

Prevención de la tromboembolia venosa a partir de 2020

Matthew Nicholson , * Noel Chan , Vinai Bhagirath y Jeffrey Ginsberg

J Clin Med . 2020 agosto; 9 (8): 2467.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465935/?report=classic>

Abstracto

La tromboembolia venosa (TEV) es la tercera causa más común de mortalidad vascular en todo el mundo y comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). En esta revisión, discutimos cómo la comprensión de la epidemiología del TEV y los resultados de los ensayos de tromboprofilaxis han dado forma al enfoque actual para la prevención del TEV. Discutiremos la tromboprofilaxis moderna en lo que respecta a factores de riesgo genéticos, terapias hormonales exógenas, embarazo, cirugía, hospitalización médica, cáncer y lo que se sabe hasta ahora sobre la TEV en la infección por COVID-19.

Palabras clave: TEV, EP, TVP, profilaxis, prevención, epidemiología, COVID, cáncer.

1. Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es la tercera causa más común de mortalidad vascular en todo el mundo y comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) [1]. En la práctica clínica, alrededor de dos tercios de los episodios de TEV se manifiestan como TVP y un tercio como EP con o sin TVP [2 , 3]. Con menos frecuencia, la trombosis afecta a otras venas, incluidas las venas de las extremidades superiores, los senos venosos cerebrales y las venas mesentéricas, renales y hepáticas. La tromboembolia venosa en sitios poco comunes se analiza en otro artículo de este compendio de TEV [4]. Para esta revisión, el término TVP se referirá a la trombosis venosa profunda que afecta las venas de las extremidades inferiores, incluida la vena cava inferior. Cuando se habla de TEV, TVP y EP, estos términos se refieren a eventos sintomáticos, excepto cuando se indique lo contrario.

Los factores de riesgo de TEV se pueden subdividir en factores que promueven la estasis venosa, factores que promueven la hipercoagulabilidad de la sangre y factores que causan inflamación o lesión endotelial. Estas tres categorías amplias, enseñadas con frecuencia como "tríada de Virchow", han formado la base para comprender y categorizar los factores de riesgo de TEV durante más de un siglo. Una comprensión clara de los factores de riesgo de TEV es vital para identificar a los pacientes con riesgo de TEV que se beneficiarían de la tromboprofilaxis. El riesgo de TEV de un paciente individual depende de factores intrínsecos específicos del paciente (como factores de riesgo genéticos, edad o índice de masa corporal) y del riesgo adquirido debido al contexto o situación únicos (como hospitalización, cirugía o cáncer). Los factores de riesgo también se clasifican con frecuencia en "transitorios frente a persistentes" y "mayores frente a menores".

El objetivo principal de la profilaxis farmacológica de la TEV es prevenir la EP mortal, y en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes quirúrgicos la profilaxis farmacológica de la TEV se asocia con una reducción de la mortalidad [5 , 6]. Los primeros estudios clínicos en la prevención del TEV se centraron en el beneficio potencial de la anticoagulación profiláctica en poblaciones con alto riesgo de TEV. Este enfoque es fácil de implementar en la atención del paciente, y la profilaxis farmacológica de TEV para pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados se incluye con frecuencia en los conjuntos de órdenes de admisión para estos pacientes. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que el riesgo de hemorragia con tromboprofilaxis anticoagulante anuló su beneficio en algunos grupos de pacientes [7 , 8 , 9]. Los ensayos posteriores están examinando si es posible mejorar este enfoque mediante el desarrollo de una herramienta de predicción de riesgo para identificar a las personas con alto riesgo de TEV que se beneficiarían más de la tromboprofilaxis. En esta revisión, discutimos cómo la epidemiología de la TEV y los resultados de los ensayos de tromboprofilaxis contemporáneos han mejorado nuestra comprensión de los factores de riesgo y nuestra capacidad para mejorar los beneficios de la profilaxis de la TEV. En particular, discutiremos la tromboprofilaxis moderna en lo que respecta a factores de riesgo genéticos, terapias hormonales exógenas, embarazo, cirugía, hospitalización médica, cáncer y lo que se sabe hasta ahora sobre la TEV en la infección por COVID-19.

1.1. La tromboembolia venosa sigue siendo un problema de salud pública importante

La embolia pulmonar ha sido denominada "la principal causa de muerte evitable en pacientes hospitalizados" y "la prioridad número uno para mejorar la seguridad del paciente en los hospitales" [10]. La incidencia de TEV es mayor en los países de ingresos altos que en los países de ingresos bajos, incluso después de ajustar por edad, origen étnico, diagnóstico de cáncer incidente, índice de masa corporal (IMC) y terapias antitrombóticas [11]. En los países occidentales, las tasas de incidencia de TEV y EP son aproximadamente 0,87-1,82 por 1000 personas-año y 0,45-0,95 por 1000 personas-año, respectivamente [2 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16]. En los Estados Unidos, esto se traduce en 300.000-600.000 casos de TEV por año, y se estima que los episodios de TEV incidentes anuales cuestan a la atención sanitaria estadounidense más de 7.000 millones de dólares cada

año [17]. Las tasas de TEV son más bajas en las poblaciones asiáticas y más altas en las poblaciones del norte de Europa [18 , 19]. Las características del paciente y los factores de riesgo de TEV también varían según la región. Una mayor proporción de episodios de TEV en las poblaciones caucásicas son idiopáticos en comparación con las poblaciones asiáticas, africanas e hispanas [20]. En un estudio de Sudáfrica, el VIH fue el factor de riesgo identificable más común de TEV y, sin embargo, en muchos estudios de TEV, no se informan datos sobre el VIH [21 , 22]. El tromboembolismo venoso y su morbilidad, mortalidad y cargas financieras asociadas, incluida la hospitalización y el tratamiento, representan un importante problema de salud pública.

La evaluación del impacto de la TEV en nuestros sistemas de salud también debe considerar la carga de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con sospecha de TEV, así como la carga de un diagnóstico erróneo. En la población general, sólo uno de cada cinco pacientes que son evaluados para TEV en el servicio de urgencias por TEV es diagnosticado con TEV [23 , 24]. En las pacientes embarazadas, solo una de cada veinticinco pacientes evaluadas para TEV es diagnosticada con TEV [23 , 25]. En consecuencia, cuando las pruebas de diagnóstico se aplican a una población con incidencia de TEV de baja a moderada, el valor predictivo positivo es moderado (~ 60%) y los falsos positivos son frecuentes. Dado que descartar la TEV a menudo requiere una evaluación clínica, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, la verdadera carga sanitaria de la TEV debe considerar estos costes, así como el coste del sobrediagnóstico y el infradiagnóstico [26].

A pesar de la morbilidad y mortalidad considerables, la conciencia pública sobre la TEV sigue siendo escasa. En una encuesta de seis países desarrollados, solo el 28% de los encuestados conocían los síntomas de la EP y solo el 19% conocían los síntomas de la TVP [1]. Se cree que un mayor reconocimiento de los síntomas de la TVP y la EP podría conducir a una presentación más temprana y evitar la EP fatal. Iniciativas como el “Día Mundial de la Trombosis” de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) buscan promover la conciencia pública sobre la TEV.

1.2. El tromboembolismo venoso existe en una jerarquía de importancia clínica

Los trombos venosos consisten principalmente en fibrina y glóbulos rojos [27]. Los fuertes factores de riesgo de TEV, como la cirugía, el trauma y la inmovilidad, activan las proteínas procoagulantes e inician un ciclo de retroalimentación altamente regulado que finalmente genera y organiza las hebras de fibrina que caracterizan la trombosis venosa. Los medicamentos anticoagulantes utilizados en la prevención de la trombosis venosa se dirigen a proteínas procoagulantes críticas a lo largo de esta vía para inhibir su actividad y prevenir la formación de coágulos de fibrina. La mayoría de los trombos venosos se originan en el bolsillo valvular de las venas de la pantorrilla, donde la estasis venosa suele ser secundaria a los efectos de la gravedad, la capacitancia venosa y el flujo alterado alrededor de las válvulas venosas. A partir de ahí, los coágulos venosos pueden propagarse proximalmente a lo largo de las venas profundas de las piernas. A medida que los coágulos se extienden hacia vasos más grandes y proximales, aumenta el riesgo de embolización. Los coágulos que embolizan viajan a través de venas sucesivamente más grandes que devuelven sangre al corazón y a la vasculatura pulmonar. Desde allí, los émbolos entran sucesivamente en arterias pulmonares más pequeñas e impiden la circulación cuando la vasculatura se vuelve demasiado pequeña para que pase el coágulo.

No todos los coágulos son iguales. Aunque comparten una patogenia común, el pronóstico de los eventos de TEV difiere significativamente y los eventos más proximales llevan un mayor riesgo de embolización y potencial de mortalidad [28 , 29 , 30]. El tromboembolismo venoso ocurre en una jerarquía de importancia clínica, comenzando con EP fatal, EP sintomática, TVP proximal sintomática, TVP proximal asintomática, TVP distal sintomática y TVP distal asintomática. Los estudios de la epidemiología de la TEV a menudo combinan estos resultados en un único resultado compuesto a pesar de su dispar relevancia clínica.

Es significativamente menos probable que la TVP aislada en la pantorrilla cause EP y, en muchos casos, su relevancia clínica es incierta [29 , 30]. La mayor parte de la TVP distal se resuelve espontáneamente debido a la actividad del sistema fibrinolítico, y la TVP distal es una afeción autolimitada en la mayoría de los pacientes sin factores de riesgo continuos. En muchos de los ensayos controlados aleatorios originales que exploraron los beneficios de la profilaxis farmacológica con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM), el resultado primario fue impulsado por el diagnóstico de TVP asintomática de la pantorrilla mediante venografía exigida por el protocolo. La TVP asintomática por venografía obligatoria se diagnostica entre 5 y 21 veces más a menudo que la TVP sintomática [31], y un metaanálisis de ensayos de profilaxis en pacientes quirúrgicos encontró que la proporción de trombosis asintomáticas y sintomáticas variaba ampliamente de 3: 1 a 104: 1 con una proporción mediana de 14: 1 [32]. Esta amplia variación en la proporción de trombos en las venas de la pantorrilla asintomáticos y sintomáticos confunde los intentos de comparar las estrategias de tromboprofilaxis. Al incluir estos eventos, los estudios aumentan el poder para mostrar resultados estadísticamente significativos, pero sobreestiman la eficacia de los agentes antitrombóticos administrados al incluir eventos de relevancia clínica incierta.

