

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Índice predictivo para la estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas

Agnerys López Sacerio<sup>1\*</sup> , Sadys Rendón Peralta<sup>2</sup> , Eduardo Eligio Barreto Fiu<sup>3</sup> ,  
Norisbel Alvarez Basulto<sup>4</sup> , Mailyn Acosta Alvarez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico José Luis Miranda, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>4</sup>Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Amalia Simoni”, Camagüey, Camagüey, Cuba

\*Agnerys López Sacerio. [alopezsacerio@gmail.com](mailto:alopezsacerio@gmail.com)

Recibido: 26/10/2020 - Aprobado: 28/04/2021

## RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad tromboembólica venosa es una frecuente complicación en las hemopatías malignas y tiene un significativo impacto en la morbilidad y la mortalidad. A pesar de existir múltiples scores bien validados para estratificar el riesgo de esta enfermedad en tumores sólidos, las hemopatías malignas están subrepresentadas en estos modelos.

**Objetivo:** diseñar un índice predictivo para la estratificación del riesgo trombótico en pacientes con hemopatías malignas.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles en el Hospital “Arnaldo Milián Castro” de la Provincia de Villa Clara, durante el período de octubre de 2016 a enero de 2019, en 285 pacientes hospitalizados con hemopatías malignas (94 con enfermedad tromboembólica y 191 sin). Para el análisis univariado fue aplicada la prueba de Chi-cuadrado, Odds Ratio para la estimación del riesgo y V de Cramer para la fuerza de asociación. La regresión logística y la curva ROC fueron aplicadas en el análisis multivariado.

**Resultados:** el índice predictivo de enfermedad tromboembólica quedó compuesto por cinco factores predictores: hipercolesterolemia, actividad tumoral, inmovilidad, uso de medicamentos trombogénicos y diabetes mellitus. Se definió como alto riesgo de trombosis al paciente que obtuvo cuatro puntos o más y bajo riesgo al que tuvo menos de cuatro puntos. El índice clasificó correctamente al 81,10% de los pacientes, para una sensibilidad del 59,57% y una especificidad del 92,15%. Los valores predictivos positivos y negativos fueron de 78,87% y 82,24%, respectivamente.

**Conclusiones:** el índice elaborado representó una herramienta específica y eficaz para la predicción de enfermedad tromboembólica en el paciente hospitalizado con hemopatía maligna.

**Palabras clave:** enfermedad tromboembólica venosa; hemopatías malignas; índice de predicción; eficacia

## ABSTRACT

**Introduction:** venous thromboembolic disease is a frequent complication in hematologic malignancies and has a significant impact on morbidity and mortality. Despite the existence of multiple well-validated scores to stratify the risk of this disease in solid tumors, hematological malignancies are underrepresented in these models.

**Objective:** to design a predictive index for the stratification of the thrombotic risk in patients with hematologic malignancies.

**Methods:** an analytical observational study of cases and controls was carried out in the "Arnaldo Milián Castro" Hospital from Villa Clara Province, during the period from October 2016 to January 2019, in 285 hospitalized patients with hematological malignancies (94 with thromboembolic disease and 191 without). For univariate analysis, Chi-square test, Odds Ratio for risk estimation and Cramer's V for strength of association were applied. Logistic regression and ROC curve were applied in the multivariate analysis.

**Results:** the predictive index of thromboembolic disease was composed of five predictors: hypercholesterolemia, tumor activity, immobility, use of thrombogenic drugs and diabetes mellitus. High risk of thrombosis was defined as a patient who scored four points or more and low risk as a patient who scored less than four points. The index correctly classified 81.10% of the patients, for a sensitivity of 59.57% and a specificity of 92.15%. The positive and negative predictive values were 78.87% and 82.24%, respectively.

**Conclusions:** the developed index represented a specific and effective tool for the prediction of thromboembolic disease in hospitalized patients with hematologic malignancy.

