo (la trombosis de la

vena femoral produce edema de toda la extremidad inferior, desde la raíz, mientras que la trombosis de la vena tibial posterior solo produce escaso edema del tercio inferior de la pierna) y la condición clínica del paciente (es más limitante la enfermedad en pacientes con cáncer o insuficiencia cardiaco congestiva o con otra comorbilidad asociada). Se debe recordar que la mitad de los pacientes no presentan ninguna sintomatología y en otros, el primer y único síntoma es un episodio de embolia pulmonar.

El examen físico para el diagnóstico de trombosis presenta una sensibilidad y especificidad que raramente supera el 50% por lo que se tiene que recurrir a exámenes auxiliares tales como Dímero D, eco doppler venoso, flebografía **(Farreras & Rozman, 1997) (Jameson et al.2014) (Singler et al. 2002) (Altman et al. 1997).**

2.2.3 Diagnóstico y Tratamiento

El diagnóstico de TVP se basa en los antecedentes del paciente, síntomas, signos encontrados al examen físico y los exámenes auxiliares.

La escala de Wells es de utilidad para determinar el riesgo de desarrollar TVP. Esta escala incluye: neoplasia activa, parálisis, paresia o reciente inmovilización con yeso de extremidad inferior, estancia en cama reciente por más de 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas, molestias a lo largo del trayecto del sistema venoso profundo, edema de toda la pierna, aumento del perímetro de la pantorrilla de más de 3 cm respecto a la pierna contralateral, edema con fóvea mayor en la pierna sintomática, venas colaterales superficiales (no varicosas), otro diagnóstico alternativo tanto o más probable que la TVP. **(Wells et al. 2003)**

.

Los criterios de Wells en combinación con el D-dímero proveen un diagnóstico certero de tromboembolismo venoso, que es comparable con los resultados de las imágenes radiológicas; el problema radica en que los estudios realizados al respecto, poseen pocos sujetos con cáncer, por lo que no está definida la efectividad y seguridad de su utilidad en pacientes oncológicos **(Kearon et al. 2006) .**

Para conocer las estrategias de prevención de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer, se reviso la Guía Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cáncer Network (NCCN) del 2015, donde consideran que para pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, se debe anticoagular de manera profiláctica con heparinas de bajo peso molecular, tales como Dalteparina o Enoxaparina, como segunda elección se considera Fondaparinux, heparina no fraccionada, aspirina y warfarina, considerando el índice de masa corporal, ya que el peso corporal tiene un impacto significativo en la depuración de creatinina, de ahí que las dosis varían en pacientes obesos. **(Streiff et al. 2015)**

2.3 Marco Conceptual o Glosarios

1) ***Cáncer o Neoplasia Maligna (NM):*** Conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas (cancerosas), con rasgos típicos de comportamiento y crecimiento descontrolado. La mayoría de los cánceres forman tumores, pero algunos no, como la leucemia. El término Neoplasia Maligna se aplica

generalmente a los tumores sólidos, pues neoplasia significa tejido formado nuevo. **(Jameson et al. 2014)**

En el presente trabajo se considerará como NM los tumores sólidos.

2) ***Metástasis***: Propagación a distancia de las células cancerígenas por vía hematógena o linfática y el crecimiento de nuevos tumores en los sitios de destino de dichas células. **(Jameson et al. 2014)**

3) ***Trombosis Venosa Profunda (TVP):*** Es la formación de un trombo que bloquea parcial o totalmente la circulación venosa profunda. El término de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) incluye la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP). En el presente estudio se han incluido los casos de TVP de miembros inferiores, que son los que llegan a los servicios de hospitalización de Medicina Interna, pues los eventos de TEP llegan a las Unidades de Cuidados Intensivos y deben ser demostrados por angiotomografía o por gammagrafía ventilación perfusión, que es la prueba de elección; esta última prueba no se realiza de manera rutinaria en los Servicios de Medicina Interna.

4) ***Dislipidemia*****:** Se caracteriza por la alteración en el metabolismo de los lípidos, con la consecuente elevación de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas séricas.

5) ***Hipertensión arterial (HTA):*** Condición médica caracterizada por el incremento de la presión arterial por encima o igual a 140/90 mm Hg.

6) ***Diabetes Mellitus (DM):*** Síndrome clínico que resulta de la secreción deficiente de insulina o resistencia a la insulina.

7) ***Tabaquismo:*** Adicción al tabaco provocada principalmente por la nicotina, que es uno de sus componentes.

8) ***Tipo de cáncer:*** Es la estirpe celular que define el tipo de cáncer.

2.4 Hipótesis y Variables de Investigación

Hipótesis General:

El cáncer está relacionado con la trombosis venosa profunda (TVP).

Hipótesis específicas:

1. El cáncer metastásico está relacionado con la TVP.
2. El tipo de cáncer se relaciona con el desarrollo de TVP.

2.5 Conceptos Epidemiológicos

En primer lugar se definirán algunos conceptos necesarios para el estudio.

2.5.1 Riesgo

Se define como la probabilidad de que ocurra cierto evento indeseado; es decir, es la probabilidad de que un sujeto que no posee la enfermedad, al estar expuesto a un determinado factor, la desarrolle.

2.5.2 Factor de Riesgo

Es el factor asociado al aumento del riesgo de enfermar. Esto no implica que necesariamente sea la causa de la enfermedad, pues puede haber otros factores (factores de confusión) que se asocien y conlleven al desarrollo de la enfermedad. Que el factor de riesgo no sea la causa sino solo un condicionante, no le resta valor como predictor de la probabilidad de enfermar.

La exposición al factor de riesgo puede darse en un solo momento o a través del tiempo. Esto último es lo más frecuente.

Para medir la exposición al riesgo, se pueden crear escalas como:

1) Individuos nunca expuestos, expuestos a dosis bajas, expuestos a dosis moderadas, expuestos a dosis altas, en caso de que el factor de exposición se mida cuantitativamente.
2) individuos nunca expuestos e individuos expuestos, en el caso que la exposición se mida cualitativamente.

Pero la elección de la medida apropiada de exposición se basa en los conocimientos que tenga el investigador sobre los efectos biológicos de la exposición y la fisiopatología de la enfermedad. **(Herrera Labarca, 1997)**

2.5.3 Odds Ratio (OR)

Es un indicador de asociación, cuyos sinónimos son razón de disparidades, razón de ventajas, razón de momios, razón de los grados de probabilidad o razón de productos cruzados.

Se aplica en diseños de investigación transversales y de casos y controles. En este último, el número de casos es fijado al inicio del estudio, por lo tanto, no es posible estimar el riesgo en cada grupo y no es posible calcular el Riesgo Relativo.

Se debe considerar lo siguiente:

1. El OR no es un cociente de probabilidades, sino de chances o posibilidades ("odds").
2. El OR es un estimador del RR (Riesgo Relativo), cuando las muestras son grandes.
3. Si la enfermedad es muy rara, se tiene que OR se aproxima al RR

El OR se calcula como:

$$OR = \frac{odds\ en\ expuestos}{Odds\ en\ no\ expuestos} \qquad (3.1.4.1)$$

a) Odds en los expuestos

$$Odds\ en\ expuestos = \frac{P(D^+/E^+)}{P(D^-/E^+)} = \frac{a/(a+b)}{b/(a+b)} = \frac{a}{b} \qquad (3.1.4.2)$$

b) Odds en los no expuestos

$$Odds\ en\ no\ expuestos = \frac{P(D^+/E^-)}{P(D^-/E^-)} = \frac{c/(c+d)}{d/(c+d)} = \frac{c}{d} \quad (3.1.4.3)$$

De 3.1.4.2 y 3.1.4.3 se tiene que:

$$OR = \frac{a/b}{c/d} \quad (3.1.4.4)$$

La interpretación es:

$0 < OR < 1$ indica que la exposición al factor es de protección frente a la enfermedad.

$OR = 1$ Indica que la enfermedad es independiente de la exposición al factor.

$OR > 1$ indica que la exposición al factor de riesgo, incrementa la chance de tener la enfermedad. (Carrasco de la Peña & Hernán , 1993)

2.6 Diseño de Estudio de Casos y Controles

Este es un diseño de estudio observacional, retrospectivo y analítico, en el cual se conoce el resultado (efecto) y se evalúa la presencia o ausencia del factor en el pasado.

Resulta ser uno de los diseños más usados en los trabajos de investigación de las áreas médicas y clínicas debido a las ventajas que posee, tales como:

1. Relativa rapidez en la recolección de información
2. Bajo costo de ejecución

3. Factibilidad

Pero su contraparte son las limitaciones, de las que no está exento:

1. Debido a que la fuente de información es secundaria, tal como las historias clínicas, se tiene que asumir que la información recolectada es verdadera.
2. Por lo tanto, carece del rigor científico, que si poseen los diseños experimentales, en los cuales el investigador manipula el factor de exposición y las unidades experimentales.
3. El investigador no interviene activamente en lo que acontece en el presente (enfermedad), pues solo busca en el pasado las causas que condujeron al evento en estudio.

Este diseño está indicado en los siguientes casos:

1. Cuando por razones éticas, no es posible exponer al factor de riesgo a seres humanos.

2. Cuando la exposición al riesgo es por un largo tiempo antes de desarrollar la enfermedad (Ej. enfermedades degenerativas); lo que implicaría el seguimiento de los sujetos por años.

3. Si la incidencia o prevalencia de una enfermedad es muy baja; lo que conllevaría a considerar cohortes muy grandes, lo que haría muy costoso el estudio.

4. Cuando no se conoce, con precisión, cual es el factor o grupo de factores que influyen en el desarrollo de una enfermedad; por lo cual, no se pueden formular hipótesis de investigación, por lo que el diseño de casos y controles se denomina también “Diseño de expedición de pesca”.

5. En las primeras etapas del conocimiento de una enfermedad nueva.

Para diseñar el estudio se requiere formar dos grupos de sujetos:

a) El primer grupo (casos) está constituido por sujetos que padecen la enfermedad materia de investigación.

b) El segundo grupo (controles) está conformado por sujetos que no padecen la enfermedad, pero que son lo más parecido al grupo casos.

En ambos grupos se busca en el pasado la presencia del factor de riesgo o de exposición. La relación entre uno o varios factores y la presencia de la enfermedad deberá estudiarse comparando la frecuencia de exposición entre los casos y los controles. Si la frecuencia de exposición es mayor en el grupo de casos, hay una asociación entre efecto y causa.

La principal diferencia entre los estudios de cohortes y de casos y controles es la manera de seleccionar a los sujetos que van a participar en la investigación, mientras que en el primero se seleccionan a los sujetos en relación a su exposición; en el diseño de casos y controles se comparan dos grupos de personas, uno con la enfermedad (casos) y otro sin ella (controles).

Aunque el diseño de casos y controles está orientado a estudiar causalidad, no es posible lograrlo, aunque permite obtener información valiosa para formular hipótesis de causalidad.

El objetivo que conduce a un diseño de casos y controles es mostrar que la frecuencia de exposición en los casos es mayor que entre los controles, lo cual sería evidencia de la asociación entre la enfermedad y el (los) factor(es) de exposición. **(Herrera Labarca, 1997)**

2.7 ANALISIS UTILIZANDO EL MODELO DE REGRESION LOGISTICA

La familia de los Modelos Lineales Generalizados (MLG), al cual pertenece el Modelo de Regresión Logística es el resultado de la unificación de los modelos de regresión lineal y no lineal, que incorpora distribuciones de respuesta no normal. La distribución de probabilidades de la variable respuesta solo necesita ser un miembro de la Familia Exponencial, la cual comprende las distribuciones: normal, de Poisson, binomial, exponencial y gamma. (Montgomery et al. 2004)

El Modelo de Regresión Logística o su equivalente, el modelo logit, es uno de los más importantes dentro de los Modelos Lineales Generalizados, para variable respuesta con distribución binomial. Su uso no solo se limita a las áreas biomédicas, como en sus inicios, sino que también se aplica a las ciencias sociales, el marketing, entre otras disciplinas.