La distinción entre TVP proximal y distal también es fundamental para determinar el riesgo de EP y TVP recurrente después de suspender el tratamiento anticoagulante. La sabiduría convencional dice que la TVP distal aislada rara vez causa EP sintomática. Los episodios de TVP distal también tienen un riesgo menor de recurrencia en comparación con los episodios proximales. En ausencia de factores de riesgo identificables, la diferencia en los eventos recurrentes puede ser profunda, y la recurrencia después de una TVP distal no provocada ocurre con una razón de riesgo ajustada de 0,11 (IC del 95%: 0,03-0,45) en comparación con los eventos proximales [33].

No se han realizado ensayos aleatorizados que se dirijan específicamente a la TEV asintomática e incidental, y el enfoque óptimo para el tratamiento de la TEV asintomática o incidental se extraña de los estudios de pacientes con eventos sintomáticos [34]. La EP asintomática o incidental se detecta en aproximadamente el 1% de las TC de tórax realizadas para indicaciones distintas de la EP [35]. Las directrices del American College of Chest Physician (ACCP) recomiendan que los pacientes con TEV asintomático reciban los mismos tratamientos que aquellos con TEV sintomático comparable [34]. Una excepción importante a esta recomendación es el caso de la TEP subsegmentaria aislada de bajo riesgo con ecografía normal de las piernas, que debe manejarse con vigilancia clínica sobre anticoagulación [36].

Con el tiempo, la incidencia de TEV ha aumentado, pero la mortalidad por TEV no [37]. Si bien parte de esto puede deberse a los avances en el tratamiento, algunos autores atribuyen este cambio aparentemente incongruente a la detección de TEV más pequeñas con menor relevancia clínica. Las técnicas modernas de exploración por tomografía computarizada ahora pueden detectar PE pequeñas en arterias pulmonares subsegmentarias que son de importancia clínica incierta. Hasta la fecha, ningún ensayo controlado aleatorizado ha explorado adecuadamente la cuestión de si el tratamiento anticoagulante de la EP subsegmentaria aislada confiere un beneficio clínico [38]. Los ensayos en curso explorarán si los tratamientos de anticoagulación para la embolia pulmonar subsegmentaria aislada tienen un impacto significativo en los resultados centrados en el paciente [39]. Incluso en presencia de malignidad, donde el tratamiento de eventos incidentales y distales es una práctica generalmente aceptada, la falta de evidencia excluye recomendaciones definitivas para el tratamiento de la EP subsegmentaria [40].

1.3. Una onza de prevención vale una libra de curación

La prevención de la EP mortal es el objetivo principal de la profilaxis anticoagulante para la TEV. La tasa de letalidad en un mes por TEV varía del 2,8 al 12% [14 , 20 , 41 , 42]. La tasa de letalidad por EP representa prácticamente la totalidad de la letalidad global por TEV, y la presentación inicial del 24% de los pacientes con EP es la muerte súbita [43].

La prevención de la TEV también evita una morbilidad significativa posterior a la TEV. Tres afecciones que pueden desarrollarse a pesar del tratamiento adecuado de la TEV son el síndrome postrombótico (PTS), la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH) y el síndrome post-EP. El síndrome postrombótico es un diagnóstico clínico y se compone de una variedad de síntomas de las extremidades inferiores que persisten después del tratamiento de la TVP, que incluyen dolor, parestesias, pigmentación de la piel, restricción funcional y, en raras ocasiones, úlceras por estasis venosa. La incidencia de SPT después de TEV varía de ~ 20 a 60% (dependiendo de la definición de SPT) 1 a 2 años después del diagnóstico de TEV, con un 4,0-5,6% de los pacientes que desarrollan síntomas debilitantes que indican SPT grave [44 , 45]. La prevalencia de HPTEC después de TEV varía significativamente en la literatura y se estima en un 3-4% [46 , 47]. El desarrollo de HPTEC después de la EP no se ve afectado por la intensidad de la anticoagulación después de un episodio de EP índice y probablemente representa una patobiología distinta de la EP aguda [48]. Las alteraciones a largo plazo del intercambio de gases y la disfunción del ventrículo derecho son objeto de un estudio en curso bajo la etiqueta "Síndrome post-EP". El síndrome pos-EP comprende varios déficits funcionales a largo plazo que pueden ocurrir después de una EP aguda y están asociados con una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud [49 , 50]. La prevalencia y la gravedad potencial de estas afecciones deben considerarse al determinar los posibles beneficios de prevenir la TEV. Evitar la muerte súbita y reducir la morbilidad posterior a la EP no son los únicos beneficios de la profilaxis con anticoagulantes, y la prevención de la TEV es importante para evitar la incomodidad del paciente, los tratamientos anticoagulantes y los riesgos asociados, las visitas a especialistas, los retrasos en los procedimientos y la posibilidad de realizar pruebas adicionales.

1.4. Enfoques para prevenir la tromboembolia venosa

Hay dos formas principales de reducir el riesgo de TEV. La primera es evaluar a los pacientes antes y después de la operación con pruebas de diagnóstico precisas. Al diagnosticar precozmente la TEV, se podría proporcionar tratamiento para detener la progresión y evitar la morbilidad y la mortalidad asociadas con la TEV aguda. Desafortunadamente, la venografía de contraste es cara, dolorosa y poco práctica de realizar fuera de los estudios clínicos [26]. Los estudios menos invasivos, como la ecografía venosa, son menos sensibles en pacientes asintomáticos que en pacientes sintomáticos [51 , 52]. Esto probablemente se deba a que la mayoría de los trombos son trombos pequeños, no oclusivos de la vena de la pantorrilla, la mayoría de los cuales pueden no extenderse y causar TVP o EP sintomática y tienen una importancia clínica incierta. El cribado de pacientes "en riesgo" es poco práctico y demasiado caro para realizarlo fuera de los ensayos clínicos.

El segundo enfoque consiste en tomar medidas para prevenir el TEV. Las medidas generales, como el fomento de la deambulación temprana después de la cirugía, pueden adoptarse universalmente sin perjuicio. Además, se ha demostrado que la profilaxis activa con medios mecánicos o farmacológicos reduce el riesgo de TEV. La profilaxis mecánica se refiere a dispositivos, como medias de compresión graduada y dispositivos de compresión neumática intermitente, que disminuyen la estasis venosa en las extremidades inferiores. La profilaxis mecánica no conlleva riesgo de hemorragia, pero puede ser incómoda y el uso prolongado puede provocar lesiones cutáneas y otras complicaciones cutáneas [9]. Dada la relativa escasez de pruebas para la profilaxis mecánica, esta revisión se centrará en el uso de la profilaxis farmacológica. Los medicamentos anticoagulantes en dosis bajas reducen el riesgo de TEV en un 50 a 80% en una variedad de circunstancias clínicas a costa de un modesto aumento en el riesgo de hemorragia. Los ensayos en la prevención de la TEV intentan identificar grandes grupos de pacientes

que tienen un riesgo elevado, como los pacientes después de cirugías de cadera, y administran anticoagulantes en dosis bajas con el objetivo de reducir la TEV.

Los estudios iniciales evaluaron la “minidosis de heparina no fraccionada (UFH)” (UFH en dosis de 5000 UI cada 8-12 h) y warfarina en dosis bajas o en dosis que prolongaron el índice internacional normalizado (INR) a 2.0-3.0. Estos primeros estudios, que se realizaron en las décadas de 1970 y 1980, utilizaron resultados sustitutos como la exploración de la pierna con captación de fibrinógeno radiactivo más ecografía venosa o venografía de contraste. Estas pruebas se realizaron y detectaron TVP asintomática de la vena proximal y de la pantorrilla, asumiendo que eran sustitutos razonables de la TVP sintomática y la EP, así como la EP mortal, siendo esta última clínicamente relevante. El pensamiento reciente cuestiona esta suposición [32 , 52].

Los estudios contemporáneos evaluaron las heparinas parenterales de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales directos (ACOD) para la prevención de la TVP y la EP y algunos exámenes de detección obligatorios con venografía o ecografía venosa. Se han desarrollado y publicado directrices de consenso posteriores a raíz de estos estudios. La identificación de las personas con mayor riesgo de TEV permite realizar esfuerzos específicos de prevención. En la actualidad, todas las estrategias de tromboprofilaxis venosa basadas en anticoagulantes aumentan el riesgo de hemorragia. En consecuencia, el uso de HBPM y anticoagulantes orales directos en dosis bajas para la prevención de TEV se basa en un balance favorable de riesgo y beneficio, y el término “beneficio clínico neto” ha sido adoptado por estudios recientes que evalúan el uso de profilaxis anticoagulante.

1.5. La edad es uno de los factores de riesgo más importantes

Incluso en presencia de cáncer, dispositivos de acceso venoso y medicamentos que aumentan el riesgo de trombosis, la incidencia de trombosis venosa en los niños permanece baja hasta la edad adulta, al final de la adolescencia y principios de los 20 años. En un estudio de hospitales coreanos, que incluyó a 3.611 niños con cáncer durante un período de 15 años, solo el 0,9% desarrolló TEV [53]. La gran mayoría de los niños diagnosticados con TEV tienen múltiples factores de riesgo de tromboembolismo y menos del 5% de los niños con TEV no tienen un factor provocador identificado [54]. La incidencia de EP es menor en los niños, pero cuando se diagnostica, la mortalidad sigue siendo sustancial en un 8-10% [54 , 55]. La incidencia de TEV permanece baja hasta que los pacientes ingresan a su tercera década de vida. A diferencia de los pacientes pediátricos, no se identifica ningún factor provocador significativo hasta en el 45-50% de los casos de TEV nuevo en adultos [14 , 56].

Hasta el 60% de todos los eventos de TEV ocurren en personas mayores de 70 años [14]. Varios factores pueden contribuir a este aumento del riesgo. Los factores procoagulantes como el factor VIII, el factor VII, la homocisteína y el fibrinógeno aumentan de forma natural con la edad [57]. El desarrollo de comorbilidades como el cáncer y las afecciones inflamatorias crónicas también contribuyen a la alta incidencia de TEV en las poblaciones ancianas.