**Key words:** venous thromboembolic disease; hematological malignancies; prediction index; efficacy

## INTRODUCCIÓN

La trombosis se encuentra entre las cuatro primeras causas de muerte en el mundo, una de cada cuatro muertes en el mundo ocurre por causas relacionadas con ella. Por año se registran cerca de 900 000 estadounidenses afectados, lo que causa casi 100 000 muertes anuales, y su aparición se mantiene en aumento.<sup>(1)</sup> La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el paciente oncológico es de cuatro a siete veces más alta que en la población sin cáncer; esta enfermedad constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad.<sup>(2)</sup> La ETV es una frecuente complicación en las hemopatías malignas (HM) y tiene un significativo impacto en la morbilidad y la mortalidad y en la incidencia, similar a la observada en los tumores sólidos de alto riesgo trombótico.

El cáncer constituye un problema de salud mundial. En Cuba representa la primera causa de muerte en la población de 15 a 65 años, con 18 años de vida perdidos por 1 000 habitantes; solo en 2018 1 603 personas murieron a causa de malignidades hematológicas. Durante la última década se aprecia un aumento considerable en el número de casos diagnosticados con hemopatías malignas (HM) en la provincia y se informa una reiterada asociación entre estas y la ocurrencia de fenómenos trombóticos.<sup>(3,4)</sup>

Los factores de riesgo de ETV mayormente asociados al cáncer se dividen en factores de riesgo sociodemográficos: la edad avanzada, el sexo femenino y los

afroamericanos y los relacionados con la enfermedad: estadio avanzado, hospitalización, cirugía, terapia antiangiogénica, uso de factores estimulantes de colonias, transfusiones sanguíneas, uso de quimioterapia como derivados del platino, antraciclinas y de catéter venoso central y diferentes biomarcadores como: elevado conteo de leucocitos y de plaquetas, dímero D positivo y conteos elevados de factor tisular circulante, proteína C reactiva y P selectina soluble.<sup>(4,5,6,7,8)</sup>

A pesar de múltiples scores bien validados para estratificar el riesgo de ETV en tumores sólidos, las HM están subrepresentadas en estos modelos. En las HM, con excepción del mieloma múltiple, la trombocitemia esencial y los linfomas, no existen índices predictivos de trombosis ni protocolos disponibles que regulen el accionar médico relacionado con el uso de la tromboprofilaxis ni antecedentes de estudios de estas temáticas en Latinoamérica ni en Cuba.<sup>(5,6,7,8,9,10,11)</sup>

Esto ha motivado la realización de investigaciones en el Servicio de Hematología del Hospital "Arnaldo Milián Castro" que describen la ETV en HM y los factores predictivos para desarrollarla.<sup>(4)</sup>

En este contexto, y ante la necesidad de contar con una herramienta diagnóstica que facilite la clasificación de los pacientes con hemopatías malignas según su riesgo trombotico, se realiza esta investigación con el objetivo de diseñar un índice predictivo para la estratificación del riesgo de ETV en pacientes con hemopatías malignas.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y analítico de casos y controles en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, durante el período de octubre de 2016 a enero de 2019. La población de estudio estuvo constituida por 285 pacientes, que representaron la totalidad de enfermos hospitalizados con diagnóstico de hemopatías malignas desde diciembre de 2010 a junio de 2018. El grupo estudio se conformó con los 94 pacientes diagnosticados con ETV y en el grupo control fueron incluidos los 191 que no presentaron esta enfermedad.

Las variables seleccionadas estuvieron en correspondencia con el problema de esta investigación y el objetivo trazado y fueron escogidas de acuerdo a la bibliografía consultada y a estudios previos realizados en la provincia: inmovilidad (ECOG>2), diabetes mellitus, hipercolesterolemia, antecedentes patológicos personales de trombosis, obesidad, sepsis, uso de medicamentos trombogénicos, actividad tumoral y uso de catéter venoso central (CVC).