La variable aleatoria binomial surge a partir de experimentos de Bernoullí, el cual tiene solo dos posibles resultados: "*éxito*", cuya probabilidad de ocurrencia se denota con π y *"fracaso"*, con probabilidad por 1-π**.** El cociente de la probabilidad de "éxito" y de "fracaso"$\boldsymbol{\pi/(1-\pi)}$ corresponde a los "*Odds",* mencionados en la subsección (3.1.4) e indica cuánto más (o menos) probable es que ocurra un éxito que un fracaso, además el experimento se puede repetir n veces y los resultados son independientes entre sí .

El modelo de regresión logística es un modelo estadístico que permite estudiar la relación entre una variable dependiente, Y, con distribución de probabilidades binomial, es decir, que la variable tiene solo dos posibles resultados (Ej. sano/enfermo), el experimento se puede repetir n

veces (tamaño de muestra), las observaciones de la muestra son independientes entre sí. Además, la variable dependiente está explicada por un conjunto de variables, denominadas variables independientes, variables explicativas, regresores o covariables, las cuales pueden ser cualitativas o cuantitativas (discretas o continuas) y se denotan con $X_1,X_2,\ldots,X_k$.

El modelo de Regresión Logística Múltiple expresa como:

$$\pi\,(x) = \frac{e^{\beta_0+\beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\beta_0+\beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k}} \qquad (2.7.1)$$

Donde:

π (x): Probabilidad de que ocurra Y =1 dado que $X_1=x_1$, $X_2=x_2$, …, $X_k=x_k$

$X_1,\ldots,X_k$: variables regresoras

$\beta_0,\ldots,\beta_k$: son constantes desconocidas (parámetros del modelo)

El modelo también se puede expresar como:

$$\pi\,(x) = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}} \qquad (2.7.2)$$

Donde:

$$g(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k$$

Es el predictor lineal

Las variables explicativas pueden ser cuantitativas o cualitativas, dicotómicas o politómicas.

Por definición, el modelo de regresión únicamente incluye variables explicativas numéricas, por lo que, en el caso de que las variables explicativas sean categóricas es necesario convertirlas artificialmente en numéricas. Una transformación particular es mediante las denominadas "variables dummy", que consiste en definir variables dicotómicas. En general, si una covariable tiene L categorías se definen L-1 variables "dummy" y se utiliza una categoría como referencia. Así, por ejemplo, si una variable explicativa tiene 3 categorías se definen 2 "variables dummy" y la tercera categoría pasa a ser referencia. (Agresti, 2002)

Los objetivos que conducen al uso del modelo de regresión logística pueden ser:

- Predecir la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad o daño, condicionado a la ocurrencia de un factor de riesgo determinado, controlando el efecto de un conjunto de variables confusoras.

- Estimar la intensidad de la asociación entre el efecto de un factor de riesgo y un daño o enfermedad, ajustando el efecto de un conjunto de variables confusoras (análisis estratificado).

$$Logit\ (\pi) = \ln[\pi\ /\ (1-\pi)]$$

es la función de enlace natural del modelo lineal generalizado para una variable respuesta con distribución de probabilidades binomial.

Dado que el predictor lineal, g(x) en la expresión (2.7.1), toma valores sobre todos los reales, pero π(x) solo toma valores en el intervalo [0,1], la aplicación de la transformación logit permite obtener una variable respuesta esperada con un rango de posibles valores en el intervalo (-∞,∞).

Utilizando la transformación logit, el modelo de regresión logística múltiple, puede expresarse como: $$Logit\ (\pi(x)) = \ln[\pi(x)\ /\ (1-\pi(x)] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k$$

2.7.1 Supuestos del Modelo

A diferencia de la regresión lineal, que asume los supuestos de normalidad, linealidad y homocedasticidad de los errores, ε, del modelo, en la regresión logística la distribución normal es reemplazada por una binomial, la homocedasticidad no se verifica puesto que la esperanza y varianza están relacionados (si varia la media, entonces la varianza varía), en cuanto a la linealidad del predictor, este supuesto se mantiene.

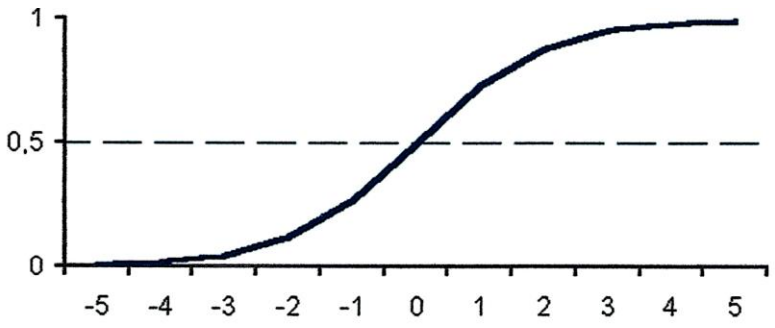
El error aleatorio, ε, del modelo será dado por: $\varepsilon = y - \pi(x)$

De modo que, $\varepsilon = 1 - \pi$ si $y = 1$ y $\varepsilon = -\pi$ cuando $y = 0$

(Ferre Jaén, 2019)

Figura 1

Función Logística



Fuente: Métodos Multivariantes en Bioestadística (1996)

2.7.2 Coeficientes en el Modelo

La regresión logística modela la probabilidad de éxito de un proceso binomial explicado por una combinación lineal de variable(s) independiente(s) o explicativas denominado predictor lineal. El investigador está interesado en la relación de las variables de exposición (variables independientes) y la probabilidad de ocurrencia del evento, (variable dependiente).

Cuando la variable independiente X es dicotómica, entonces, para X =0 el modelo sería:

$$\ln[(\pi/(1-\pi)/X=0)] = \beta_0$$

Por lo tanto, β_0 sería el logaritmo de *odds* cuando la variable independiente es igual a cero.

Para X =1, el modelo seria: $\ln(\pi/(1-\pi)/X=1) = \beta_0 + \beta_1$

Haciendo el cociente de las dos expresiones anteriores se tiene:

$$\beta_1 = \ln[(\pi/(1-\pi))/X = 1] - \ln[(\pi/(1-\pi))/X = 0]$$
$$= ln\left[\frac{(\pi/(1-\pi))/X = 1}{(\pi/(1-\pi))/X = 0}\right] = \ln(OR)$$

Por lo tanto, β_1 es el logaritmo natural del OR, es decir, es el logaritmo del cociente de los *odds* para los dos posibles valores de la variable X.

Si la variable respuesta es independiente de la variable X, ambos odds son iguales, por lo que el OR es igual a uno y su logaritmo será cero.

En conclusión:

- e^{β_0} es el odds cuando X =0; y si X toma más de dos valores, se interpreta como el *OR* basal.
- e^{β_1} es el *OR* entre X =1 y X =0; y si X toma más de dos valores, el *OR* se interpreta como la chance de que el evento esté presente por cada unidad de incremento en la variable X.

En el caso que X sea una variable cuantitativa, supóngase dos valores dados por $X = x_0$ y $X = x_1$, siendo: $\delta = x_1 - x_0$ se tiene que otra forma de deducir el OR a partir del modelo logístico es la siguiente:

$$OR = ln\left[\frac{(\pi/(1-\pi))/X = x_1}{(\pi/(1-\pi))/X = x_0}\right] = e^{\delta\beta_1} = (e^{\beta_1})^{\delta}$$

(Abraira Santos & Perez de Vargas Luque, 1996)

Tabla 1

Valores en el Modelo de Regresión Logística cuando la variable independiente es dicotómica

Variable Dependiente (Y)	Variable Independiente (X)	
	$x = 1$	$x = 0$
$y = 1$	$\pi(1) = \frac{e^{\beta_0+\beta_1}}{1+e^{\beta_0+\beta_1}}$	$\pi(1) = \frac{e^{\beta_0}}{1+e^{\beta_0}}$
$y = 0$	$1-\pi(1) = \frac{1}{1+e^{\beta_0+\beta_1}}$	$1-\pi(0) = \frac{1}{1+e^{\beta_0}}$
Total	1.0	1.0

Fuente. Hosmer-Lemeshow (2000)

Calculando el odds para X=1

$$Odds1 = \frac{P(Y=1/X=1)}{P(Y=0/X=1)} = \frac{\frac{e^{\beta_0+\beta_1}}{1+e^{\beta_0+\beta_1}}}{\frac{1}{1+e^{\beta_0+\beta_1}}} = e^{\beta_0+\beta_1}$$

Calculando el odds para X=0

$$Odds2 = \frac{P(Y=1/X=0)}{P(Y=0/X=0)} = \frac{\frac{e^{\beta_0}}{1+e^{\beta_0}}}{\frac{1}{1+e^{\beta_0}}} = e^{\beta_0}$$

Por definición el OR es el cociente de odds

$$OR = \frac{Odds1}{Odds2} = \frac{e^{\beta_0+\beta_1}}{e^{\beta_0}} = e^{\beta_1}$$

2.7.3 Estimación de los Coeficientes del Modelo

La estimación de los coeficientes del modelo se obtiene por el método de ***máxima verosimilitud.*** (Carrasco de la Peña & Hernán , 1993). Es decir, es un método de estimación que consiste en encontrar el vector de coeficientes (parámetros) del modelo que más verosímilmente pudieron haber generado la muestra observada. Este método se basa en la Estadística Bayesiana que utiliza propiedades de conjuntos y de probabilidad.

Remitiéndonos a la definición de cada termino, ***verosimilitud*** significa que tanto se apega a la realidad***. Máxima verosimilitud*** significa el mayor apego a la realidad. ***Función de*** máxima verosimilitud es entonces la probabilidad de obtener la muestra observada dado un valor del parámetro poblacional.

Una manera de expresar la función de verosimilitud para la i-ésima observación (x_i, y_i) es a través de la expresión: $l(\beta) = \pi(x_i)^{y_i} [\, 1 - \pi\,(x_i)]^{1-y_i}$

Para el conjunto de n observaciones independientes idénticamente distribuidas (muestra aleatoria), la ***función de verosimilitud*** se obtiene del producto de los términos anteriores:

$$l(\beta) = \prod_{i=1}^{n} \pi(x_i)^{y_i} [\, 1 - \pi\,(x_i)]^{1-y_i} \qquad (2.7.4)$$

El log de la expresión (2.7.4) sería L:

$$L(\beta)=\ln\left[l(\beta)\right]=\sum_{i=1}^{n}\left\{y_i\ln\left[\ \pi\left(x_i\right)\ \right]+\left(1-y_i\right)\ln\left[1-\pi\left(x_i\right)\right]\ \right\} \qquad (2.7.5)$$

Para encontrar el valor de β que maximice el logaritmo de la función de verosimilitud, $L(\beta)$, en particular para un modelo logístico simple, con parámetros β_0 y β_1, se deriva e iguala a cero para encontrar las ***ecuaciones de verosimilitud*** :

$$\Sigma\left[\ y_i-\pi\left(x_i\right)\right]=0 \qquad (2.7.6)$$

$$\Sigma x_i\left[\ y_i-\pi\left(x_i\right)\right]=0 \qquad (2.7.7)$$

El valor de $\hat{\beta}$ dado por la solución de la ecuación (2.7.6) y (2.7.7) es denominado vector de ***estimaciones de máxima verosimilitud.*** (Hosmer & Lemeshow, 2000)

2.7.4 Regresión Logística Condicional

La función de verosimilitud no condicional a partir de la que se estiman los coeficientes del modelo de regresión logística, asume que los datos provienen de una muestra aleatoria de una variable aleatoria binomial, pero en el caso de los diseños de casos y controles, en realidad se tiene dos muestras, entonces la función de distribución conjunta de toda la muestra (sin distinguir casos y controles) se puede expresar como una distribución condicional del vector aleatorio correspondiente a la muestra de casos y del vector aleatorio correspondiente a la muestra de controles, a partir de allí se construye la función de verosimilitud condicional y se busca el vector de parámetros que maximiza esta función .