La edad ejerce efectos variables sobre el riesgo de TEV según el sexo. Durante los años fértiles, la incidencia de TEV aumenta en las mujeres, y en la tercera década de la vida, el riesgo de primeros episodios de TEV en mujeres supera al de los hombres [15 , 42]. Este efecto se debe al aumento de los estrógenos endógenos, así como al mayor riesgo de la introducción de terapias hormonales exógenas y el embarazo. Fuera de la edad fértil, la incidencia de TEV es mayor en los hombres [14 , 15].

El riesgo de TEV aumenta exponencialmente con la edad, y con cada década de vida, el riesgo absoluto de TEV aumenta sustancialmente. La incidencia de TVP por 1000 personas-año aumenta de 0,08 para los de 25 a 29 años, a 0,39 para los de 35 a 39 años, 0,82 para los de 45 a 49 años, 0,91 para los de 55 a 59 años, 1,13 para los de 65 a 69 años, 2,94 para los 75-79 años y 4,73 años para ≥ 85 [14]. Los sistemas de puntuación que intentan definir el riesgo de TEV en pacientes individuales casi siempre incluyen la edad como un factor, y los médicos deben considerar la edad del paciente como un factor determinante importante del riesgo de TEV al considerar la profilaxis de TEV.

1.6. Factores de riesgo genético

Los factores de riesgo genéticos varían ampliamente tanto en su prevalencia como en su impacto sobre el riesgo de TEV. La mutación del gen de Leiden del factor V y la mutación del gen de la protrombina se asocian con un aumento de 3-5 veces en el riesgo de un primer episodio de TEV, en contraste con la deficiencia de antitrombina, que puede aumentar el riesgo en 14 veces (ver tabla 1) [58 , 59 , 60]. La mutación de trombofilia más común en las poblaciones caucásicas es el factor heterocigoto V Leiden, que se presenta en aproximadamente el 5% de los descendientes del norte de Europa [61]. En mujeres jóvenes sin factores de riesgo adicionales, el riesgo absoluto de TEV debido al factor heterocigoto V Leiden es extremadamente bajo. La prevalencia de la mutación del gen de la protrombina oscila entre el 0 y el 4,7% de los individuos asintomáticos y muestra una variación significativa por región [62]. Las deficiencias de proteína C y S se encuentran en <1% de los individuos asintomáticos [63 , 64].

tabla 1. Asociación de factores de riesgo específicos del paciente con riesgo de primer episodio de TEV [65 , 66 , 67].

Factores de riesgo intrínsecos	Razón de probabilidades (o) para TEV
IMC elevado > 30	2.3
Mutación heterocigota del gen de la protrombina	2.8
Mutación del gen de Leiden del factor V heterocigoto	4.2
Mutación del gen de la protrombina homocigota	6.7
Mutación del gen de Leiden del factor V homocigoto	11.5
Deficiencia de antitrombina	14.0

En ausencia de factores de riesgo adquiridos adicionales, la presencia de un único factor de riesgo genético es insuficiente para recomendar anticoagulantes a largo plazo. En pacientes asintomáticos con factor V Leiden heterocigoto, mutación del gen de la protrombina heterocigota, deficiencia de proteína C y deficiencia de proteína S, el riesgo absoluto de TEV cada año es aproximadamente igual al riesgo anual de hemorragia mayor con anticoagulación, y no se recomienda la profilaxis de rutina. utilizar cuando estas mutaciones se descubren debido a antecedentes familiares de trombosis [60].

Se han estudiado mutaciones genéticas en metilentetrahidrofolato (MTHFR) y niveles elevados de homocisteína y factor VIII como posibles marcadores de trombofilia subyacente [67 , 68 , 69]. Los intentos de asociar estos marcadores con una predisposición subyacente a la TEV no han demostrado claramente su utilidad en la práctica clínica. Los niveles de factor VIII persistentemente elevados (> 150% de lo normal) se correlacionan con el riesgo de un primer episodio de TEV, pero los problemas con la recogida de muestras, la variación intraindividual y los niveles de factor pueden dificultar la interpretación de los niveles de factor VIII [69]. Debido a la falta de evidencia de que estas pruebas puedan usarse para guiar un manejo efectivo, no recomendamos realizar pruebas para detectar estos defectos.

Un caso especial que merece consideración es la presencia de deficiencia de antitrombina, que es un potente factor de riesgo hereditario de TEV (OR: 14.0; IC del 95%: 5,5 a 29,0) y aumenta el riesgo absoluto de una primera TEV a > 1% por año [sesenta y cinco]. El riesgo de TEV recurrente para estos pacientes es sustancial y los pacientes con deficiencia de antitrombina deben continuar con anticoagulación a largo plazo después de un primer episodio de TEV. El manejo óptimo de los pacientes asintomáticos con deficiencia de antitrombina no está bien definido y la consideración de la tromboprofilaxis debe tener en cuenta los antecedentes familiares y otros factores del paciente que influyen en el riesgo de TEV y hemorragia. La deficiencia de antitrombina es un área de estudio en curso, pero las conclusiones firmes están limitadas por el pequeño número de pacientes. Los pacientes con sospecha de deficiencia de antitrombina deben ser evaluados y tratados por un especialista en trombosis.

La capacidad de predecir la TEV recurrente no mejora sustancialmente con las pruebas de trombofilia, y la profilaxis de la TEV no se lleva a cabo en base a la detección del factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina o deficiencias de proteína C o S. La duración de la terapia de anticoagulación para los pacientes con TEV debe determinarse por motivos clínicos, prestando atención a las circunstancias y a los factores que provocan el evento desencadenante en lugar de los factores genéticos subyacentes [70 , 71]. Un pequeño número de pacientes con factor V Leiden homocigótico y factor V Leiden heterocigótico compuesto y mutación del gen de la protrombina excluyen conclusiones definitivas sobre el riesgo de recurrencia. Existen informes contradictorios en la literatura sobre si estas condiciones conducen a un aumento de la recurrencia y son una indicación de anticoagulación a largo plazo [72 , 73 , 74]. Además, la identificación de la trombofilia no parece afectar la eficacia de los agentes anticoagulantes tradicionales, excepto por la deficiencia de antitrombina, que tiene el potencial de interferir con la acción de la HNF o la HBPM. La identificación del riesgo genético asintomático mediante pruebas de trombofilia solo rara vez afecta la práctica clínica, y los estudios genéticos son de valor clínico principalmente debido a su fuerte interacción con ciertos factores de riesgo adquiridos, incluida la terapia con estrógenos y el embarazo.

2. Prevención: riesgo adquirido

Durante las últimas tres décadas, se han desarrollado y validado protocolos estructurados para estratificar el riesgo de manera confiable a los pacientes según las características clínicas y las pruebas de laboratorio en grupos de riesgo de TEV. Los protocolos para estimar el riesgo de TEV de pacientes individuales ingresados en el hospital, después de la cirugía y pacientes ambulatorios con cáncer se utilizan en la práctica clínica hoy en día para ayudar en la prescripción de profilaxis anticoagulante a aquellos con mayor riesgo. Al combinar las características del paciente (p. Ej., Antecedentes personales de TEV, IMC, factores de riesgo genéticos), contexto (p. Ej., Artroplastia de cadera, cáncer de páncreas ambulatorio, embarazo) y biomarcadores predictivos (p. Ej., Dímero D), los sistemas de puntuación modernos tienen como objetivo predecir la riesgo de TEV en pacientes individuales en un esfuerzo por dirigir las medidas preventivas a aquellos que se beneficiarán más.

Las siguientes secciones se centrarán en pacientes en circunstancias clínicas específicas y explorarán el riesgo de TEV asociado con terapias hormonales exógenas, embarazo, cirugía, ingresos médicos, infecciones por COVID-19 y cáncer. En cada una de las

siguientes secciones, revisaremos brevemente la carga específica de TEV, detallaremos cualquier interacción única con los factores de riesgo tradicionales, describiremos el enfoque estándar actual para la profilaxis de TEV, si existe, y abordaremos cualquier sistema de puntuación relevante para individualizar la estratificación del riesgo de TEV.

2.1. Terapias hormonales exógenas

Las terapias anticonceptivas sistémicas, como las píldoras anticonceptivas orales combinadas (AOC) que contienen estrógenos, las inyecciones de Nuva-Ring y Depo Provera aumentan el riesgo de TEV [75 , 76 , 77 , 78]. El riesgo absoluto es aceptablemente pequeño en ausencia de factores de riesgo adicionales de TEV, y los beneficios para las mujeres que usan estos métodos pueden ser sustanciales para evitar embarazos no deseados, regular los ciclos menstruales y disminuir el sangrado y una serie de otros efectos sistémicos. A los especialistas en trombosis a menudo se les pide que evalúen a los pacientes con antecedentes personales de TEV, antecedentes familiares de TEV o mutación de trombofilia asintomática para analizar los riesgos de TEV en estas poblaciones. En esta sección, revisaremos brevemente los datos sobre el riesgo de TEV en pacientes que toman formulaciones hormonales exógenas y luego discutiremos cómo cambia el riesgo absoluto de TEV según la exposición a estos tratamientos.

Durante los últimos sesenta años, se han desarrollado numerosas fórmulas de píldoras anticonceptivas combinadas de estrógeno y progesterona. En términos generales, el uso de AOC aumenta el riesgo de TEV de 4 a 6 veces en comparación con ningún AOC [77 , 79]. La concentración de estrógeno en estas píldoras anticonceptivas orales combinadas varía de 20 a 50 µg, y las dosis más altas de estrógeno se asocian con un mayor riesgo de TEV. El componente progestágeno de los AOC también parece afectar la tasa de TEV, y el levonorgestrel y otras progestinas de segunda generación tienen un riesgo global de TEV más bajo que las formulaciones con progestinas de tercera generación como Gesodestrel o Gestodene (ver [Tabla 2](#)) [77 , 80]. El riesgo de TEV es más alto durante el primer año después de comenzar el AOC o la terapia de reemplazo hormonal, lo que probablemente representa un período de "desenmascaramiento" en el que los pacientes que están predisponentes a TEV desarrollan un evento después de desarrollar un factor de riesgo adicional [81 , 82 , 83]. El riesgo también aumenta en presencia de factores de riesgo adicionales, incluida la edad avanzada, y quienes toman AOC después de los 35 años tienen un mayor riesgo de TEV.

Tabla 2. Asociación de factores de riesgo adquiridos con el riesgo de primer episodio de TEV [42 , 76 , 84 , 85 , 86 , 87].