Al realizar la investigación se tuvieron en cuenta los aspectos éticos de la profesión médica porque se respetó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas y no se revelaron los datos de identidad de los pacientes estudiados.

Como parte del análisis bivariado con las variables que se consideraron formarían parte del índice para estratificar el riesgo trombotico se aplicó la prueba Chi-cuadrado bajo la hipótesis de independencia y se determinaron las razones de ventajas u oportunidades (Odds Ratio -OR-) para estimación de riesgo, con un intervalo de confianza del 95%.

Como medida de la fortaleza de la asociación entre la trombosis y las variables explicativas se calcularon los valores correspondientes al estadístico V de Cramer.

Se construyó una ecuación que define la función de regresión logística multivariada con respuesta dicotómica (binaria) a través del método hacia atrás de Wald y se estimaron los coeficientes de las variables en el modelo, las razones de oportunidad (OR) puntuales y por intervalos de confianza del 95%. Para el estudio de la validez del modelo se analizó el resultado de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Como colofón del análisis de la validez se construyó la curva ROC. En todas las pruebas de hipótesis se fijó el nivel de significación de 0,05 (resultado significativo). Todos los procedimientos estadísticos se realizaron mediante el software SPSS versión 21.0 para el sistema operativo Windows 10.0.

### **Construcción del índice predictivo**

Primeramente, se determinaron los pesos para cada variable predictora a partir de sus coeficientes en la ecuación del modelo logístico correspondiente. Se asignó el valor de uno al peso de la variable que exhibiera el menor coeficiente y se tomó este coeficiente como el de referencia. Para el resto de las variables los pesos se obtuvieron redondeando el cociente entre el coeficiente de la variable y el de referencia al número entero más cercano.

### **Estratificación del riesgo**

Se calculó el valor del índice para cada paciente y con el propósito de buscar estratos de riesgos diferentes se determinó el percentil 75 de la distribución empírica de los valores del índice, y se conformaron dos categorías:

- bajo riesgo: índice < valor del percentil 75
- alto riesgo: índice  $\geq$  valor del percentil 75

Para la evaluación del índice predictivo de trombosis se calcularon, además de la sensibilidad y la especificidad, los siguientes indicadores:

- Valor predictivo de una prueba o resultado positivo (VP+)
- Valor predictivo de una prueba negativa (VP-)
- Índice de validez o proporción correcta de aciertos (IV)
- Índice de Youden o versión 2 de la probabilidad corregida de detectar enfermedad (IJ)
- Razón de verosimilitud para resultados positivos (RV+)
- Razón de verosimilitud para resultados negativos (RV-).

## **RESULTADOS**

Hubo una asociación significativa entre la ocurrencia de trombosis y el ECOG > 2 ( $X^2=35,48$ ), la sepsis ( $X^2=6,13$ ), la diabetes mellitus ( $X^2=9,05$ ), la hipercolesterolemia ( $X^2=18,91$ ), la actividad tumoral ( $X^2=43,32$ ), la obesidad ( $X^2=6,45$ ), el antecedente de trombosis ( $X^2=14,58$ ) y el uso de medicamentos trombogénicos ( $X^2=15,36$ ). La actividad tumoral resultó ser la variable más fuertemente asociada a la aparición de la trombosis, con una V Cramer de 0,390, seguida de la inmovilidad, la hipercolesterolemia y el uso de medicamentos trombogénicos, con V Cramer de 0,353, 0,258 y 0,232,

respectivamente; la de menor fuerza de asociación fue la presencia del CVC, representada por una V Cramer de tan solo 0,034.

Los factores predictivos de trombosis identificados por regresión logística al aplicarse el método hacia atrás de Wald fueron la inmovilidad, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el uso de medicamentos trombogénicos y la actividad tumoral (Tabla 1).