La verosimilitud condicional produce mejores estimaciones del vector de parámetros del modelo comparado con la verosimilitud no condicional, aunque se demuestra que cuando los tamaños de muestra de casos y controles son suficientemente grandes tanto la verosimilitud condicional como no condicional producen resultados muy similares. (Abraira Santos & Perez de Vargas Luque, 1996)**.**

3 CAPITULO III METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Para cumplir con los objetivos establecidos para la investigación se realizó un estudio tipo analítico, diseño observacional, retrospectivo, comparativo, de casos y controles.

Es retrospectivo porque se buscó la presencia de cáncer (factor de exposición) en el pasado comparando el grupo de individuos con TVP presente (Casos), con el grupo de sujetos sin TVP (Controles).

Se realizó este diseño de investigación por tratarse de una enfermedad de larga latencia como es el cáncer, a la vez que el costo es bajo, pues solo fue necesario revisar las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

3.2 Unidad de Análisis

Se definió como "caso" al paciente portador de trombosis venosa profunda (TVP) de uno o ambos miembros inferiores y como "control" se definió a aquel paciente sin trombosis venosa profunda.

3.3 Población de Estudio

La Población de estudio estuvo constituida por pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna, Traumatología y Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), durante los meses de enero 2006 a diciembre de 2016.

Los criterios de inclusión de los casos fueron los siguientes:

Pacientes portadores de TVP hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna, Traumatología o Dermatología del HNERM, durante el periodo enero 2006 a diciembre 2016, cuyas historias clínicas contenían las variables requeridas en el estudio.

Los criterios de inclusión de los controles fueron:

- Pacientes sin TVP.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que podían tener, o no, cáncer.

Los criterios de exclusión de los casos y de los controles fueron los siguientes**:**

- Pacientes portadores de trombofilia congénita
- Pacientes que hayan estado recibiendo vitamina B12, B6 o ácido fólico durante el tiempo que comprendió la recolección de la información.
- Pacientes que hayan estado anticoagulados antes de ingresar al estudio.
- Pacientes con TVP previa
- Pacientes con Síndrome Antifosfolipídico.
- Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico u otros desórdenes autoinmunes.

3.4 Tamaño de la Muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se consideró la frecuencia de exposición en los casos (p1 = 0,1194), que se obtiene de la siguiente fórmula:

$$
\begin{aligned}
w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} &\Rightarrow wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \\
&\Rightarrow p_1(1-p_2+wp_2) = wp_2 \\
&\Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2}
\end{aligned}
\tag{3.4.1}
$$

Tanto la frecuencia de exposición en los controles (p2 = 0,032) como el valor aproximado del OR que se deseaba estimar (w = 4,1), se obtuvieron del estudio publicado en la revista **JAMA (2005)** , cuya tabla de contingencia es la siguiente:

Tabla 2

Exposición al Factor de Riesgo

	Casos (TVP^+)	**Controles (TVP^-)**	**Total**
Expuestos (NM^+)	389	69	458
No Expuestos (NM^-)	2831	2062	4893
Total	3220	2131	5351

Fuente. JAMA (2005, Vol 293, N° 6)

Se trabajó con un nivel de confianza del 95% (α= 0,05) y una potencia de 80% (β = 0,2).

Se reemplazaron los valores descritos en la fórmula que consideraba una prueba de hipótesis bilateral con múltiples controles para cada caso:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{cp_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)} \right]}{c\left(p_2 - p_1\right)^2}$$

Dónde:

$$z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$z_{1-\beta} = 0.84$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2} = 0.0757$$

$$c = m/n$$

m= numero de controles y n= numero de casos. **(Pértegas Díaz, 2002)**

De la fórmula descrita se obtuvo que el número de casos debiera ser 114 y por lo tanto, ya que el emparejamiento seleccionado fue de 2 controles por cada caso (1:2), el número de controles correspondiente es de 228.

El marco muestral para la población de los casos y los controles fueron los registros (historias clínicas) de pacientes atendidos en los Servicios de Medicina Interna, Traumatología y Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de enero 2006 a diciembre 2016. Debido a la reducida cantidad de casos se prefirió seleccionar el total de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión referido y se eligieron 2 controles por cada caso, por muestreo aleatorio simple.

Para lograr reunir el número de casos y controles que permita tener una muestra representativa, se revisaron un total de 749 historias clínica, de las cuales 415 correspondieron a los casos, siendo 73 las historias que cumplieron los criterios de inclusión y para los controles se revisaron 334 historias clínicas, siendo seleccionadas 143.

3.5 Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Valores finales
DEPENDIENTES				
Trombosis venosa profunda	Formación de trombo en el sistema venoso profundo	Trombo observado por doppler venoso de miembros inferiores	Categórica nominal	Presente Ausente
REGRESORAS				
Cáncer o neoplasia maligna	Exceso de células malignas (cancerosas) que forman tumores	Observado con la ayuda de imágenes (ecografía, tomografía, RMN) y con comprobación histológica	Categórica nominal	Presente Ausente
Tipos de cáncer	Definido por la estirpe celular del tumor	De acuerdo a resultados histológicos	Categórica nominal	Próstata Pulmón mama uterino otros
Metástasis	Tumor conformado por células malignas que se encuentran alejadas del tumor primario	Determinada con la ayuda de imágenes (ecografía, tomografía, RMN)	Categórica nominal	Presente Ausente
Edad	Edad cronológica	Obtenida del autogenerado de la historia clínica	Categórica ordinal	▪ Menor de 40 años ▪ De 40 a 60 años ▪ Mayor de 60 años
Sexo	Sexo genético	Obtenida de la historia clínica	Categórica nominal	▪ Femenino ▪ Masculino

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Valores finales
Dislipidemia	Alteración en el metabolismo de los lípidos	Muestra sérica de perfil lipídico obtenida luego de 8 horas de ayuno	Categórico nominal	Presente: Colesterol sérico>200 mg/dl y/o triglicéridos >160mg/dl. Ausente: Valores inferiores a los referidos
Hipertensión arteria	Incremento de la presión arterial, valores de presión por encima o igual a 140/90mmHg	Presión arterial obtenidos por lo menos en 2 mediciones aleatorias	Categórica nominal	Presente: PA≥140/90mmHg Ausente: PA<140/90 mmHg.
Diabetes mellitus	Secreción deficiente de insulina o resistencia a esta	Glicemia sérica obtenida de manera aleatoria, luego de 8 horas de ayuno, en 2 oportunidades	Categórica nominal	Presente: glicemia>126 mg/dl Ausente: Glicemia<126mg/dl
Tabaquismo	Adicción al tabaco provocada por la nicotina	Consumo diario de tabaco	Categórica nominal	Presente: 1 a más cigarros x día

3.6 Procedimiento de Recolección de Datos

Se elaboró una ficha de recolección de información (ver Anexos) para obtener los datos. A cada historia revisada le correspondía una ficha que era codificada, para evitar una nueva selección.

3.7 Procesamiento y Análisis de Datos

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, considerando la edad y sexo del grupo de casos y de controles, además se consideró la prueba chi cuadrado de independencia para ambos grupos. Posteriormente se realizaron análisis bivariados mediante pruebas de independencia chi cuadrado, indicadores de asociación mediante la razón de ventajas (OR) y asociaciones multivariadas mediante la regresión logística condicional.

3.8 Aspectos Éticos

A pesar de tratarse de un trabajo en el cual se revisó información secundaria, sin considerar identificación personal alguna, para la recolección de información se tomó en cuenta el artículo 6 de la Ley de Protección de Datos Personales N° 29733 (2011) que considera el Principio de Finalidad, “Los datos personales deben ser recopilados para una finalidad determinada. El tratamiento de los datos personales no debe extenderse a otra finalidad que no haya sido la establecida, excluyendo los casos de actividades de valor estadístico o científico cuando se utilice un procedimiento de disociación o anonimización”.

4 CAPITULO IV RES|ULTADOS Y DISCUSION

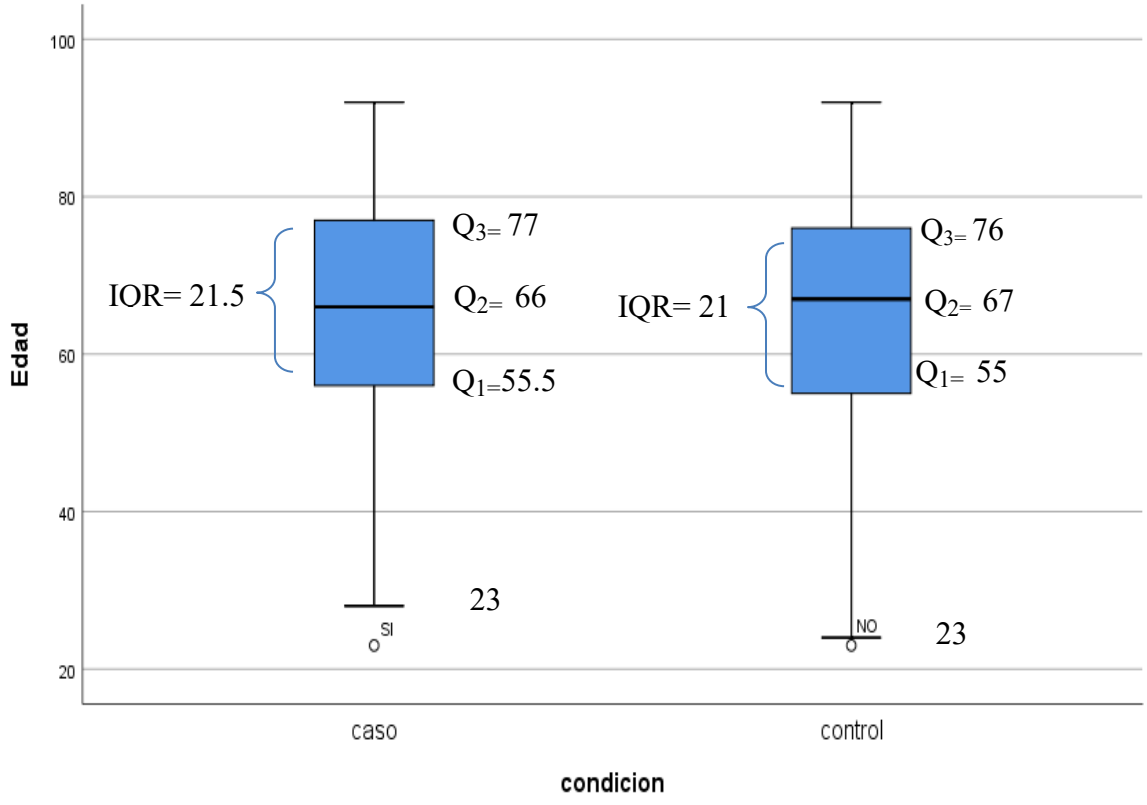
La muestra de casos estuvo conformada por 73 pacientes con una edad promedio de 64,42 años, la mediana y la moda 66, la edad mínima de 23 años y la edad máxima de 92 años, el rango de edad fue de 69 años, la desviación estándar 16,595, el intervalo intercuartílico igual a 21.5. De los 73 casos, 44 correspondieron al sexo femenino y 29 al sexo masculino.

La muestra de controles estuvo conformada por 143 pacientes con una edad promedio de 64,35 años, la mediana 67 y la moda 76 siendo la edad mínima de 23 años y la edad máxima de 92 años, el rango de edad fue de 69, la desviación estándar fue de 16,78 y el intervalo intercuartílico igual a 21. De ellos, 85 correspondieron al sexo femenino y 58 al sexo masculino.

Tal como se observa en el box plot, los casos son muy similares a los controles en cuanto al rango de edad y al intervalo intercuartílico. Al hacer el análisis estadístico, la edad promedio, la desviación estándar y la mediana son muy similares, teniendo una distribución asimétrica en ambos casos.

Figura 2

Edades de los pacientes, según presencia (casos) y ausencia (controles) de trombosis venosa profunda



4.1 Análisis Bivariado

En las tablas que siguen, se muestra el análisis comparativo de los casos y los controles en relación con la edad y sexo como factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda.