Factores de riesgo adquiridos	Razón de probabilidades (o) para TEV
Inmovilidad sentada en el trabajo *	1.8
Viajes de larga distancia †	2.1
Suplementos de testosterona	2.3
AOC de bajo riesgo (levonorgestrel)	3.6
Embarazo o posparto	4.2
Trauma / Fractura	4.6
Hospitalización médica	5.1
Enfermedad neurológica con paresia de piernas	6.1
AOC de alto riesgo (desogestrel)	6.8
Cáncer activo	14.6
Cirugía	21.7

* Sentado al menos ocho horas al día y al menos tres horas seguidas sin levantarse; † Más de cuatro horas sentado en un avión, automóvil, autobús o tren.

Se sabe menos sobre el riesgo de TEV en personas que reciben terapia con testosterona exógena. La suplementación con testosterona puede aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, y el uso continuo se correlaciona con un aumento de la TEV en un amplio rango de edad y sin tener en cuenta los niveles de testosterona endógena [86].

Para comprender y asesorar a los pacientes sobre el riesgo de TEV asociado con terapias hormonales o factores de riesgo genéticos, recomendamos discutir el riesgo en forma de riesgo absoluto de TEV por año. Para este ejemplo, asumimos que a las mujeres con un mayor riesgo de TEV se les recetan adecuadamente AOC de menor riesgo que usan levonorgestrel y dosis más bajas de estrógeno. La incidencia de TEV en mujeres en edad fértil que no toman anticonceptivos orales es de aproximadamente 1 de cada 10.000 por año. El riesgo inicial de TEV por exposición a estrógenos exógenos mediante el uso de la píldora anticonceptiva oral combinada aumenta el riesgo de TEV en aproximadamente 4 veces a 4 de cada 10.000 por año. En aquellos con antecedentes familiares de TEV, el riesgo se duplica a 8 de cada 10.000 por año, incluso en ausencia de trombofilia identificable [58 , 76]. En esta situación, se debe ofrecer a las pacientes opciones alternativas de anticoncepción que no aumenten el riesgo de TEV, pero cada una de estas opciones tiene diferentes riesgos y beneficios y puede que no sea adecuada para todas las pacientes. Por ejemplo, una paciente con factor V Leiden heterocigoto que inicia la anticoncepción oral puede

optar por aceptar un riesgo de TEV del 0,5% por año, y estas pacientes deben ser informadas sobre los signos y síntomas de TEV y buscar atención médica urgentemente si alguno de estos los síntomas deben ocurrir.

Después de la TEV asociada con la exposición a estrógenos exógenos o con el embarazo, el riesgo de TEV recurrente es significativamente elevado en cualquier situación futura en la que aumente la exposición a estrógenos. Esto incluye el uso futuro de AOC, la terapia de reemplazo hormonal y cualquier embarazo futuro. Una opción para la profilaxis de TEV en pacientes que eligen continuar con AOC o terapia de reemplazo hormonal después de un primer evento de TEV es mantener la terapia de anticoagulación durante todo el período de exposición a estrógenos exógenos. Para muchas mujeres, esto no es deseable con respecto al costo y al aumento del riesgo de hemorragia. Las opciones de anticoncepción después de TEV asociado a estrógenos que no aumentan el riesgo de TEV incluyen métodos de barrera, píldoras anticonceptivas de progestina sola y dispositivos intrauterinos tanto de cobre como de progesterona [88 , 89].

2.2. El embarazo

El embarazo es un factor de riesgo independiente de TEV, y el TEV es responsable de aproximadamente el 10% de la mortalidad materna en los sistemas de salud avanzados [90]. El embarazo causa estasis venosa debido a la compresión venosa pélvica por el útero grávido y la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha, lo que conduce a un flujo lento en la vena ilíaca izquierda y sus afluentes. Debido a los efectos de compresión diferenciales, las TVP en la pierna izquierda superan en gran medida a las TVP en la pierna derecha durante el embarazo [91]. Además, el riesgo de trombosis puede aumentar debido al aumento de la actividad procoagulante endógena y la actividad anticoagulante reducida que se produce durante el embarazo para limitar la pérdida de sangre durante el parto. El potencial de trombina endógena aumenta durante los tres trimestres y alcanza su punto máximo en el momento del parto. El riesgo de trombosis alcanza su punto máximo entre 1 y 3 semanas después del parto y permanece elevado hasta las 12 semanas después del parto [90]. La heparina de bajo peso molecular es preferible a la heparina no fraccionada para la profilaxis durante el embarazo a fin de reducir los riesgos de osteoporosis asociada a heparina y trombocitopenia inducida por heparina [92].

Se ha recomendado que se ofrezca profilaxis anticoagulante a mujeres embarazadas con un riesgo de TEV superior al 2% en el período preparto de 9 meses y un riesgo de TEV superior al 1% en el período posparto de 6 semanas [93]. Este "umbral de riesgo" fue determinado por un panel de expertos, considerando el costo, la incomodidad y los daños potenciales de la profilaxis con anticoagulantes subcutáneos, incluido un mayor riesgo de hemorragia mayor hasta en un 1% para los que reciben profilaxis farmacológica [92 , 93 , 94]. Las condiciones y los factores históricos que hacen que el riesgo de trombosis supere estos umbrales se detallan en las Directrices ASH 2018 sobre trombosis en el embarazo [93]. Las pacientes con antecedentes de TEV tienen riesgo de sufrir TEV durante el embarazo y deben considerarse la tromboprofilaxis. El manejo óptimo de los pacientes con detección incidental de trombofilia es menos claro y las recomendaciones difieren según la condición genética subyacente identificada.

Algunas condiciones genéticas confieren un riesgo particularmente alto de TEV durante el embarazo y merecen una consideración especial. Los que tienen mayor riesgo son las pacientes embarazadas con deficiencia de antitrombina, factor V de Leiden homocigótico y heterocigotos compuestos con mutaciones del gen de la protrombina y del factor V de Leiden. En el contexto de la deficiencia de antitrombina sin profilaxis farmacológica de la TEV, las estimaciones de riesgo disponibles oscilan entre el 6,1 y el 11,6% en el período preparto y posparto [95 , 96]. En un pequeño estudio retrospectivo, el riesgo de TEV siguió siendo alto a pesar de la profilaxis con HBPM, con un 7,0% (IC del 95%: 1,8 a 17,8) de los pacientes que experimentaron un episodio de TEV [95]. Los pacientes de ese estudio no recibieron sustitución de antitrombina, y se ha sugerido la consulta de expertos con la consideración de concentrados de antitrombina en pacientes de alto riesgo para reducir aún más el riesgo de TEV [97 , 98]. En pacientes mayores de 35 años con factor V Leiden homocigoto, el riesgo de TEV durante el embarazo se aproxima al 3,4%, y en heterocigotos compuestos para el factor V Leiden y mutación del gen de la protrombina, el riesgo fue del 8,2% [96].

Los enfoques para la estratificación individualizada del riesgo, como los sistemas de puntuación clínica, no han sido bien validados en la población embarazada. Los sistemas de puntuación anteriores se han basado en gran medida en antecedentes personales de TEV o factores de riesgo genéticos y, en última instancia, estos otros enfoques se aproximan mucho a los resultados de enfoques menos complejos que se basan en estos factores de forma aislada [99 , 100 , 101 , 102]. En los casos en los que los beneficios de la profilaxis farmacológica no están claros, los factores de riesgo adicionales que podrían considerarse incluyen edad materna > 35, IMC > 30 kg / m², embarazo gemelar e inmovilidad como se incluye en la puntuación de Lyon VTE [100], o muerte fetal, parto prematuro, trabajo de parto prolongado, infección, hemorragia y transfusión de sangre, como se indica en las directrices más recientes del Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) [101 , 103]. En el futuro, los estudios que exploren la estratificación temprana del riesgo de pacientes embarazadas pueden permitirnos considerar la profilaxis primaria para aquellos pacientes con mayor riesgo de TEV, tal como lo han hecho en pacientes quirúrgicos, poblaciones hospitalizadas y pacientes ambulatorios con cáncer.

2.3. Cirugía

Hasta el 20% de todos los casos nuevos de TEV tienen como factor provocador la cirugía reciente [14]. El aumento de la actividad procoagulante, la reducción de la fibrinólisis, la estasis venosa y la reducción de la movilidad contribuyen a aumentar el

riesgo. Después de una cirugía mayor, el riesgo de TEV es sustancialmente elevado durante al menos 12 semanas. Este riesgo se concentra en las primeras seis semanas, donde los estudios muestran un riesgo relativo de 69,1 (IC del 95%: 63,1-75,6) en comparación con ninguna cirugía [104].

El riesgo absoluto de TEV después de una cirugía ortopédica varía según la población estudiada. En una población del norte de Europa que se espera tenga un alto riesgo de TEV, la incidencia acumulada de TEV fue del 0,73% en los 30 días y del 0,83% en los 31–365 días después de la cirugía de fractura de cadera [105]. Antes del alta hospitalaria, la TEV se produce en el 1,09% de los pacientes con artroplastia total de cadera y en el 0,53% de los pacientes con artroplastia total de rodilla [106]. En los pacientes coreanos, el riesgo de EP después de una artroplastia total de cadera y rodilla se aproxima al 0,44% [107]. Cuando se diagnostica TEV después de una artroplastia total de cadera, la mortalidad se estima en un 30% en una variedad de poblaciones, con un riesgo absoluto de EP mortal de aproximadamente el 0,2% [105 , 106 , 107].

Se ha estudiado una variedad de agentes anticoagulantes para su uso en la prevención de la TEV posoperatoria. El uso de tratamiento farmacológico para prevenir la TEV en este contexto reduce el riesgo de TEV sintomático y mortal hasta en un 70% [5]. La duración del tratamiento y los agentes específicos utilizados dependen del tipo de cirugía realizada. Sólo el 35% de la TEV posoperatoria se produce mientras los pacientes aún están en el hospital, y las medidas para prevenir la trombosis deben incluir tratamientos preventivos prescritos en el ámbito ambulatorio [108].

En ensayos contemporáneos, con la profilaxis adecuada, las tasas de TEV se reducen a aproximadamente el 1,0% y las tasas de EP mortal se reducen al 0,3% [32]. Con la profilaxis actual, la deambulación temprana y las técnicas quirúrgicas mejoradas, las tasas de trombosis pueden estar disminuyendo aún más [109]. Las cirugías abdominales mínimamente invasivas se han vuelto más comunes durante la última década. Los abordajes con laparoscopia tienen una tasa más baja de enfermedad tromboembólica venosa en comparación con la laparotomía en pacientes sometidas a procedimientos ginecológicos [110]. Se cree que la deambulación temprana después de la cirugía es responsable de una reducción del riesgo de TEV, pero el efecto es difícil de medir.