**Tabla 1.** Factores predictores de trombosis según el análisis de regresión logística

Factores	Coefficiente	Wald	p	OR	IC 95,0% para OR Superior	IC 95,0% para OR Inferior
Inmovilidad(ECOG>2)	2,28	28,01	0,0000	9,80	4,21	22,81
Diabetes Mellitus	1,05	3,99	0,0458	2,86	1,02	8,04
Hipercolesterolemia	2,48	18,21	0,0000	11,97	3,83	37,41
Uso de medicamentos trombogénicos	1,59	13,51	0,0002	4,90	2,10	11,43
Actividad tumoral	2,41	33,59	0,0000	11,09	4,92	25,03
Constante	-3,41	64,62	0,0000	0,03		

IC: Intervalo de confianza;  $X^2=3,053$ ;  $p=0,692$  (prueba de Hosmer y Lemeshow)

El modelo de regresión logística tuvo un área bajo la curva ROC de 0,8532; con un alto nivel de significación ( $p=0,0000$ ) e intervalo de confianza al 95%.

De los 191 pacientes que no presentaron trombosis 170 fueron correctamente predichos por el modelo de regresión logística, para un 89,01%; mientras que de los 94 que si presentaron el evento trombotico el 64,89% fue fielmente identificado.

La Tabla 2 muestra el puntaje correspondiente a cada factor predictivo según su coeficiente de asociación por regresión logística. El valor de coeficiente más bajo correspondió a la variable diabetes mellitus (1,05), que fue tomado como referencia y al que se le otorgó el valor de 1 punto en el índice pronóstico. El resto de los coeficientes se dividieron por el valor de referencia, se redondeó este cociente al número entero más cercano y quedó el valor de 2 puntos para el resto de las variables: hipercolesterolemia, actividad tumoral, inmovilidad y uso de medicamentos trombogénicos. Cada vez que la variable estuvo presente se sumó el valor correspondiente en el índice pronóstico, mientras que cuando estuvo ausente, la misma se representó como 0.

**Tabla 2.** Puntajes de los predictores de trombosis en pacientes con hemopatías malignas

Variable	Coefficiente	Puntos
Hipercolesterolemia	2,48	2
Actividad tumoral	2,41	2
Inmovilidad	2,28	2
Uso de medicamentos trombogénicos	1,59	2
Diabetes mellitus	1,05	1

Escala predictiva

Alto riesgo: índice  $\geq 4$  puntos; Bajo riesgo: índice  $< 4$  puntos

La estratificación del riesgo se realizó a través de los percentiles y se definió en la escala predictiva como alto riesgo a los pacientes que obtuvieron 4 puntos o más, lo que correspondió con el percentil 75 de la distribución empírica de los

valores del índice pronóstico, y como bajo riesgo los que obtuvieron menos de 4 puntos.

De los 191 pacientes sin trombosis el índice pronóstico fue capaz de clasificar correctamente a 176, para una especificidad del 92,15% y un VPN de 82,24%, mientras que 56 de los 94 pacientes que sufrieron el evento trombotico fueron identificados positivamente, para una sensibilidad del 59,57% y un VPP del 78,87%.

## DISCUSIÓN

La trombosis representa una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en el paciente con cáncer. Aunque existen varias escalas que delimitan el riesgo de ETV en estos pacientes, los que padecen malignidades hematológicas están muy poco representados en estos modelos.<sup>(11)</sup>

El análisis bivariado mostró asociación significativa entre la ocurrencia de ETV y los factores de riesgo trombotico: obesidad, sepsis, antecedentes patológicos personales de trombosis, inmovilidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, uso de medicamentos trombogénicos y actividad tumoral; lo que coincide con otros estudios multicéntricos realizados.<sup>(12,13,14)</sup>

La obesidad incrementa la activación plaquetaria, aumenta la concentración y la actividad de los factores plasmáticos de la coagulación y deteriora la fibrinólisis por la disminución de la producción de PAI-1. Además, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial, los trastornos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa y la resistencia a la insulina se invocan también en la patogenia del estado protrombotico en obesos. El riesgo trombotico incrementado por la infección, tanto temprano como tardío, se observa entre pacientes hospitalizados, en los que puede potenciarse al unirse el efecto de la movilidad reducida y la inflamación.