Tabla 3

Distribución de casos y controles según edad de los pacientes

Grupo de edad	Casos		Controles		Significación
	n	%	n	%	
Menor de 40	8	11.0	16	11.2	
40 - 60	16	21.9	32	22.4	0.995
Mayor de 60	49	67.1	95	66.4	

Prueba chi cuadrado de independencia

En la tabla 3 se observa que la distribución por edad de los casos y los controles son similares, y que la mayor frecuencia de trombosis venosa profunda se presenta en edades más avanzadas y en los casos se observa una proporción ligeramente mayor. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 4

Distribución de casos y controles según sexo de los pacientes

Sexo	Casos		Controles		OR	Intervalo de 95 % de confianza	
	n	%	n	%		LI	LS
Masculino	29	39.7	58	40.6	0.906	0.52	1.78
Femenino	44	60.3	85	59.4			

Entre los pacientes que presentan trombosis venosa profunda la proporción de mujeres es ligeramente mayor (60.3%), comparado con los controles (59.4%) y estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 4)

Tabla 5

Distribución de casos y controles de trombosis venosa profunda según cáncer de los pacientes.

Cáncer	Casos		Controles		OR	Intervalo de 95 % de confianza	
	n	%		%		Inferior	Superior
Presente	29	39.7	20	15.4	4.04	2.08	7.87
Ausente	44	60.3	123	86.0			

En la tabla 5 se observa que la proporción pacientes con cáncer entre los que presentan trombosis venosa profunda es más del doble (39.7%) comparado con la frecuencia de cáncer entre lo controles (15.4%), además se observa una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cáncer y la trombosis venosa profunda en los pacientes (OR:4.04, IC(95%):2.0 8-7.87).

Tabla 6

Distribución de casos y controles de trombosis venosa profunda según tipo de cáncer de los pacientes

Tipo de Cáncer	Casos (n=29)		Controles (n=20)	
	n	%	n	%
Digestivo	5	17.2	2	10.0
Mama-ginecológico	10	34.5	3	15.0
Genitourinario	6	20.7	3	15.0
Sistema nervioso	3	10.3	--	--
Sistema respiratorio	3	10.3	--	--
Ganglios linfáticos	1	3.4	--	--
Óseo	1	3.4	2	10.0
otros	--	--	10	50.0

Los tipos de cáncer se agruparon de acuerdo al sistema orgánico, pues la frecuencia de cada uno de ellos fue pequeña, tal es así que en la categoría Cáncer Digestivo se incluyeron pacientes con cáncer de estómago, canal anal y vías biliares; en la categoría Cáncer de mama-ginecológico se incluyeron cáncer de mama y uterino; en Cáncer Genitourinario están agrupados el cáncer de próstata y de vejiga; en Cáncer del Sistema Nervioso se agrupan el cáncer de encéfalo y medula espinal; en Cáncer del Sistema Respiratorio se encuentra el cáncer del pulmón; en Cáncer de Ganglios Linfáticos está el linfoma; Cáncer Óseo y finalmente en la

categoría Otros, se incluyeron cáncer de piel, de tiroides y el sarcoma de Kaposi. En la tabla 5 se presentan los tipos de cáncer en las muestras de casos y controles.

Del total de casos (73) se encontró que 29 presentaban algún tipo de Cáncer, en este grupo el tipo de Cáncer más frecuente fue el Cáncer Mama -ginecológico (34.5%) y el Genitourinario (Cáncer de próstata y urinario) (20.7%). Por otro lado, en el grupo control se observa que 15% del total de pacientes presentó Cáncer Mama –ginecológico y Genitourinario (15%).

Debido al pequeño tamaño de la muestra, no es posible concluir si el tipo de cáncer influye en el desarrollo de TVP.

Tabla 7

Distribución de casos y controles de trombosis venosa profunda según cáncer metastásico.

Cáncer metastásico	**Casos**		**Controles**		**OR**	**Intervalo de 95% de confianza**	
	n	**%**	**n**	**%**		**L. inferior**	**L. superior**
Presente	17	23.3	4	2.8	10.5	3.4	32.74
Ausente	56	76.7	139	97.2			

Como se observa en la tabla 7, entre los casos 23.3% presentan cáncer metastásico, por otro lado, en el grupo control 2.8% presentan el cáncer metastásico. También se observa una relación estadísticamente significativa entre el cáncer metastásico y la presencia de trombosis venosa profunda (OR:10.5, IC(95%): 3.4-32.74).

Tabla 8

Distribución de casos y controles de Trombosis Venosa Profunda según dislipidemia

Dislipidemia	Casos		Controles		OR	Intervalo de 95% de confianza	
	n	%	n	%		L. inferior	L. superior
Presente	32	43.8	67	46.9	0.674	0.502	1.561
Ausente	41	56.2	76	53.1			

La dislipidemia es más frecuente en los pacientes del grupo control (46.9%) comparado con los casos (43.8%), pero no se observan diferencias significativas en ambos grupos .

Tabla 9

Distribución de casos y controles según hipertensión arterial de los pacientes.

Hipertensión arterial	Presente		Ausente		OR	*Intervalo de 95 % de confianza*	
	n	%	n	%		Inferior	Superior
Presente	34	46.6	62	43.4	1.139	0.646	2.007
Ausente	39	53.4	81	56.6			

En la tabla 9, se puede observar que una proporción ligeramente mayor de casos (46.6%) presenta hipertensión arterial, comparados con los controles (43.4%) y estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 10

Distribución de casos y controles según diabetes mellitus

Diabetes mellitus	Casos		Controles		OR	Intervalo de confianza de 95 %	
	n	%	n	%		L. inferior	L. superior
Presente	14	19.2	25	17.5	1.12	0.542	2.313
Ausente	59	80.8	118	82.5			

En la tabla 10 se observa que proporción de pacientes con diabetes mellitus entre los casos (19.2%) y los controles (17.5%) es mínima y no es estadísticamente significativa.

Tabla 11

Distribución de casos y controles según tabaquismo

Tabaquismo	Casos		Controles		OR	Intervalo de 95% de confianza	
	n	%	n	%		L. inferior	L. superior
Presente	16	21.9	8	5.6	4.74	1.92	11.63
Ausente	57	78.1	135	94.4			

Entre los pacientes con TVP (casos) se observa que 21.9% son fumadores, mientras que en el grupo sin TVP (control) solo 5.6% son fumadores. Estas diferencias son estadísticamente significativas (OR:4.74; IC(95%):1.92 – 11.63).

4.2 Modelo de Regresión Logística Condicional

Se construyó el siguiente modelo completo de Regresión Logística Condicional :

$$ln(p/q) = -1,462 + 0,608edad(menosde40) + 0,177edad(40-60) - 0,242sexo(1) + 1,004neoplasia(1) + 1,819metastasis(1) + 0,112dislipidemia(1) + 0,005HTA(1) + 0,283DM(1) + 1,895tabaquismo(1)$$

Con el objetivo de evaluar la adecuación del modelo de regresión logística múltiple se realizó el análisis de residuos, no encontrándose datos atípicos ni potencialmente influyentes (Ver anexos).

Para la evaluación de la capacidad predictiva del modelo ajustado se obtuvo la tabla de clasificación, encontrando que el modelo ajustado tiene una sensibilidad de 43.8% y una especificidad de 91.6%. El porcentaje de individuos correctamente clasificados fue de 75.5%. En conclusión, el modelo tiene una mayor capacidad para detectar no casos. Y tiene una aceptable capacidad clasificatoria.

Tabla 12

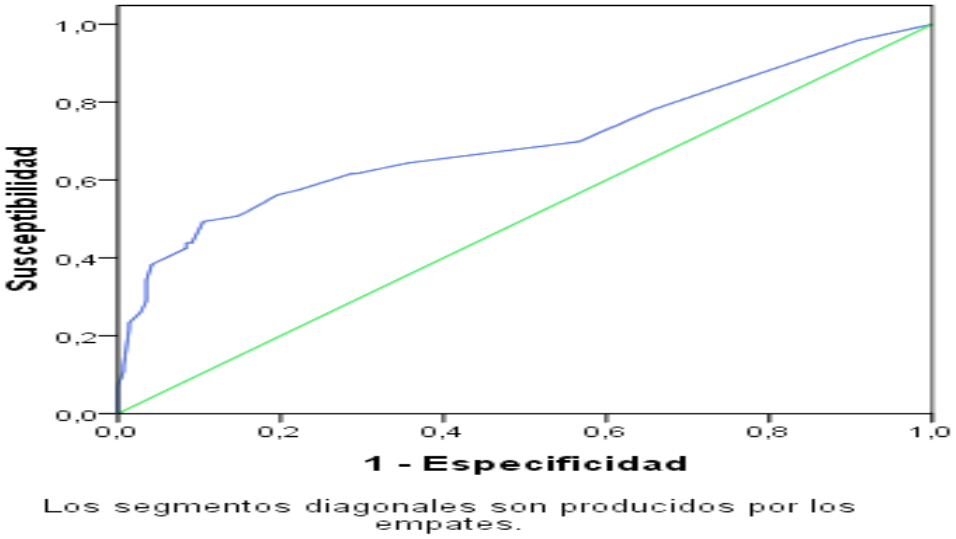
Clasificación del Modelo Completo

		PRONOSTICADO TVP		PORCENTAJE CORRECTO
		SI	**NO**	
OBSERVADO TVP	**SI**	**32**	41	43,8
	NO	12	131	91,6

Para evaluar la discriminación del modelo se trabajó con el área bajo la curva ROC, que resultó ser igual a 0.697, por lo que el modelo es considerado aceptable.

Figura 3

Curva Roc



Con la finalidad de comparar los casos y controles según cada uno de los factores considerados en el estudio controlando el posible efecto perturbador de los otros factores, se ajustó un modelo de regresión logística múltiple. Los resultados del ajuste se muestran en la tabla 13.

Tabla 13

Factores asociados con la presencia de Trombosis Venosa Profunda (Regresión Logística)

FACTORES	Trombosis venosa profunda		
	OR Ajustado	Intervalo de 95% de confianza	
		LI	LS
Edad			
Menos de 40	1,84	0,65	5,23
40-60	1,19	0,53	2,67
60 a más	1.00		
Sexo			
Masculino	0,79	0,41	1,51
Femenino	1.00		
Cáncer			
Presente	2,73	**1,12**	**6,67**
Ausente	1.00		
Metástasis			
Presente	6,16	**1,56**	**24,36**
Ausente	1.00		
Dislipidemia			
Presente	1,12	0,59	2,14
Ausente	1.00		
Hipertensión			
Presente	1,01	0,49	2,07
Ausente	1.00		
Diabetes mellitus			
Presente	1,33	0,55	3,21
Ausente	1.00		
Tabaquismo			
Presente	**6,65**	**2,50**	**17,66**
Ausente	1.00		

En la tabla 13 se observa que la presencia de cáncer, (OR:2.73, IC(95%):1.12 – 6.67) y la presencia de metástasis (OR:6.16; IC(95%):1.56 -24.36) están significativamente asociadas con ser un caso de TVP.

En cuanto a la edad y el sexo no se observaron diferencias significativas puesto que uno de los criterios de homogenización de los casos y controles fueron estas dos características demográficas.

El análisis de la relación entre la dislipidemia , hipertensión arterial y diabetes mellitus, mostró que no existían diferencias significativas entre los pacientes con TVP (casos) y los controles.

Finalmente, se observó una asociación significativa entre el tabaquismo de los pacientes, mostrándose que los casos presentan mayor chance de haber sido fumadores (OR:6.65; IC(95%): 2.50- 17.66), aunque el intervalo de confianza se muestra bastante amplio lo cual se explica por el tamaño de muestra.

4.3 Discusión

Al comparar los resultados de este estudio, con aquel realizado en los Países Bajos, encontramos que, en el presente estudio, el cáncer demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda, siendo el $OR = 4,05$ (IC (95%): 2,08 – 7,89), mientras que en el estudio de los Países Bajos, se demostró lo mismo, pero siendo el $OR = 6,7$ (IC (95%): 5,2-8,6). Mientras que en este trabajo el OR ajustado por edad y sexo para la misma variable fue

de 2,73 (IC (95%): 1,116 – 6,674), en el estudio de los Países Bajos fue de 4,3 (IC (95%): 3,3-5,6). Este resultado está sustentado por las bases fisiopatológicas que se expusieron en el capítulo 2, donde se menciona que la hipercoagulabilidad, la lesión endotelial de la pared vascular y la estasis venosa inducen la formación de trombos.