Los enfoques actuales de la profilaxis farmacológica de la TEV en la cirugía favorecen la profilaxis de duración fija donde el tipo de cirugía informa la duración de la profilaxis de la TEV. Las cirugías que aumentan sustancialmente el riesgo de TEV incluyen la cirugía abdominal por cáncer y el reemplazo total de cadera. Para estos procedimientos, es probable que la profilaxis prolongada sea apropiada por una duración de hasta 30-35 días en función del riesgo elevado de TEV durante este período [111]. Para muchos otros procedimientos, como el reemplazo total de rodilla, el riesgo de TEV es menor y es probable que sea apropiado administrar 14 días de profilaxis.

Para la profilaxis individualizada de TEV después de la cirugía, la herramienta más utilizada es la puntuación CAPRINI. Este sistema de puntuación se ha validado en varios subtipos quirúrgicos, incluidos los pacientes quirúrgicos críticamente enfermos, y es capaz de estratificar el riesgo de los pacientes de TEV posoperatorio [112 , 113 , 114 , 115 , 116 , 117]. Los modelos de evaluación de riesgos requieren información específica del paciente para generar una estimación del riesgo de TEV de ese individuo (ver Figura 1). La puntuación CAPRINI se utiliza mejor con una calculadora en línea y estima el riesgo de TEV de una persona durante los primeros tres meses después de la cirugía. Esta estimación puede proporcionar a los médicos orientación sobre qué pacientes tienen mayor riesgo y quiénes pueden beneficiarse de la profilaxis farmacológica inicial y prolongada después de la cirugía.

SCORING SYSTEM	POPULATION AT RISK	# OF INPUTS/ VARIABLES	OUTPUTS AND RISK CATEGORIES	LOWEST RISK CATEGORY	HIGHEST RISK CATEGORY	COMMENTS
CAPRINI (2005)	Surgical Patients	>30	Risk of VTE at 3 months	Lowest risk <0.7% (0 points)	Highest risk 10.7% (≥ 9 points)	No formal validation with original study. External validation studies in surgical subpopulations [115-119]. Meta analysis: approximately 14-fold variation in VTE risk across 11 studies [118].
Padua Prediction Score	Medical Inpatients	11	Risk of VTE at 3 months	Lowest Risk 1.1% (<4 points)	Highest risk 3.5% (≥ 4 points)	Internal validation showing 32-fold variation in VTE (without prophylaxis) [125]. An external validation in patients with sepsis did not find correlation with VTE risk [126].
IMPROVE Score	Medical Inpatients	7	Risk of VTE at 3 months	Lowest Risk 0.4% (0 points)	Highest risk 5.7% (≥ 4 points)	Validation includes 1 retrospective, 1 case control, and 1 prospective multicentre study* [120,128,129]
Khorana Score	Ambulatory Cancer patients	5	Risk of VTE at 2.5 months	Lowest risk 0.8% (0 points)	Highest risk 7.1% (≥ 3 points)	Internal development and validation cohort included in original study† [165]. Multiple prospective and retrospective validation studies [166,167].

* AUC 0.69-0.77 for predicting VTE
† Negative predictive value 98.5%, Positive predictive value 6.7%, C-statistic = 0.7

Figura 1. Resumen de sistemas de puntuación seleccionados para predecir el riesgo de tromboembolismo venoso.

2.4. Hospitalización médica

La mayoría de las hospitalizaciones son por afecciones no quirúrgicas. Entre el 1 y el 3% de los pacientes ingresados en el hospital sufrirán una complicación de la TEV durante la hospitalización, y muchos tienen un mayor riesgo después del alta hospitalaria [[118](#) , [119](#)]. Los factores de riesgo de TEV en pacientes hospitalizados incluyen tanto factores específicos del paciente como estados patológicos adquiridos. Un metanálisis demostró que los antecedentes de TEV era el factor predictivo más fuerte en el desarrollo de TEV. La edad avanzada, la PCR elevada, el dímero D, los niveles de fibrinógeno, la frecuencia cardíaca, la trombocitosis, la leucocitosis, la fiebre, el edema de las piernas, la inmovilidad, la paresia, los antecedentes de TEV, la trombofilia, la malignidad, la enfermedad crítica y las infecciones son factores de riesgo para el desarrollo de TEV en pacientes hospitalizados [[120](#)]. El riesgo absoluto de TEV en pacientes médicos individuales es bajo, pero la carga total de TEV de los pacientes médicos hospitalizados es sustancial. Las estimaciones indican que entre el 25 y el 30% de todos los TEV en los EE. UU. Están relacionados con la hospitalización médica. Esto representa aproximadamente 150 000 pacientes por año en los EE. UU. [[121](#)]. En una estimación, el TEV relacionado con las hospitalizaciones representó el 71% de todas las muertes relacionadas con el TEV [[41](#)].

La profilaxis con anticoagulantes para prevenir la TEV da como resultado una reducción del 50-70% en la tasa de TEV [[122](#) , [123](#)]. Los resultados de los ensayos controlados aleatorios para la profilaxis con anticoagulantes en pacientes médicos hospitalizados se basan en gran medida en la detección de TVP asintomática y distal mediante una venografía obligatoria o una ecografía de compresión. Si la profilaxis de la TEV en pacientes hospitalizados reduce la mortalidad sigue siendo un tema polémico y, en los estudios, los beneficios de la reducción de la TEV en estos pacientes a menudo se compensan con el riesgo de hemorragia. En un registro grande en los EE.UU., el uso de profilaxis farmacológica de la TEV se asoció con una mejor mortalidad en pacientes críticamente enfermos en comparación con ninguna profilaxis o profilaxis mecánica de la TEV sola [[6](#)].

En ausencia de contraindicaciones, la administración de heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o fondaparinux a pacientes médicos hospitalizados en riesgo para prevenir la TEV se ha convertido en el estándar de atención en la mayor parte del mundo. Las directrices actuales recomiendan la tromboprofilaxis hospitalaria de rutina para los pacientes médicos de riesgo [[9](#)]. Los sistemas de puntuación, incluida la puntuación Predictiva de Padua, la puntuación del Registro Internacional de Prevención Médica de Tromboembolia Venosa (MEJORAR TEV) y las puntuaciones IMPROVE-DD ayudan a individualizar la profilaxis de TEV en pacientes médicos [[119](#) , [124](#) , [125](#) , [126](#) , [127](#) , [128](#)]. Estos sistemas de puntuación tienen en cuenta las variables que se sabe que aumentan el riesgo de TEV, incluidos antecedentes de TEV, inmovilidad, malignidad, accidente cerebrovascular, edad avanzada, índice de masa corporal, infección aguda y, en el caso de la puntuación IMPROVE-DD, el uso de un biomarcador (dímero D mayor que 2 veces el límite superior de lo normal) para estratificar el riesgo de los pacientes [[119](#) , [124](#) , [126](#) , [129](#)]. El NHS en Inglaterra y el Centro de Servicios de Medicare y Medicaid en los EE. UU. Han exigido el uso de Modelos de Evaluación de Riesgo de TEV (RAM) estandarizados para guiar el uso de tromboprofilaxis para pacientes hospitalizados. Las intervenciones de alerta por ordenador y otras medidas sistémicas para garantizar una evaluación adecuada de la TEV son eficaces para optimizar la implementación de la profilaxis de la TEV y reducir la TEV preventible [[130](#) , [131](#)]. Una declaración de política reciente de la American Heart Association analiza los beneficios de estas intervenciones y ofrece recomendaciones para mejorar la prevención del TEV en pacientes hospitalizados [[132](#)]. Debido a la heterogeneidad en el riesgo de TEV de los pacientes hospitalizados, la evaluación del riesgo y la provisión de tromboprofilaxis a aquellos con mayor riesgo de TEV aumenta el beneficio clínico neto de la tromboprofilaxis y evita la provisión innecesaria de tromboprofilaxis a pacientes de bajo riesgo.

Al igual que en las poblaciones quirúrgicas, el 45-57% de los TEV relacionados con la hospitalización médica se producen durante la propia hospitalización [[118](#) , [119](#)]. El riesgo de TEV es más alto inmediatamente después de la hospitalización y permanece elevado hasta 3 meses después del ingreso. Recientemente, dos estudios examinaron el beneficio de extender la tromboprofilaxis con opciones orales, pero no proporcionaron evidencia definitiva de beneficio clínico neto [[133](#) , [134](#)]. No se recomienda el uso rutinario de tromboprofilaxis prolongada después del alta sin una evaluación individualizada del riesgo [[9](#)]. Una publicación reciente de esta serie de TEV explora los ensayos recientes de profilaxis prolongada de TEV y sugiere un algoritmo para determinar qué pacientes pueden beneficiarse de la profilaxis prolongada [[135](#)].

2.5. Contagio de COVID-19

La activación inmunitaria para combatir patógenos bacterianos, virales y fúngicos estimula una cascada compleja de citocinas inflamatorias [[136](#)]. Esto a su vez conduce a la activación de la trombina y a la lesión del endotelio vascular, lo que aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Esta activación existe en un espectro que va desde beneficioso hasta patológico, y en condiciones inflamatorias graves, el riesgo de TEV puede aumentar de manera espectacular. Durante los ingresos a la UCI, la necesidad de inmovilización prolongada, catéteres venosos centrales permanentes y la hipoxia debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda son factores de riesgo adicionales para el desarrollo de trombosis, lo que en parte explica la alta tasa de TEV observada en pacientes con infección grave por COVID-19. [[137](#)].

Varios mecanismos contribuyen a la tasa inusualmente alta de trombosis venosa observada en pacientes con COVID-19. La infección de los tejidos pulmonares a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) conduce a una lesión endotelial directa, y la respuesta inmune conduce a la liberación de citocinas protrombóticas [[138](#)]. Los estudios tromboelastográficos han demostrado un estado de hipercoagulabilidad y disminución de la fibrinólisis en pacientes con COVID-

19 [[139](#) , [140](#) , [141](#)]. Además del mecanismo convencional de la EP, una gran cantidad de pruebas sugiere que la inmunotrombosis contribuye al desarrollo *in situ* de trombos de la arteria pulmonar [[138](#) , [142](#) , [143](#)]. Además de estos factores específicos de la enfermedad, los pacientes ingresados con COVID-19 sospechado o confirmado son hipóxicos y se les puede pedir que limiten su deambulación con el fin de controlar la infección, los cuales son factores de riesgo potentes de TEV.