La inmunosupresión que distingue a los pacientes con hemopatías malignas los hace más susceptibles al desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infecciones que puede desencadenar la ETV. El estasis venoso que acompaña la inmovilidad constituye uno de los tres elementos propuestos por Virchow como precipitantes de la ETV; la diabetes mellitus (DM), por su parte, produce un estado protrombotico por alteraciones en los factores de coagulación, del sistema fibrinolítico y de las plaquetas. La disfunción endotelial es común en la DM; el estrés oxidativo disminuye la formación de óxido nítrico (ON) y con ello su capacidad antitrombotica y vasodilatadora. Varios estudios proponen, además, hiperactividad plaquetaria por una pérdida de la inhibición plaquetaria mediada por la insulina.

Estudios epidemiológicos prospectivos demuestran una fuerte y progresiva relación entre el colesterol total y el LDL-C con la morbimortalidad por trombosis. Los altos niveles de colesterol plasmático obedecen al incremento, fundamentalmente, de las LDL-C identificada como aterogénica.

El tratamiento antineoplásico se asocia con una alta incidencia de ETV. Incluye quimioterapia, terapia hormonal y agentes antiangiogénicos solos o en combinación. Las células tumorales circulantes en pacientes con actividad tumoral inducen un estado protrombotico y antifibrinolítico a través de múltiples mecanismos y constituyen un factor de riesgo de elevada asociación a la trombosis en esta data.<sup>(12,13,14)</sup>



Los pacientes estudiados con hipercolesterolemia y actividad tumoral presentaron 11 veces más posibilidades de desarrollar trombosis que los que no presentaban estos factores de riesgo seguidos, en orden de frecuencia, por la inmovilidad, el uso de medicamentos trombogénicos y la diabetes mellitus a partir de los valores de OR obtenidos; por lo que fueron identificados como predictores de la ocurrencia de ETV en pacientes con HM a través de la regresión logística.

Un estudio realizado en la Provincia de Villa Clara durante el año 2016 señaló a la regresión logística binaria como el modelo estadístico más eficaz para identificar el valor predictivo de los diferentes factores de riesgo, con un área bajo la curva ROC de casi el doble que la alcanzada por el árbol de decisiones.<sup>(4)</sup>

En la presente investigación el modelo de regresión logística logró un por ciento global de clasificación mayor del 80%, con un área bajo la curva ROC de 0,8532 y un alto nivel de significación.

Los factores predictivos de ETV identificados son la inmovilidad, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el uso de medicamentos trombogénicos y la actividad tumoral, con un intervalo de confianza de 95,0% en todos los casos y tuvieron un nivel de significación de 0,692 según las pruebas de Hosmer y Lemeshow.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son indicadores básicos utilizados para medir el desempeño de pruebas diagnósticas. A través de las dos primeras se evalúa la validez de la prueba y a través de los valores predictivos su seguridad.<sup>(15)</sup>

La sensibilidad se define como la probabilidad de que el índice pronóstico clasifique como alto riesgo a una persona que efectivamente desarrolló la trombosis; representa, pues, la fracción de verdaderos alto riesgo (positivos). En cambio, la especificidad se define como la probabilidad de que el resultado del índice sea bajo riesgo en una persona sana, por tanto, representa la fracción de verdaderos bajo riesgo (negativos).<sup>(16)</sup>

El valor predictivo positivo (VPP) representa el por ciento de personas realmente enfermas respecto del total de personas que han dado alto riesgo en la prueba. Un alto valor predictivo negativo (VPN) indica que la probabilidad de que la persona esté sana si resultó bajo riesgo en la prueba diagnóstica es muy alta.<sup>(16)</sup>

Según los indicadores básicos de desempeño definidos anteriormente el índice predictivo para la estratificación del riesgo trombótico en pacientes con hemopatías malignas tuvo una alta especificidad, lo que evidencia que el modelo es capaz de clasificar correctamente al paciente con alta probabilidad de desarrollar el evento trombótico porque discrimina, con más de un 90% de fidelidad, a los que constituyen bajo riesgo.