En el presente estudio, el cáncer metastásico es un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda, siendo el *OR* ajustado por edad y sexo = 6,17 (IC (95%):1,56 – 24,4). En el estudio de los Países Bajos, los pacientes con cáncer a distancia tenían mayor riesgo que aquellos sin metástasis a distancia, siendo el *OR* ajustado de 19,8 (IC (95%): 2,6-149,1). Al remitirse a la definición de metástasis dada por el diccionario del Instituto Nacional del Cáncer, se trata de la diseminación del cáncer de una parte del cuerpo en donde se formó originalmente (tumor primario) a otra parte del cuerpo, viajando las células cancerosas a través del sistema sanguíneo o linfático y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos del cuerpo. (NIH Instituto Nacional del Cancer, s.f.). Por lo tanto, por tratarse de una enfermedad evolutiva, las sustancias procoagulantes identificadas en las células cancerosas incrementan el riesgo de la formación del trombo.

Mientras que en el presente estudio el *OR* de la variable cáncer es igual a 2,72, al controlar las demás variables; en el estudio realizado en la ciudad de Minnesota, el *OR*, producto del análisis multivariado, es de 5,55 para los pacientes con neoplasia maligna en quimioterapia, mientras que el *OR* para pacientes con neoplasia maligna que no están en tratamiento quimioterápico es de 4,05. En este estudio no se consideró la variable quimioterapia en el momento de la recolección de información.

En lo referente al estudio Sirio, en la población médica, no se encontró que el cáncer sea un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda, mientras que el tabaco resulto ser un factor protector, con $OR = 0,66 (p = 0,04)$, lo cual resulta controversial, por temas fisiopatológicos, a la vez que en el presente estudio, el tabaco tuvo una significancia estadística con $OR = 4,737 (p = 0,000)$. Los estudios anatomopatológicos han demostrado que el cigarro vulnera los mecanismos de defensa del árbol traqueobronquial al dañar las células epiteliales bronquiales y alterar la función mucociliar, lo que aumenta el riesgo de desarrollar infecciones broncopulmonares (Southwick, 2009); a su vez, las sustancias cancerígenas resultado de la combustión del tabaco son las nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, principalmente el benzopireno (Asociacion Española contra el Cancer, 2005). Al incrementar el consumo de tabaco se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer y como el cáncer condiciona estados de hipercoagulabilidad, la probabilidad de desarrollar trombosis se incrementa, tal como ya fue explicado, entonces la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de desarrollar TVP es evidente.

5 CONCLUSIONES

De lo expuesto anteriormente se concluye que la presencia de cáncer es significativamente mayor entre los pacientes portadores de Trombosis Venosa Profunda (p=0,000), siendo la probabilidad de desarrollar Trombosis Venosa Profunda de 4,05 veces más en los casos que en los controles, con intervalo de confianza al 95% de 2,08 y 7,87 y el Odds ratio ajustado por edad y sexo de 2,73 con un intervalo de confianza al 95% de 1,12 y 6,67 , con lo cual queda demostrada nuestra hipótesis general, el Cáncer está relacionado con el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda.

La presencia de cáncer metastásico resultó ser un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda, siendo el Odds Ratio de 10.5 con un intervalo de confianza al 95% de 3,4 y 32,74 y el Odds Ratio ajustado por edad y sexo fue 6,16 con intervalo de confianza al 95% de 1,56 y 24,36. Queda entonces demostrada la hipótesis específica que se propuso en un inicio de que el cáncer metastásico influye en el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda.

No pudo probarse la hipótesis específica de que el tipo de cáncer se relaciona con la TVP, debido a la cantidad reducida de datos en algunos tipos de cáncer.

Aunque no se planteó ninguna hipótesis entre el tabaquismo y el desarrollo de TVP, quedó demostrado que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda, siendo el Odds Ratio de 4.7 con intervalo de confianza al 95% de 1,92 y 11,69 y el Odds Ratio ajustado por edad y sexo fue igual a 6,65 con intervalo de confianza al 95% de 2,5 y 17,66.

6 LIMITACIONES

El motivo por el cual se invirtió tanto tiempo revisando historias clínicas, de las cuales la gran mayoría no cumplía los criterios de inclusión, se debió a que dichas historias son llenadas por los internos de medicina, quienes, por falta de experiencia, no realizan una buena anamnesis, omitiendo algunas veces, información. Es una autocrítica para los médicos asistentes de los servicios de hospitalización, que deben supervisar el trabajo de los internos de medicina, para enseñarles cómo se debe realizar una buena anamnesis, que no solo nos lleve a un diagnóstico acertado si no también que sea fuente de información confiable para las investigaciones futuras.

7 RECOMENDACIONES

Con el desarrollo galopante de la tecnología informática, vemos que en los principales hospitales de nuestro país se han ido implementando las historias clínicas electrónicas a partir de mediados del 2019, con lo cual la información es más accesible actualmente. Aunque queda por interconectar los diferentes niveles de atención de la salud, es decir, hospitales de nivel IV con centros de salud de atención primaria, de tal forma que cada sujeto cuente con una historia electrónica única, disponible para ser revisada por cualquier médico de turno.

Las instituciones relacionadas con la salud estimularían el desarrollo de trabajos de investigación si subsanaran la deficiencia mencionada, evitando trabas y trámites burocráticos que desaniman o enlentecen el desarrollo de las investigaciones.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abraira Santos, V., & Perez de Vargas Luque, A. (1996). *Métodos Multivariantes en Bioestadística.* Madrid: Ed. Centro de Estudios Ramón Areces.

Agnelli, G., Bolis, G., Capussotti, L., Scarpa, R., Tonelli, F., Bonizzoni, E., . . . Gussoni, G. (2006). A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery:the @RISTOS project. *Ann Surg*, 243(1):89-95.

Agresti, A. (2002). *Categorical Data Analysis.* New Jersey: Jhon Wiley & Sons, Inc.

Altman, R., Aznar, J., Rouvier, J., Scazziota, A., & Reussi, R. (1997). *Cuadernos de Trombosis.* Buenos Aires: Centro de Estudios Médicos y Bioquímicos.

Análisis de Regresión Logística. (1993). En C. d. JL, & H. Huerta, *Estadística Multivariante en las Ciencias de la Vida* (págs. 197-222). Madrid: Editorial Ciencia 3, S.L.

Asociacion Española contra el Cancer. (Enero de 2005). www.todocancer.org

Bennet, C. A. (2006). Thalidomide-and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA*, 296:2558-2560.

Blom, J., Doggen, C., Osanto, S., & Rosendaal, F. (2005). Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 293(6):715-22.

Blom, J., Vanderschoot, J., Oostindiër, M., Osanto, S., M van der Meer, F., & Rosendaal, F. (2006). Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J throm Haemost*, 4(3):529-35.

Bohlius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J., Piper, M., Schwarzer, G., Sandercock, J., . . . Engert, A. (2006). Recombinant human erythropoietins and cancer patients:Update meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.*, 98(10):708-14.

Carrasco de la Peña, J., & Hernán , M. (1993). *Estadística Multivariante en las Ciencias de la Vida.* Madrid: Ciencia 3, S.L.

Chew, H., Wun, T., Harvey, D., & Zhou, H. (2006). Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archieves of Internal Medicine*, 166:458-464.

Farreras, V., & Rozman, C. (1997). *Medicina Interna.* Madrid: Mosby-Doyman Libros S.A.

Ferre Jaén, M. E. (4 de Abril de 2019). *FEIR 45:Rgresion Logistica*. https://doi.org/10.5281/zenodo.2628915

Freedman, J. &. (2014). *Principios de Medicina Interna.* Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.

Guyat, G., Aki, E., Crowther, M., Gutterman, D., & & Schuuneman, H. (2012). Antithrombotic Terapy and Prevention of Thrombosis. *CHEST*, 141:7s-47s.

Heit, J., Silverstein, M., Mohr, D., Petterson, T., O'Fallon, W., & Melton 3rd, L. (2000). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism:A population-based case-control study. *Arch Intern Med.*, 160(6):809-15.

Herrera Labarca, J. (1997). *El Diseño Caso-Control (Estudio Observacional Retrospectivo).* Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterraneo Ltda.

Hosmer, D., & Lemeshow. (2000). *Applied Logistic Regression.* United State of America: Wiley Intersciencie Publication.

Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., & Novotny, W. E. (2004). Bevacizumac plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350:2335-2342.

Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., & Longo, D. (2014). *Harrison. Principios de Medicina Interna.* Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.

Kearon , C., Ginsberg, J., Douketis, J., Turpie, A., Bates, S., Lee, A., . . . Gent, M. (2006). An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomised trial. *Amm Intern Med*, 144(11):812-21.

Khorana, A., Francis, C., Kulakova, E., & Lyman, G. (2005). Risk factors for chemoterapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*, 104(12):2822-2829.

Khorana, A., Francisco, C., Culákova, E., Fisher, R., Kuderer, N., & Lyman, G. (2006). Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clinic Oncol*, 24:484-490.

Kröger, k., Weiland, D., Ose, C., Neumann, N., Weiss, S., Hirsch, C., . . . Scheulen, M. (2006). Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol.*, (2):297-303.

Lee, A., Levine, M., Butler, G., Webb, C., Constantini, L., Gu, C., & Julian, J. (2006). Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.*, 24(9):1404-08.

Lyman, G. K.-P. (2007). Amercan Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromvoembolism prophylaxis and treatment in patients wit cancer. *J Clin Oncolo*, 25:5490-5505.

Mandala, M. F. (2011). Management of venous thromboembolism in cancer patients:ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*, 22:85-92.

Montgomery, D., Peck, E., & Vining , G. (2004). *Introducción al Análisis de Regresión Lineal.* México: Compañía Editorial Continental.

NIH Instituto Nacional del Cancer. (s.f.). www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario

Organizacion Mundial de la Salud. (2014). http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/

Pértegas Díaz , S., & Pita Fernández, S. (2002). Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria*, 9:148-150.

Ramos Muñoz, W. C., & Venegas Ojeda, D. R. (2013). *Análisis de la Situació del Cáncer en el Perú.* Lima: Ministerio de Salud: Direción General de Epidemiología.

Sallah, S., Wan, J., & Nguyen, N. (2002). Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frecuency and charcteristics. *Thromb Haemost*, 87(4):575-579.

Salud, O. M. (2007). *Control del Cáncer: Aplicación de los conocimientos; Guía para desarrollar programas eficaces.* Ginebra: OMS.

Salud, O. M. (2014). *www.who.int/cancer/country-profiles/per-es.pdf?ua=1*.

Salud, O. P. (2012). *El Cáncer en la Región de las Américas.* OPS.

Samama, M. (2000). An Epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. *Arch Intern Med.*, 160:3415-3420.

Saphner, T., Tormey, D., & Gray, R. (1991). Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 9(2):286-94.

Scott Long, J. (1997). *Continuous Outcomes: The Linear Regression Model.* California: SAGE Publications. Inc.

Singler, L., Castañeda, R., & Athié, J. (2002). *Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.* Mexico: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) . (s.f.).

Southwick, F. (2009). Enfermedades Infecciosas. Mexico: McGraw-Hill Interamericana EDITORES, S.A.

Stein, P., Beemath, A., Meyers, F., Skaf, E., Sanchez, J., & Olson, R. (2006). Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*, 119(1):60-68.

Streiff, M., Holmström, B., Ashrani, A., Bockenstedt, P., Chesney, C., Eby, C., . . . Shatil, S. (2015). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*, 13(9):1079-95.

The Lancet Oncology Comision. (2013). La Planificacion del Control del Cancer en America Latina. *Lancet Oncology*, 14:1-52.

Trousseau, A. (1868). En *Lectures on Clinical Medicine* (págs. Vol II pags. 857-867). London: The New Sydenham Society.