Los datos sobre TEV en pacientes con COVID-19 asintomáticos, leves y ambulatorios son limitados y el riesgo de trombosis en estos entornos no está bien establecido. Los primeros informes han demostrado que el riesgo de TEV en pacientes hospitalizados y una infección grave por COVID-19 aumenta en comparación con pacientes con una gravedad similar de la enfermedad que no tienen COVID-19. Una serie de pacientes con COVID-19 en el hospital pero fuera de la UCI mostró una incidencia de TEV del 3,8%, una incidencia de EP del 2,5% y una tasa de pruebas de imagen positivas del 46%, lo que podría indicar un infradiagnóstico en esta población [[144](#)]. En comparación, un estudio de pacientes hospitalizados con COVID-19 evaluó a pacientes asintomáticos con dímero D > 1000 ng / ml con ultrasonido de compresión de toda la pierna y encontró TVP asintomática en el 14,7% de los pacientes, pero casi todos estos eventos asintomáticos fueron TVP distal [[145](#)].

Las tasas de TEV en pacientes con COVID-19 que requieren atención en UCI son aún más altas. Un informe inicial de una UCI de Wuhan utilizó ecografías de detección para mostrar que se produjo TVP en el 25% (20/81) de los pacientes ingresados con neumonía COVID-19 [[146](#)]. En particular, el riesgo inicial de TEV es menor en China y la tromboprofilaxis no se usa de forma rutinaria en estos pacientes. Los datos recientes revelan que se observan mayores tasas de TEV incluso con el uso de profilaxis. Una serie de UCI en Italia informó que el 22% de los pacientes desarrollaron TEV [[147](#)]. Una publicación de Francia comparó la frecuencia de EP en 107 pacientes con COVID-19 con un período de control y con ingresos a UCI por influenza. En los pacientes con COVID-19, la frecuencia de embolia pulmonar fue del 20,6% en comparación con el 6,1% en el grupo de control y el 7,5% en el grupo de pacientes con influenza [[148](#)]. En un estudio de dos unidades de cuidados intensivos franceses que utilizaron un cribado sistemático con ecografía de compresión 1 a 3 días después del ingreso, la proporción de pacientes con TEV fue del 69%, con un 23% de los pacientes diagnosticados de embolia pulmonar a pesar de la profilaxis y, en algunos casos, a pesar de anticoagulación terapéutica [[149](#) , [150](#)]. En una serie de pacientes hospitalizados en los Países Bajos con solo el 37% de los pacientes ingresados en la UCI, la incidencia de TEV fue del 11% (IC del 95%: 5,8-17%) y del 23% (IC del 95%: 14-33%) a los 7 días y 14 días, respectivamente [[151](#)]. Con la adición del cribado, la TEV global fue del 34% a los 14 días a pesar de la profilaxis de TEV ajustada por peso con nadroparina [[151](#)]. Los datos de seguimiento confirman una incidencia muy alta de EP en esta población, aproximadamente el 25% [[142](#)].

El desarrollo de TEV en pacientes con COVID-19 parece correlacionarse con un curso más grave de la enfermedad, mayor dímero D, mayor PCR y mortalidad [[142](#) , [146](#) , [151](#)]. Dímero D alto > 1,0 µg / ml y una puntuación de predicción de Padua ≥ 4 pueden ser marcadores útiles para predecir la TVP en pacientes hospitalizados con COVID-19 y requieren más estudios [[152](#)].

Existen limitaciones y desafíos en la interpretación de estos primeros informes debido a sus diseños principalmente retrospectivos, la corta duración del seguimiento y las consiguientes preocupaciones sobre el sesgo, incluidos los de publicación y verificación de casos. No obstante, con una tasa de TEV > 20% en poblaciones de COVID-19 grave, muchos médicos piden mayores dosis de anticoagulación profiláctica o el uso empírico de dosis terapéuticas de anticoagulación [[141](#) , [151](#) , [153](#) , [154](#)]. Sin embargo, la intensificación de la terapia anticoagulante puede aumentar el riesgo de hemorragia, especialmente en aquellos que están gravemente enfermos. Los ensayos aleatorios en curso determinarán si estos enfoques mejorarán los resultados de los pacientes.

2.6. Trombosis asociada al cáncer

En pacientes con cáncer, el riesgo de TEV aumenta sustancialmente debido en gran parte a la producción tumoral de sustancias procoagulantes e inflamatorias que se liberan a la circulación. Las tasas de TEV en neoplasias malignas se aproximan al 1% por año con una variación significativa según el subtipo de tumor del 0,5 al 20% por año [[155](#)]. Las interacciones entre los tratamientos de quimioterapia contra el cáncer y el desarrollo de TEV también están bien establecidas. La quimioterapia con gemcitabina y cisplatino está fuertemente asociada con el riesgo de TEV [[156](#) , [157](#)]. Todas las neoplasias sólidas parecen aumentar el riesgo de TEV, y ciertos sitios de cáncer, incluidos el cáncer de páncreas y gástrico, tienen tasas particularmente altas de TEV durante el tratamiento inicial. Los pacientes con neoplasias hematológicas también tienen un mayor riesgo de TEV, excepto en algunos subtipos de linfoma indolente [[158](#)].

En el caso del adenocarcinoma ductal pancreático, la incidencia de TEV se aproxima al 20% durante los primeros doce meses después del diagnóstico, y este número puede ser incluso mayor en poblaciones con proporciones más altas de enfermedad metastásica [[159](#) , [160](#)]. En la autopsia, más del 40% de los pacientes con cáncer de páncreas se ven afectados por TEV [[161](#)]. Los pacientes con trombosis asociada al cáncer suelen tener un pronóstico precario y, en estos pacientes, la TEV probablemente sirve como indicador de una enfermedad más agresiva. Observaciones similares durante muchos años han llevado a intentos de estratificar el riesgo y prevenir la trombosis en pacientes con cáncer.

La puntuación de Khorana es la herramienta más conocida mediante la cual los pacientes ambulatorios con cáncer se estratifican por riesgo utilizando criterios clínicos y de laboratorio. Se asignan puntos para un recuento de plaquetas prequimioterapia ≥ 350, nivel de hemoglobina <10 g / dl (o factores de crecimiento de glóbulos rojos), recuento de leucocitos prequimioterapia > 11 × 10⁹ / L e IMC ≥ 35 kg / m². El cáncer de páncreas y el cáncer de estómago cuentan cada uno para dos

puntos, y el linfoma, el cáncer ginecológico, de vejiga y testicular cuentan para un punto. En las cohortes de validación retrospectiva y prospectiva originales, los pacientes con una puntuación ≥ 3 tenían un riesgo de TEV del 7,1% y 6,7% en una mediana de 2,5 meses, respectivamente [162]. Múltiples prospectos y series han confirmado la validez de la puntuación de Khorana, y su uso está respaldado por las guías más recientes de la ASCO para la estratificación del riesgo de TEV en el cáncer [40 , 163 , 164]. La puntuación de Khorana también es válida para su uso en pacientes oncológicos hospitalizados [165 , 166]. Los intentos de validar la puntuación de Khorana para subpoblaciones específicas de cáncer han tenido menos éxito, y en estudios de cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, leucemia mieloide aguda y neoplasias malignas linfoides, la puntuación de Khorana no estratificó ni predijo adecuadamente los eventos de TEV [167 , 168 , 169 , 170].

Los estudios CASSINI y AVERT recientes utilizaron este modelo de estratificación de riesgo para identificar a los pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de la tromboprofilaxis con DOAC. Estos ensayos asignaron al azar a pacientes con cánceres ambulatorios que iniciaban quimioterapia con una puntuación de Khorana ≥ 2 a placebo o rivaroxaban o apixaban profilácticos, respectivamente. El ensayo AVERT mostró un descenso absoluto significativo del 6% (4,2% frente al 10,2%, HR 0,41, IC del 95% 0,26-0,65, $p <0,001$) en la tasa de TEV sintomático e incidental y un aumento absoluto de hemorragia mayor ISTH de 1,7 % (3,5% frente a 1,8%, HR 2,00, IC del 95% 1,01-3,95, $p = 0,046$), pero no se observaron casos de hemorragia mortal [171]. Los episodios hemorrágicos mayores son más frecuentes en pacientes con cáncer, debido tanto a la propensión de ciertos subtipos de cáncer a complicaciones hemorrágicas (incluidos cánceres gastrointestinales y genitourinarios) como a la tendencia de los pacientes con cáncer a la anemia y la transfusión de sangre.

El ensayo CASSINI también inscribió a pacientes con una puntuación de Khorana ≥ 2 , pero excluyó a aquellos con cáncer cerebral primario o metastásico. El criterio de valoración principal compuesto de TVP, EP y muerte relacionada con TEV se produjo en el 5,95% de los pacientes del grupo de rivaroxabán y el 8,79% en el grupo de placebo (HR 0,66; IC del 95%: 0,40-1,09, $p = 0,10$). Las tasas de hemorragia grave y hemorragia mortal tampoco fueron estadísticamente diferentes entre los brazos del estudio (HR 1,96; IC del 95%: 0,59-6,49; $p = 0,265$) con un episodio de hemorragia mortal observado en el grupo de rivaroxabán [172]. Tanto CASSINI como AVERT se analizaron durante un período de seis meses, pero las tasas de mortalidad y las tasas de interrupción del fármaco fueron mucho más altas en CASSINI que en AVERT, las cuales pueden ser atribuibles a una enfermedad subyacente más grave en los pacientes de CASSINI (mortalidad de aproximadamente 20% CASSINI versus 12% AVERT, tasa de interrupción del fármaco 47% CASSINI versus 18% AVERT). De los 62 pacientes que tuvieron un evento de punto final primario, 24 (39%) lo hicieron después de suspender el fármaco del estudio. Un análisis del período de intervención preespecificado en CASSINI, que considera solo el tiempo con el fármaco, demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de TEV (2,6% frente a 6,4% HR 0,40 95% IC 0,20-0,80). Aunque el ensayo CASSINI no alcanzó su criterio de valoración principal de eficacia, los resultados son consistentes con los de AVERT. [173,174,175].