Hubo una probabilidad de más del 75% de que el paciente que fuera clasificado como alto riesgo desarrollara el evento trombótico (VPP). Al ser verificada la razón de verosimilitud positiva (RV +) se demostró que es casi ocho veces más probable que un paciente con trombosis sea clasificado como alto riesgo que un paciente que no desarrolló la enfermedad.

Un estudio realizado en el Hospital Beijing Shijitan, de China, en 2017, en el que se aplicó la escala de Padua mostró que la misma, al ser aplicada en pacientes hospitalizados con ETV en la población general, presentó una

sensibilidad de 67,5% y una especificidad del 87,5% ( $p < 0,05$ ), valores muy similares a los encontrados este índice;<sup>(17)</sup> a diferencia de una validación externa de escalas de ETV asociado al cáncer en pacientes con HM publicada en 2017 y que mostró un VPP de 14,8% para el score de Khorana. Este VPP, muy inferior a lo recomendado para pruebas diagnósticas de este tipo, evidencia la necesidad de desarrollar herramientas específicas para esta población de pacientes.<sup>(18)</sup>

Las herramientas para estratificar el riesgo de trombosis pueden contribuir a reducir el número de medicamentos utilizados e individualizar la terapia y guiarla hacia los que presentan un riesgo incrementado de esta complicación. Un índice de riesgo ideal es el que ayuda al médico tratante no solo a identificar el posible paciente en riesgo sino a descartar, de igual manera, al que presenta menor probabilidad de presentar la afección.<sup>(19)</sup>

Que la prueba diagnóstica que se presenta posea una alta especificidad, con valores predictivos, tanto positivos como negativos, altos, es de gran importancia, no solo por la disminución del riesgo de hemorragias y otras complicaciones asociadas al uso de trombotoprofilaxis en pacientes de bajo riesgo y que por sufrir una HM pueden tener trombocitopenia, sino también por el ahorro de gastos relacionados con la trombotoprofilaxis farmacológica en pacientes con baja probabilidad de desarrollar un evento trombotico. De esta forma, los recursos serán destinados a los enfermos de alto riesgo.

## CONCLUSIONES

El índice predictivo de ETV quedó conformado por cinco factores predictores: hipercolesterolemia, actividad tumoral, inmovilidad, uso de medicamentos trombotogénicos y diabetes mellitus y es capaz de clasificar correctamente a la mayoría de los pacientes, por lo que representó una herramienta específica y eficaz para la predicción de la ETV en el paciente hospitalizado con hemopatía maligna. Esto permitirá un enfoque terapéutico más individualizado, así como la protocolización del uso profiláctico de heparinas de bajo peso molecular con el fin de disminuir la incidencia de esta complicación y elevar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Tromboembolismo venoso (coágulos de sangre). ¿En riesgo de tener coágulos de sangre? [Internet]. Atlanta: CDC; 2021 [citado 20/03/2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/dvt/features/trombosisvenosaprofunda.html>
2. Salvador C, Segura Á. Modelos predictivos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa [Internet]. Madrid: SEOM; 2019 [citado 20/03/2021]. Disponible en: [https://seom.org/images/Modelos\\_predictivos\\_de\\_riesgo\\_ETV.pdf](https://seom.org/images/Modelos_predictivos_de_riesgo_ETV.pdf)
3. Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2018. La Habana: ONEI; 2019 [citado 01/08/2019]. Disponible en: [http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/aec\\_2019\\_0.pdf](http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/aec_2019_0.pdf)
4. López-Sacerio A, Álvarez-Basulto N, Batista-Hernández NE, Álvarez-Acosta M. Factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 11/02/2019];33(Supl.