Universidad Nacional de Colombia Medellin. (s.f.). www.unalmed.edu.co

Virchow, R. (1997). *Thrombosis and Emboli :(1846-1856).* Science History Pubns.

Wells, P., Anderson , D., Rodger, M., Forgie, M., Kearon, C., Dreyer, J., . . . Kovacs, M. (2003). Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engla J Med*, 349:1227-1235.

9 ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Nº : _____

EDAD : _____

SEXO : _____

	SI	NO
TVP	:_____	_____
NM	: _____	_____
MATASTASIS	: _____	_____
DISLIPIDEMIA	: _____	_____
HTA	: _____	_____
DM	: _____	_____
TABAQUISMO	: _____	_____

TIPO DE NM : _____

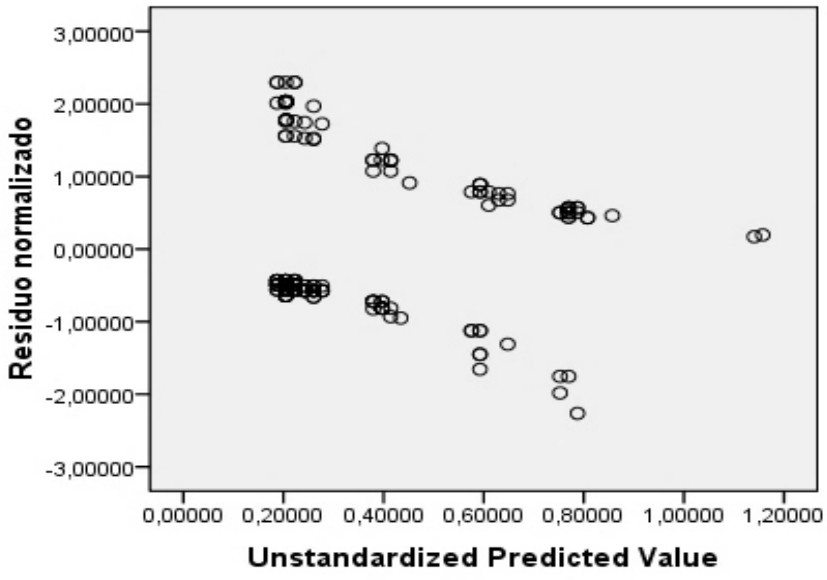
A. RESIDUALES ESCALADOS

A.1. Residuales estandarizados (ZRE 1):

Un residual estandarizado mayor de 3, indica que se trata de un valor atípico potencial (IntroduccIón al Análisis de Regresión Lineal, 2002). En nuestro caso, el mayor valor es 2,28466, que corresponde a los residuales 13, 18, 32, 51, 59; todos los demás residuales estandarizados se encuentran entre ± 2, por lo tanto, no existiría un valor atípico.

Figura 4

Residuales Estandarizados (ZRE 1)

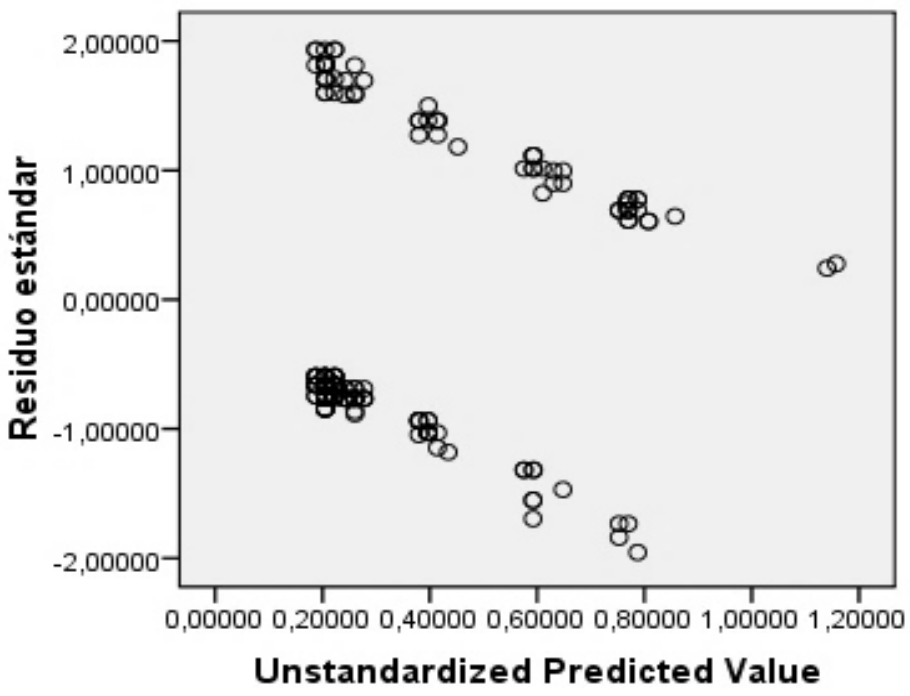


A.2. Residuales estudiantizados (SRE 1):

Los residuales estandarizados y estudiantizados aportan, por lo general, información equivalente y en algunos casos, puede haber poca diferencia entre ellos, cuando se trata de un conjunto grande de datos (IntroduccIón al Análisis de Regresión Lineal, 2002). Lo que observamos, es que los residuales estudiantizados 13, 18, 32, 51,59, disminuyen a 1,92831.

Figura 5

Residuales Estudiantizados (SER 1)

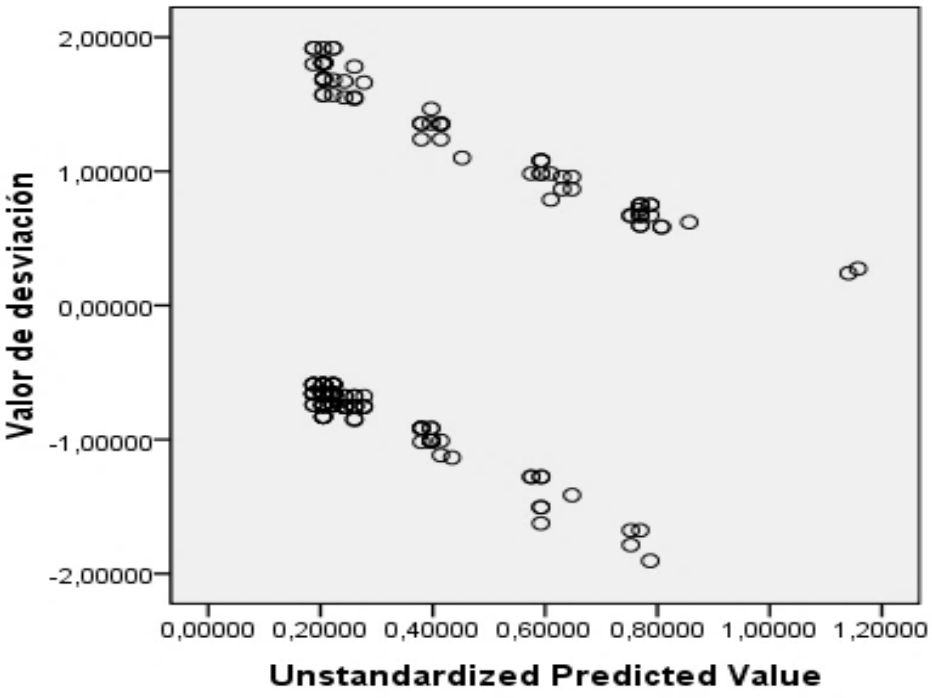


A.3 Residuales de devianza (DVE 1):

Si la devianza es mayor que 4, se considera una observación anormal, lo cual no ocurre, pues el mayor valor es 1,91.

Figura 6

Residuales de Devianza (DVE1)



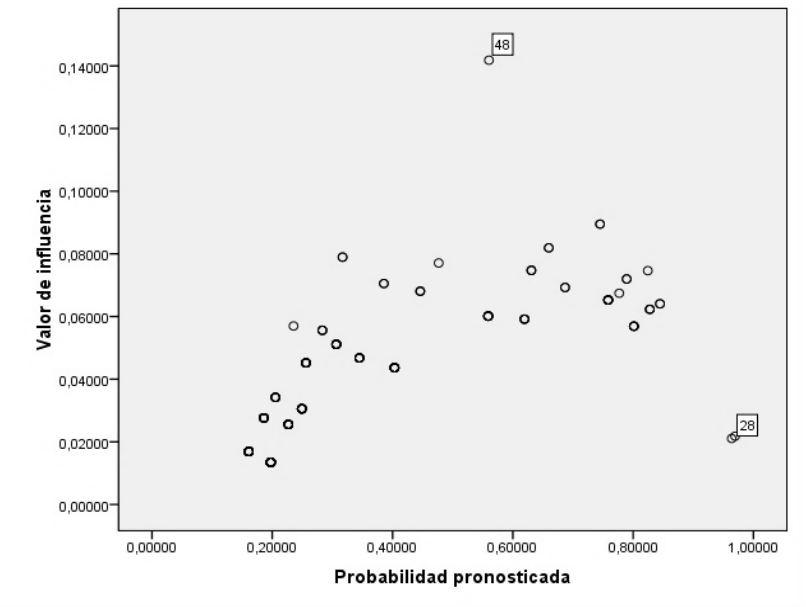
B. ANALISIS DE INFLUENCIA

B.1 Leverage*:*

Se considera que toda observación para la cual la diagonal de la matriz del sombrero >2p/n, esta lo suficiente alejada del resto de las observaciones y es un punto de balanceo. En nuestro caso, un valor >2(8)/216=0,074, sería un punto influyente, lo que ocurre con el dato 48, tal como se demuestra, a continuación, en el gráfico de dispersión.

Figura 7

Dispersión de Valor de Influencia Leverage

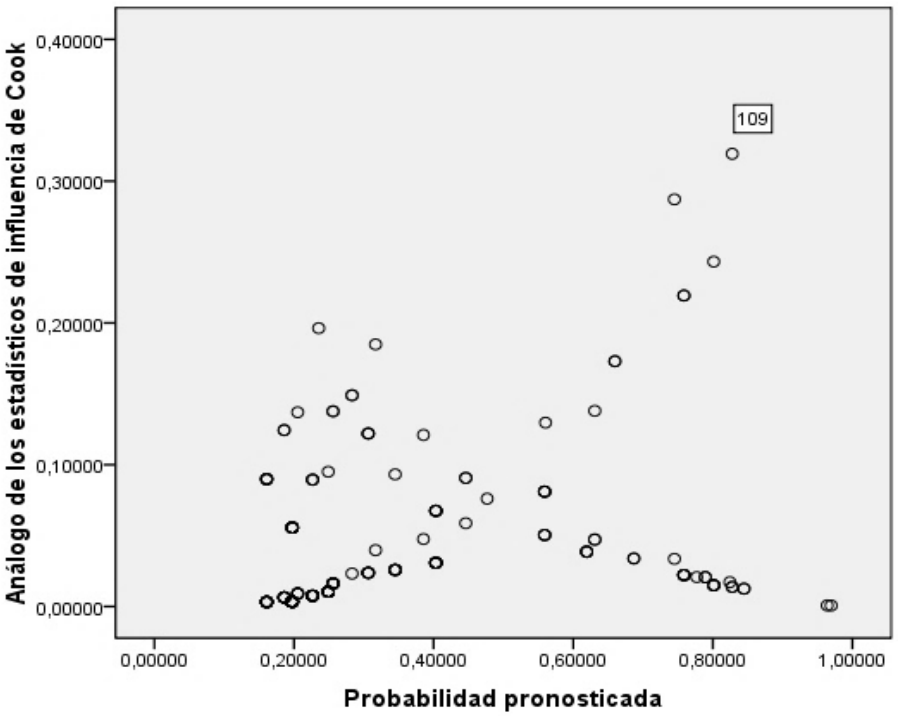


B.2 Distancia de Cook *(Di):*

Mide la influencia de la i-ésima observación si se eliminara de la muestra. Se considera un punto influyente cuando Di> 1 (IntroduccIón al Análisis de Regresión Lineal, 2002), lo cual no se evidencia, tal como se visualiza en el diagrama de dispersión que sigue:

Figura 8

Dispersión de Distancia de Cook (Di)

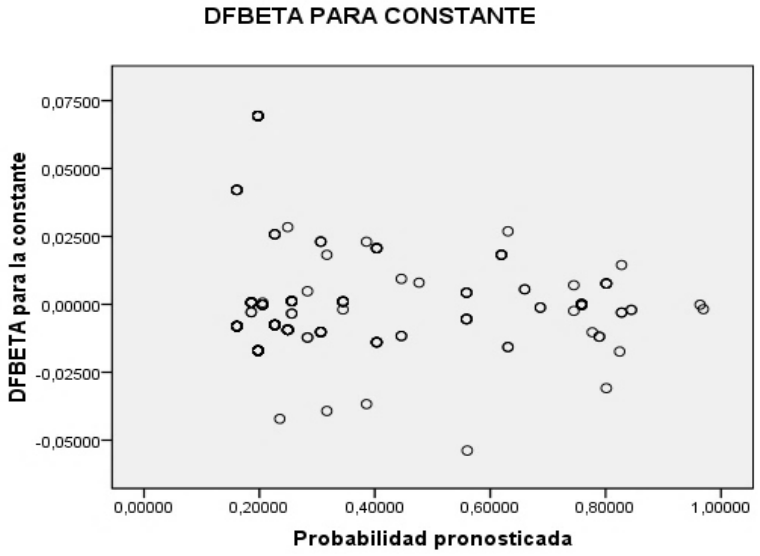


B.3 DFBetas:

Permite conocer el efecto de las observaciones sobre los coeficientes estimados βj y los valores ajustados ŷi. El valor normal de corte es 2√n (IntroduccIón al Análisis de Regresión Lineal, 2002), por lo tanto, se esperaría que un valor >0,136 tendría un efecto grande sobre los parámetros.