Al aprovechar nuestra comprensión del riesgo de TEV para dirigirse a los pacientes con mayor riesgo de TEV, estos estudios han intentado maximizar el beneficio clínico neto de los tratamientos preventivos para el TEV. De manera similar, los pacientes con un riesgo relativamente bajo de TEV se ahorrarán los gastos y las posibles complicaciones hemorrágicas de estos tratamientos. Cuando se dirige adecuadamente a estos grupos de alto riesgo, la profilaxis oral de TEV con ACOD es rentable [176], y un metanálisis que compara la eficacia de ACOD con HBPM para la prevención de TEV en el cáncer confirma una reducción similar en el riesgo de TEV [177].

Los intentos de perfeccionar aún más la puntuación de Khorana incluyen la puntuación del estudio de cáncer y trombosis (CATS), que combina el subtipo de tumor y los niveles de dímero D para predecir aquellos con mayor riesgo de trombosis asociada al cáncer [178]. La PCR elevada, la creatinina y la afectación ganglionar también pueden ser marcadores de riesgo de TEV [179]. Se requiere más investigación para determinar si se pueden aprovechar parámetros clínicos o de laboratorio adicionales para mejorar nuestra capacidad de predecir el desarrollo de TEV y tomar medidas profilácticas en consecuencia.

3. Orientaciones futuras para la prevención de la tromboembolia venosa

Los avances en tecnología y farmacología ya han mejorado nuestra capacidad para predecir y prevenir el TEV. Todavía existen al menos dos barreras importantes para mejorar la prevención del TEV. El primero son las limitaciones sobre el beneficio general de la tromboprofilaxis inherentes a los medicamentos anticoagulantes actuales. La segunda barrera es la ciencia imperfecta de individualizar la estratificación del riesgo de TEV y la complejidad inherente de predecir fenómenos multifactoriales y competitivos. Estas secciones finales discutirán las direcciones futuras en terapéutica y tecnología, incluida la importancia de las opciones antitrombóticas con menos sangrado y los avances tecnológicos, incluido el aprendizaje automático, para refinar la estratificación del riesgo y facilitar su implementación.

3.1. Un enfoque más aceptable para la prevención farmacológica

Durante la última década, la tolerabilidad, aceptabilidad y calidad de vida de los pacientes con riesgo de TEV han cambiado con el advenimiento de terapias orales eficaces para el tratamiento y la prevención de TEV. En las personas con cáncer, la calidad de vida informada por los pacientes es mejor con el tratamiento con anticoagulantes orales en comparación con la inyección subcutánea diaria de HBPM [180]. Después de solo un mes de terapia, quienes recibieron inyecciones subcutáneas

experimentaron un exceso de hematomas, estrés, preocupación e irritación y frustración al tomar anticoagulantes en comparación con quienes recibieron terapia oral. Si bien no se ha estudiado tan rigurosamente, las mejoras en la calidad de vida con las terapias orales probablemente sean similares en el entorno profiláctico.

La mayor tolerabilidad y facilidad de uso ha llevado a una adopción y adherencia más generalizadas a la profilaxis de TEV en poblaciones tales como pacientes ambulatorios con cáncer y pacientes posoperatorios. Las opciones orales para la profilaxis reducen el tiempo necesario para asesorar y revisar la técnica de autoinyección o la administración de medicamentos subcutáneos por parte de los médicos y aumentan la adherencia del paciente a los medicamentos anticoagulantes.

3.2. Las complicaciones hemorrágicas limitan los beneficios netos de la tromboprofilaxis

Cada medicamento anticoagulante eficaz para la profilaxis de la TEV también aumenta el riesgo de hemorragia. Es posible que se subestimen los daños del sangrado, incluidas las tasas sustanciales de letalidad. Muchos autores han argumentado que la disminución de las tasas de TEV en pacientes hospitalizados debería ser motivo de reevaluación y reducción de los protocolos anteriores para el uso de profilaxis de TEV [7 , 8]. A medida que cambia la tasa basal de TEV, ya sea a lo largo del tiempo o de diferentes circunstancias, debemos equilibrar las amenazas tanto de la infrautilización como de la sobreutilización de la profilaxis farmacológica de la TEV.

Actualmente se están desarrollando nuevos agentes para la profilaxis farmacológica que se dirigen al factor XI y al factor XII. La eliminación del factor XI y XII en modelos animales reduce la trombosis sin aumentar el sangrado. Los primeros estudios con oligonucleótidos antisentido de factor XI consiguieron reducir los niveles de factor XI y prevenir la TEV sin efectos significativos sobre la hemostasia y el sangrado [181]. Si este resultado se confirma con inhibidores del factor XI por vía oral o parenteral de acción prolongada en estudios más amplios, es una cuestión de gran interés. Si estos ensayos u otros agentes nuevos logran reducir el TEV sin aumentar sustancialmente el riesgo de hemorragia, los enfoques existentes para la prevención del TEV podrían cambiar drásticamente.

3.3. Implementación y mejora de sistemas de puntuación

Los esfuerzos para predecir y prevenir la enfermedad tromboembólica venosa se basan en nuestra capacidad para identificar con precisión a los pacientes en riesgo. Los beneficios de la tromboprofilaxis deben sopesarse con los costos financieros y el potencial de aumento del sangrado. Comprender qué pacientes están en mayor riesgo puede ayudar a los médicos y sus pacientes a tomar decisiones inteligentes con respecto al uso de anticoagulantes para prevenir la TEV. Debemos continuar recopilando y analizando grandes conjuntos de datos sobre factores de riesgo adquiridos y específicos del paciente, y cómo interactúan, para mejorar los modelos de evaluación de riesgos existentes. Los primeros éxitos en la predicción del riesgo de TEV mediante biomarcadores deberían impulsar más investigaciones sobre el uso de biomarcadores en nuevas situaciones.[182](#),[183](#),[184](#).

Los biomarcadores son solo un aspecto de la predicción. El desarrollo y la validación de modelos de predicción deben buscar aumentar la precisión de la predicción sin sacrificar la usabilidad [[185](#) , [186](#)]. A medida que buscamos individualizar los esfuerzos preventivos, los principales obstáculos que afectan la implementación de modelos de evaluación de riesgos serán las complicaciones y la complejidad de cualquier algoritmo propuesto. Los sistemas de puntuación y otros modelos de evaluación de riesgos pueden implementarse para que los utilicen los profesionales de la salud si son fácilmente accesibles y entendidos, pero desarrollar suficiente poder predictivo para TEV a menudo requiere la combinación de varias variables. Los sistemas de puntuación pueden requerir mucho tiempo para que los usen los médicos, y la contratación de personal adicional para el ingreso de datos agrega un costo significativo. Los algoritmos predictivos que consideran y calculan adecuadamente los riesgos de hemorragia para pacientes individuales para evitar daños por la profilaxis de TEV aumentan la complejidad y agregan carga de trabajo adicional.

3.4. Mejor prevención a través de la tecnología

Los registros médicos electrónicos (EMR) han brindado nuevas oportunidades para la prevención del TEV. Los sistemas de puntuación y otras herramientas de apoyo a la toma de decisiones se pueden incorporar en los EMR para facilitar el acceso. Los estudios indican que las intervenciones de alerta por ordenador pueden aumentar la adherencia a la estratificación de riesgo adecuada de TEV [[187](#)], reducir los costos al evitar la tromboprofilaxis innecesaria en pacientes de bajo riesgo [[188](#)] y disminuir el daño prevenible de TEV [[131](#) , [132](#) , [188](#)]. La implementación de tales sistemas debe considerar si el beneficio absoluto merece la carga adicional de los proveedores de atención médica, siempre que se requiera la participación directa del proveedor para que el sistema funcione.

Es loable una implementación más fluida de los sistemas de puntuación categórica existentes, pero las tecnologías sanitarias en el futuro harán que tales sistemas se vuelvan obsoletos. Al tomar variables continuas como la edad o el peso y reducirlas a variables binarias o ternarias, necesariamente sacrificamos algún valor predictivo. Predecir el riesgo de TEV de un individuo es extremadamente desafiante porque ninguna variable individual es altamente predictiva y nos vemos obligados a confiar en sistemas que incorporan múltiples variables para producir valores predictivos significativos para TEV. El aprendizaje automático

tiene la capacidad de superar estos desafíos al reconocer patrones en conjuntos complejos de información que predicen con precisión el riesgo de TEV y hemorragia [189]. Cuando son interpretadas por tales sistemas, las variables continuas no necesitan reducirse a variables categóricas para facilitar su uso. Además, los nuevos eventos clínicos pueden introducirse en algoritmos de aprendizaje automático de forma continua, lo que a su vez permitiría que dichos sistemas ajusten el peso de las variables en los cálculos de riesgo de forma rápida y precisa.

Hasta que dicha tecnología esté disponible, los protocolos institucionales para la profilaxis del TEV deben revisarse periódicamente para garantizar que reflejen los estudios recientes que detallan los riesgos y beneficios de esta intervención médica común. Las discusiones a nivel institucional e individual deben buscar equilibrar la relación compleja entre los factores de riesgo multifactoriales de TEV y complicaciones hemorrágicas y esforzarse por obtener un beneficio clínico neto al prescribir profilaxis farmacológica de TEV.

4. Conclusiones

En el último medio siglo, hemos logrado enormes avances en la comprensión de la epidemiología y la prevención de la TEV. Durante ese tiempo, hemos pasado de los estudios que detallan los beneficios de la heparina no fraccionada de "mini dosis" administrada a pacientes posoperatorios a algoritmos sofisticados que aprovechan los factores de riesgo adquiridos y específicos del paciente para determinar qué pacientes obtendrán el mayor beneficio de la profilaxis de TEV . Los pacientes que están considerando terapias hormonales exógenas o un embarazo pueden recibir información precisa sobre su riesgo de TEV, y los pacientes sometidos a cirugía, hospitalización médica, tratamientos contra el cáncer y aquellos con infección por COVID-19 reciben rutinariamente tratamientos anticoagulantes preventivos cuando se sabe que los beneficios de dichos tratamientos superan los riesgos. A medida que los sistemas de puntuación y otras herramientas de apoyo a las decisiones aumentan en precisión y complejidad, corremos el riesgo de abrumar a los médicos o, peor aún, de convertirlos en personal de entrada de datos. En el futuro, biomarcadores adicionales para predecir el TEV, medicamentos más seguros y algoritmos de aprendizaje automático revolucionarán la predicción y la prevención de este trastorno común.