- 1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:  
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/viewFile/814/626>
5. Grupo de Coordinación de Expertos. Trombosis asociada al cáncer (TAC), una causa de muerte muchas veces ignorada en pacientes con cáncer: medidas necesarias para mejorar los resultados en salud y reducir la mortalidad. (Adaptación española del White Paper original) [Internet]. Dinamarca: LEO Pharma; 2017 [citado 01/08/2018]. Disponible en: <https://trombo.info/wp-content/uploads/2017/11/Trombosis-asociada-al-cancer-TAC.pdf>
  6. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 [citado 03/01/2019];41(1):3-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11239-015-1311-6>. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>
  7. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: Biomarker analyses of the CATCH trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [citado 03/01/2019];35(10):1078-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029329/>. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.4564>
  8. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 [citado 01/03/2018];117(4):801-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28150851>. <https://doi.org/10.1160/th16-08-0631>
  9. Silveira G, López I, Carlomagno A, De Andrés F, Ventura V, Baccelli A, et al. Evaluación de la prescripción de trombo-profilaxis farmacológica y valoración del impacto que generan distintas estrategias para mejorar su indicación. *Rev Urug Med Int* [Internet]. 2017 [citado 01/03/2018];2(1):21-24. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972017000100021](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000100021)
  10. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* [Internet]. 2017 [citado 01/03/2018];102(9):1494-1501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685240/>. <https://haematologica.org/article/view/8184>
  11. Van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakis V, Gross PL, Shivakumar S, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res* [Internet]. 2018 [citado 11/02/2019];163:41-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353682/>. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.009>
  12. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016 [citado 01/03/2019];42(8):808-820. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5146955/>. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592333>
  13. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 [citado 03/01/2019];91(10):1014-1019. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24466/full>. <https://doi.org/10.1002/ajh.24466>
  14. Garcia-Raso A, Ene GS, Llamas Sillero P. Alterations of lipid profile are a risk factor for venous thromboembolism and thrombotic complications. *Eur J Lipid Sci*

- Technol [Internet]. 2014 [citado 21/04/2018];116(5):514-520. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejlt.201300414/full>.  
<https://doi.org/10.1002/ejlt.201300414>
15. Bravo-Grau S, Cruz JP. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su interpretación. Rev Chil Radiol [Internet]. 2015 [citado 01/03/2019]; 21(4):158-164. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v21n4/art07.pdf>
16. Moratalla Rodríguez G. Lectura crítica de artículos de pruebas diagnósticas II: análisis de resultados. Radiol [Internet]. 2015 [citado 21/04/2018];57(Supl. 1):22-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833814001775>.  
<https://doi.org/10.1016/j.rx.2014.11.004>
17. Chen XL, Pan L, Wang Y. Validity of Padua risk assessment scale for assessing the risk of deep venous thrombosis in hospitalized patients. Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Internet]. 2018 [citado 11/12/2018];57(7):514-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996271/>.  
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.009>
18. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Comparative analysis of predictive models for thromboembolic events in lymphoma patients. Hematol Oncol [Internet]. 2017 [citado 11/12/2018]; 35(52):416. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.2439\\_198](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.2439_198).  
[https://doi.org/10.1002/hon.2439\\_198](https://doi.org/10.1002/hon.2439_198)
19. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica [Internet]. 2019 [citado 11/12/2018];104(6):1277-1287. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/early/2019/01/02/haematol.2018.209114>.  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararan no tener conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

ALS: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción– (revisión y edición).

SRP: análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original, redacción– (revisión y edición).

EEBF: curación de datos, metodología.

NAB y MAA: análisis formal, investigación.