Figura 9

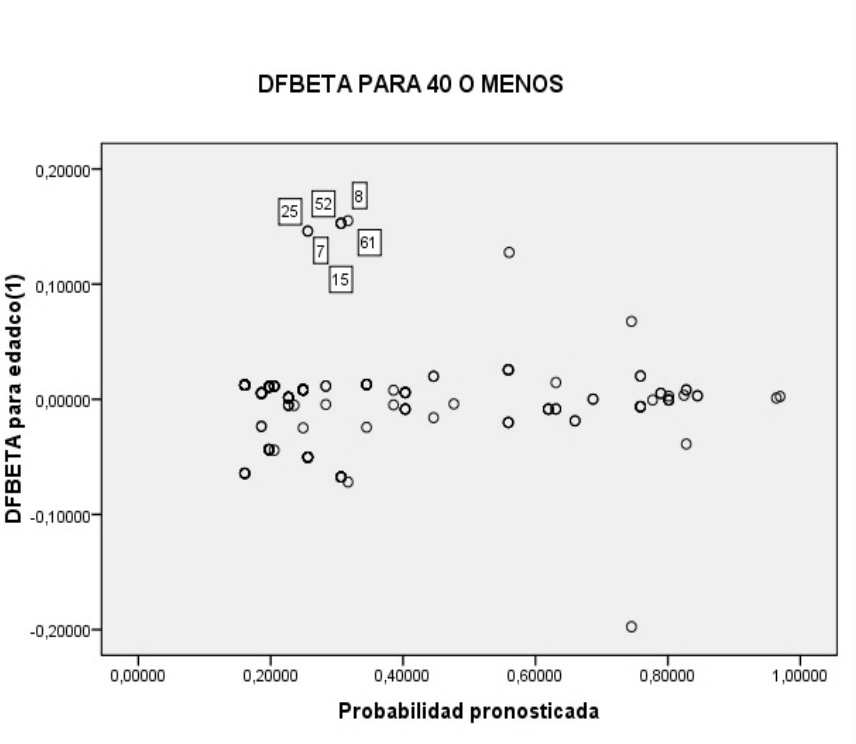
Dispersión de DFBeta para la Constante del modelo



En el diagrama de dispersión, no se observa ningún dato que tenga un valor mayor que 0,136, por lo tanto, ninguna observación es influyente en la estimación del coeficiente para la constante.

Figura 10

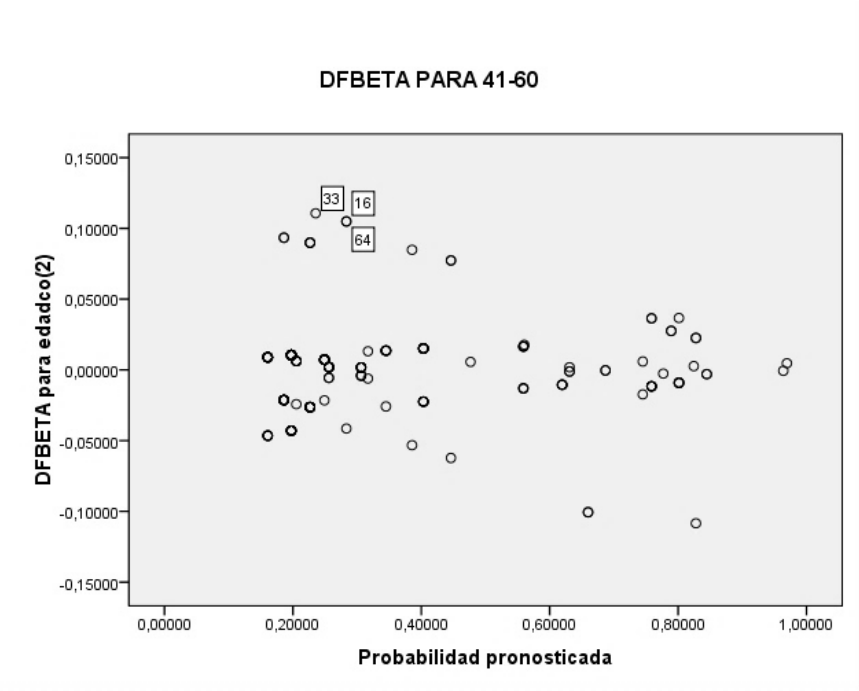
Dispersión de DFBeta para la variable edad de menos o igual a 40 años



En el diagramas de dispersión, se observa que las observaciones 8, 15, 52, 61, tienen un valor igual a 0,15499, mientras que las observaciones 7,25 tienen un valor igual a 0,14601; por lo tanto, podrían tratarse de observaciones influyentes en la estimación del coeficiente para la constante edad 40 o menos, aunque si aplicamos el redondeo, los valores no diferirían significativamente entre sí.

Figura 11

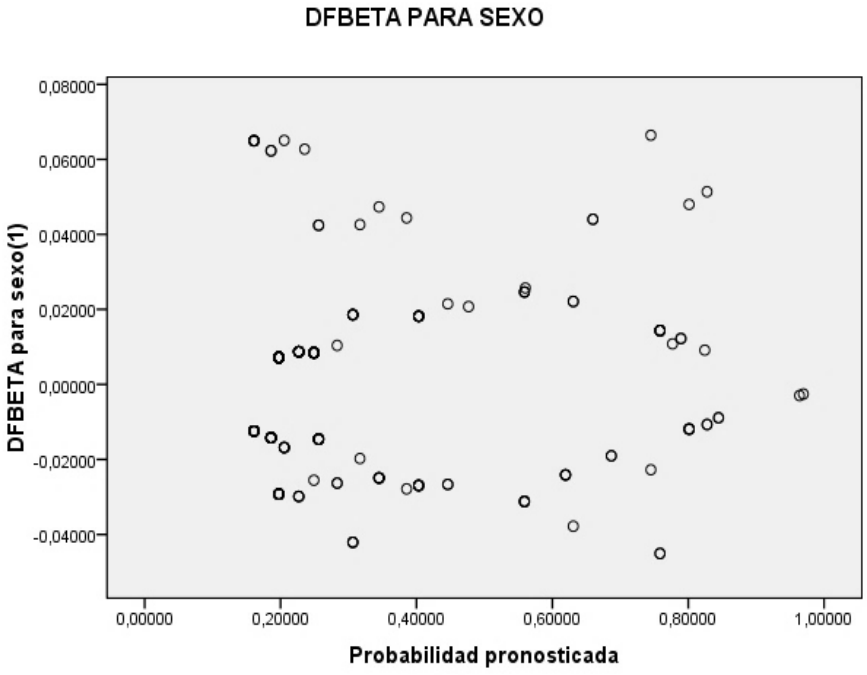
Dispersión de DFBeta para la variable edad de 41 a 60 años



En el diagrama de dispersión, se observa que la observación 33 tiene un valor igual a 0,11071, mientras que las observaciones 16 y 64 tienen un valor igual a 0,10492; por lo tanto, ninguna de las observaciones seria influyentes en la estimación del coeficiente para la constante edad 41 – 60.

Figura 12

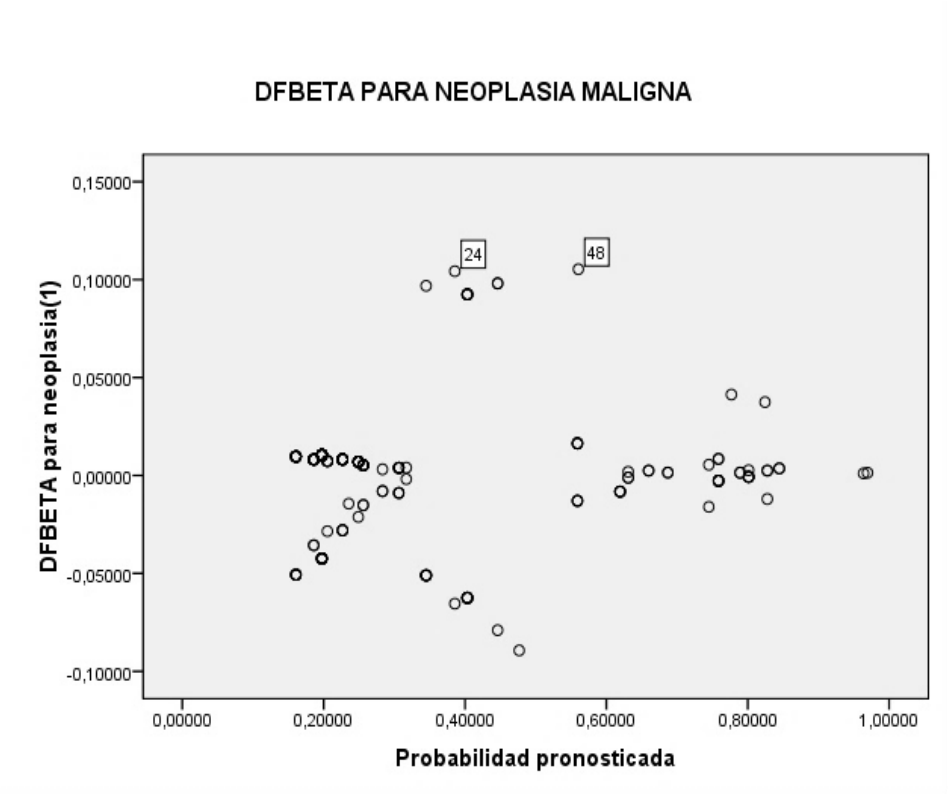
Dispersión de DFBeta para la variable sexo



En el diagrama de dispersión, no se observa ningún dato que tenga un valor mayor que 0,136, por lo tanto, ninguna observación es influyente en la estimación del coeficiente para sexo.

Figura 13

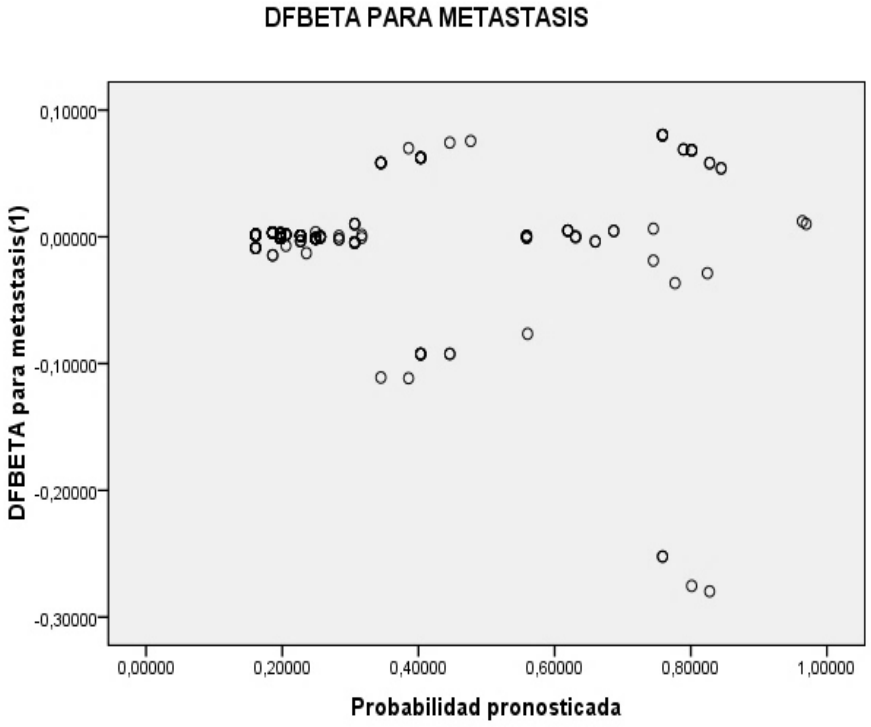
Dispersión de DFBeta para la variable neoplasia maligna o cancer



En el diagrama de dispersión, se observa que la observación 24 tienen un valor igual a 0,10429, mientras que la observación 48 tiene un valor igual a 0,10533; por lo tanto, ninguna de las observaciones serian influyentes en la estimación del coeficiente para la neoplasia maligna, pues los valores están por debajo del punto de corte que es igual a 0,136.

Figura 14

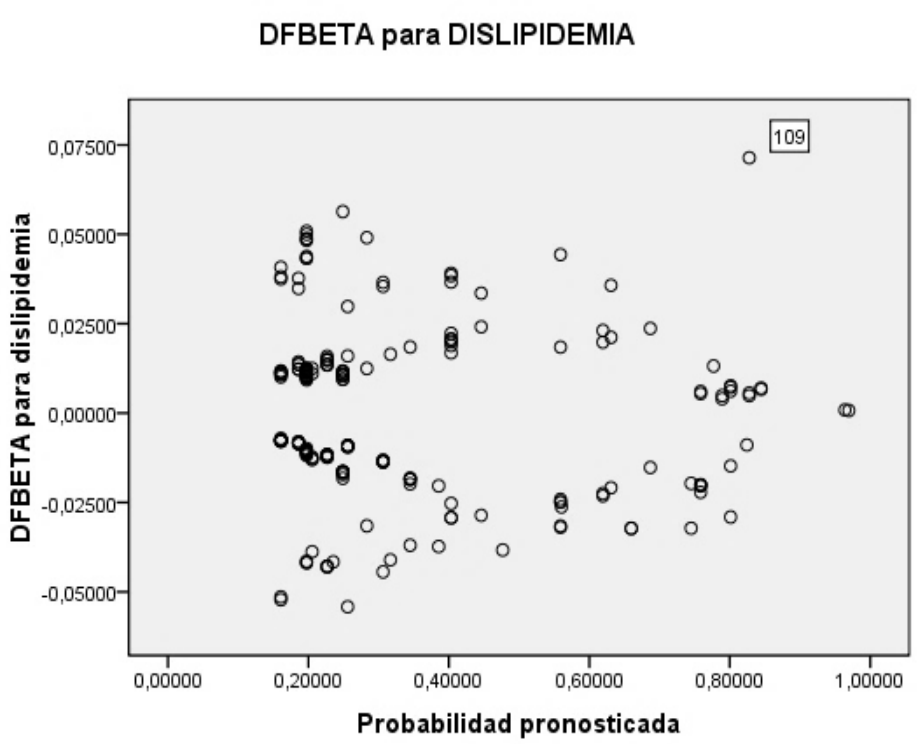
Dispersión de DFBeta para la variable metástasis



En el diagrama de dispersión, no se observa ningún dato que tenga un valor mayor que 0,136, por lo tanto, ninguna observación es influyente en la estimación del coeficiente de metástasis.

Figura 15

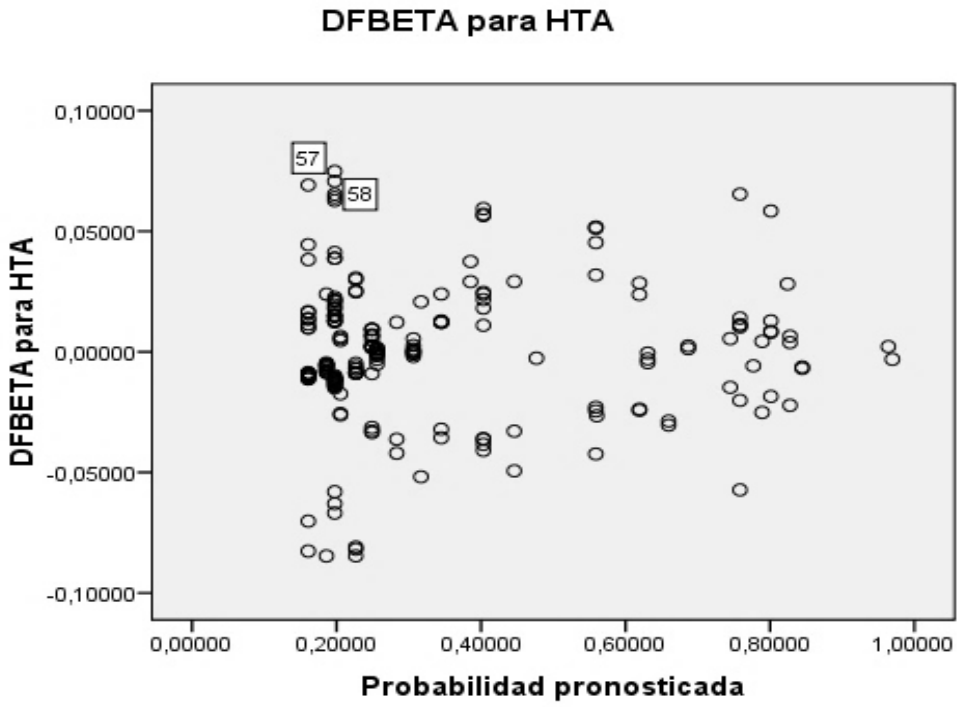
Dispersión de DFBeta para la variable dislipidemia



En el diagrama de dispersión, no se observa ningún dato que tenga un valor mayor que 0,136, por lo tanto, ninguna observación es influyente en la estimación del coeficiente de dislipidemia.

Figura 16

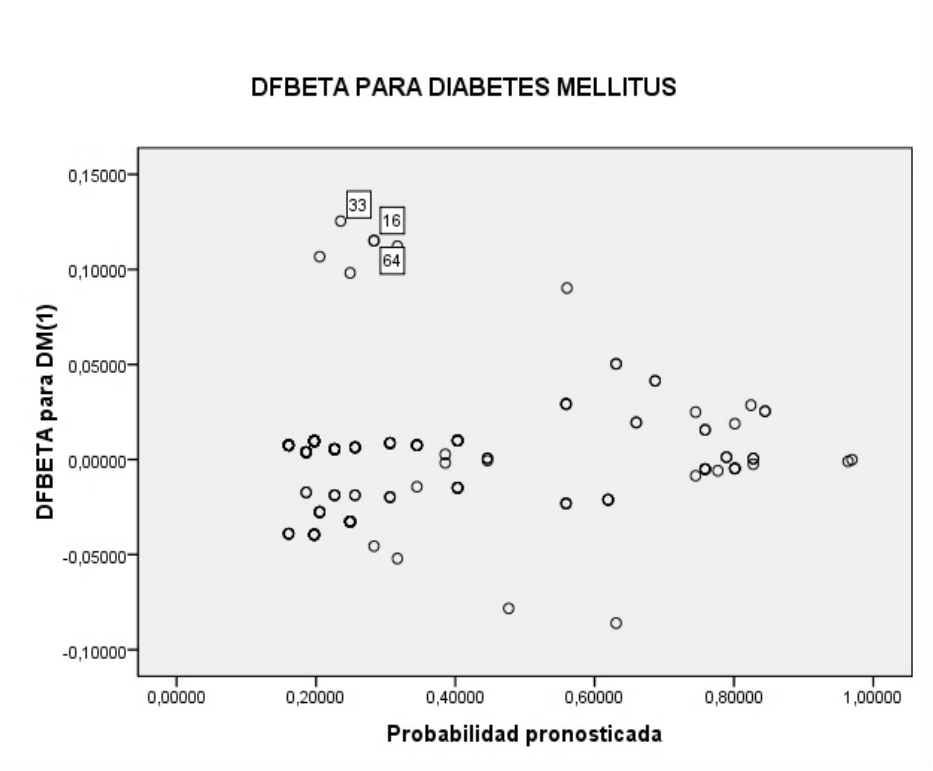
Dispersión de DFBeta para la variable hipertensión arterial



En el diagrama de dispersión, no se observa ningún dato que tenga un valor mayor que 0,136, por lo tanto, ninguna observación es influyente en la estimación del coeficiente de HTA.

Figura 17

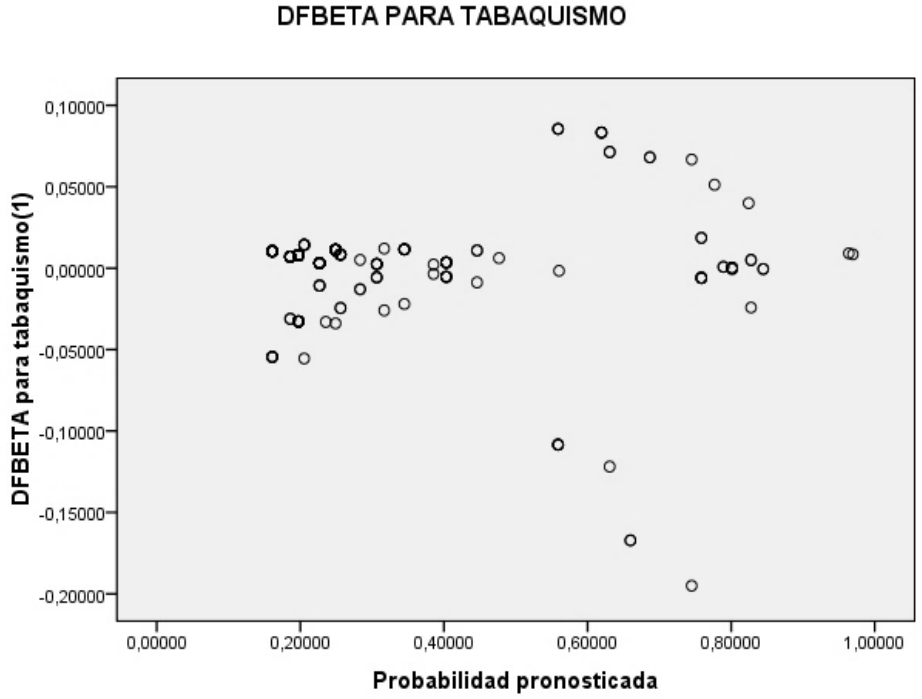
Dispersión de DFBeta para la variable diabetes mellitus



Nota. En el diagrama de dispersión, se observa que la observación 33 tienen un valor igual a 0,12544, mientras que las observaciones 16 y 64 tienen un valor igual a 0,11516; por lo tanto, ninguna de las observaciones serían influyentes en la estimación del coeficiente de Diabetes Mellitus, pues los valores están por debajo del punto de corte que es igual a 0,136.

Figura 18

Dispersión de DFBeta para la variable tabaquismo



Nota. En el diagrama de dispersión, no se observa ningún dato que tenga un valor mayor que 0,136, por lo tanto, ninguna observación es influyente en la estimación del coeficiente de tabaquismo. (Montgomery y otros, 2004)