Contribuciones de autor

MN y JG escribieron el primer borrador. Todos los autores revisaron críticamente el borrador y proporcionaron modificaciones para el manuscrito final. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Fondos

Los costos de publicación fueron cubiertos por una subvención de Hamilton Health Sciences y el Departamento de Medicina de la Universidad McMaster.

Conflictos de interés

MN, JG, VB, NC no tienen conflictos de intereses relevantes para este manuscrito.

Referencias

1. Wendelboe AM, Raskob GE Carga global de trombosis: aspectos epidemiológicos. Circ. Res. 2016; 118 : 1340-1347. doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.115.306841. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B., Forcier A., Dalen JE Una perspectiva basada en la población de la incidencia hospitalaria y las tasas de mortalidad de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: la Estudio de Worcester DVT. Arco. Interno. Medicina. 1991; 151 : 933–938. doi: 10.1001 / archinte.1991.00400050081016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Oger E. Incidencia de tromboembolismo venoso: un estudio de base comunitaria en el oeste de Francia. Trombo. Haemost. 2000; 83 : 657–660. doi: 10.1055 / s-0037-1613887. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Riva N. Trombosis de las venas cerebrales y esplácnicas: avances, desafíos y preguntas sin respuesta. J. Clin. Medicina. 2020; 9 : 743. doi: 10.3390 / jcm9030743. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. Reducción de la embolia pulmonar mortal y la trombosis venosa mediante la administración perioperatoria de heparina subcutánea. *J. Cardiothorac. Anesth.* 1988; 2 : 853–854. doi: 10.1056 / NEJM198805053181805. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Lilly CM, Liu X., Badawi O., Franey CS, Zuckerman IH Profilaxis de trombosis y riesgo de mortalidad entre adultos críticamente enfermos. *Cofre.* 2014; 146 : 51–57. doi: 10.1378 / cofre.13-2160. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Millar JA Efecto de la tromboprofilaxis médica sobre la mortalidad por embolia pulmonar y hemorragia mayor. *Australas. Medicina. J.* 2015; 8 : 286-291. doi: 10.4066 / AMJ.2015.2447. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Novo-Veleiro I., Alvela-Suárez L., Costa-Grille A., Suárez-Dono J., Ferrón-Vidan F., Pose-Reino A. Cumplimiento de las pautas actuales de profilaxis de TEV y factores de riesgo vinculados a complicaciones de Profilaxis del TEV en pacientes médicos hospitalizados: estudio de cohorte prospectivo en un departamento de medicina interna español. *BMJ Open.* 2018; 8 : 1–5. doi: 10.1136 / bmjopen-2017-021288. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Schünemann HJ, Cushman M., Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J., Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F., et al. Pautas de la American Society of Hematology 2018 para el manejo del tromboembolismo venoso: profilaxis para pacientes médicos hospitalizados y no hospitalizados. *Blood Adv.* 2018; 2 : 3198–3225. doi: 10.1182 / bloodadvances.2018022954. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Maynard G. Prevención de la tromboembolia venosa asociada al hospital: una guía para la mejora eficaz de la calidad. Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Rockville, MD, EE. UU .: 2016. [[Google Scholar](#)]
11. Siegal DM, Eikelboom JW, Lee SF, Rangarajan S., Bosch J., Zhu J., Yusuf S. Variaciones en la incidencia de tromboembolismo venoso en países de ingresos bajos, medios y altos. *Cardiovasc. Res.* 2020: 1–9. doi: 10.1093 / cvr / cvaa044. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Cushman M., Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P., Folsom AR Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en dos cohortes: la investigación longitudinal de la etiología del tromboembolismo. *A.m. J. Med.* 2004; 117 : 19-25. doi: 10.1016 / j.amjmed.2004.01.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Hansson PO, Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en la población general. “El estudio de los hombres nacidos en 1913” *Arq. Interno. Medicina.* 1997; 157 : 1665–1670. doi: 10.1001 / archinte.1997.00440360079008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P., Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidencia y mortalidad de la trombosis venosa: un estudio poblacional. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 : 692–699. doi: 10.1111 / j.1538-7836.2007.02450.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ Tendencias en la incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: un estudio poblacional de 25 años. *Arco. Interno. Medicina.* 1998; 158 : 585–593. doi: 10.1001 / archinte.158.6.585. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn SR, Suissa S. Incidencia y mortalidad por tromboembolismo venoso en una población del mundo real: la cohorte del estudio Q-VTE. *A.m. J. Med.* 2013; 126 : 832.e13–832.e21. doi: 10.1016 / j.amjmed.2013.02.024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Grossé SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE La carga económica de la tromboembolia venosa incidente en los Estados Unidos: una revisión de los costos de atención médica atribuibles estimados. *Trombo. Res.* 2016; 137 : 3-10. doi: 10.1016 / j.thromres.2015.11.033. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Lee LH, Gallus A., Jindal R., Wang C., Wu CC Incidencia de tromboembolismo venoso en poblaciones asiáticas: una revisión sistemática. *Trombo. Haemost.* 2017; 117 : 2243–2260. doi: 10.1160 / TH17-02-0134. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Holst AG, Jensen G., Prescott E. Factores de riesgo de tromboembolismo venoso: resultados del estudio del corazón de la ciudad de Copenhague. *Circulación.* 2010; 121 : 1896-1903. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.109.921460. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. White R., Zhou H., Murin S., Harvey D. Efecto de la etnia y el género en la incidencia de tromboembolismo venoso en una población diversa de California en 1996. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 : 298-305. doi: 10.1160 / TH04-08-0506. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Goldstein LN, Wu MT Una auditoría de un año de pacientes con tromboembolismo venoso que se presentan en un hospital terciario en Johannesburgo, Sudáfrica. *Afr. J. Emerg. Medicina.* 2018; 8 : 12-15. doi: 10.1016 / j.afjem.2017.08.006. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Rasmussen LD, Dybdal M., Gerstoft J., Kronborg G., Larsen C., Pedersen C., Pedersen G., Jensen J., Pedersen L., Sørensen H. y col. VIH y riesgo de tromboembolismo venoso: un estudio de cohorte de población nacional danés. *VIH Med.* 2011; 12 : 202–210. doi: 10.1111 / j.1468-1293.2010.00869.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Kline JA, Richardson DM, Than MP, Penaloza A., Roy PM Revisión sistemática y metanálisis de pacientes embarazadas investigadas por sospecha de embolia pulmonar en el departamento de emergencias. *Acad. Emerg. Medicina.* 2014; 21 : 949–959. doi: 10.1111 / acem.12471. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, Van Der Heul C., Büller HR Uso de una regla de decisión clínica en combinación con la concentración de dímero D en el diagnóstico de pacientes con sospecha de embolia pulmonar: un estudio de manejo prospectivo. *Arco. Interno. Medicina.* 2002; 162 : 1631-1635. doi: 10.1001 / archinte.162.14.1631. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Van Der Pol LM, Tromeur C., Bistervels IM, Ni Ainle F., Van Bemmel T., Bertoletti L., Couturaud F., Van Dooren YPA, Elias A., Faber LM, et al. Algoritmo YEARS adaptado al embarazo para el diagnóstico de sospecha de embolia pulmonar. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 : 1139-1149. doi: 10.1056 / NEJMoa1813865. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bates SM, Jaeschke R., Stevens SM, Goodacre S., Wells PS, Stevenson MD, Kearon C., Schunemann HJ, Crowther M., Pauker SG, et al. Diagnóstico de TVP: terapia antitrombótica y prevención de la trombosis, 9^a ed: guías de práctica clínica basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians. Cofre. 2012; 141 : e351S – e418S. doi: 10.1378 / cofre.11-2299. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS Fibrinógeno, glóbulos rojos y factor XIII en la trombosis venosa. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 : S208 – S215. doi: 10.1111 / jth.12918. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Galanaud JP, Quenet S., Rivron-Guillot K., Quere I., Sanchez Muñoz-Torrero JF, Tolosa C., Montreal M. Comparación de la historia clínica de la trombosis venosa profunda distal aislada sintomática vs. vena profunda proximal trombosis en 11086 pacientes. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 : 2028–2034. doi: 10.1111 / j.1538-7836.2009.03629.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Kakkar V., Howe C., Flanc C., Clarke M. Historia natural de la trombosis venosa profunda posoperatoria. *Lanceta.* 1969; 294 : 230–233. doi: 10.1016 / S0140-6736 (69) 90002-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Kearon C. Historia natural del tromboembolismo venoso. *Circulación.* 2003; 107 : 22-30. doi: 10.1161 / 01.CIR.0000078464.82671.78. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Asociación entre trombosis venosa profunda asintomática detectada por venografía y tromboembolismo venoso sintomático en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 : 1438-1443. doi: 10.1111 / j.1538-7836.2007.02571.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Chan NC, Siegal D., Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. Una revisión sistemática de los ensayos contemporáneos de anticoagulantes en la tromboprofilaxis ortopédica: sugerencias para una reevaluación radical. *J. Thromb. Trombólisis.* 2015; 40 : 231-239. doi: 10.1007 / s11239-014-1153-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Valerio L., Ambaglio C., Barone M., Ciola M., Konstantinides S., Mahmoudpour S., Picchi C., Pieresca C., Trinchero A., Barco S. Recurrence Risk after First Symptomatic Distal versus Proximal Deep Trombosis venosa según factores de riesgo basales. *TH Abierto.* 2019; 3 : e58 – e63. doi: 10.1055 / s-0039-1683374. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Kearon C., Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F., et al. Terapia antitrombótica para la enfermedad de TEV: Terapia antitrombótica y prevención de la trombosis, 9^a ed: Guías de práctica clínica basadas en la evidencia del American College of Chest Physicians. Cofre. 2012; 141 : e419S – e496S. doi: 10.1378 / cofre.11-2301. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Dentali F., Ageno W., Becattini C., Galli L., Gianni M., Riva N., Imberti D., Squizzato A., Venco A., Agnelli G. Prevalence and Clinical History of Incidental, Asintomático Pulmonar Embolia: un metaanálisis. *Trombo. Res.* 2010; 125 : 518-522. doi: 10.1016 / j.thromres.2010.03.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Kearon C., Akl EA, Ornelas J., Blaivas A., Jiménez D., Bounameaux H., Huisman M., King CS, Morris TA, Sood N., et al. Terapia antitrombótica para la enfermedad de TEV: guía CHEST e informe del panel de expertos. Cofre. 2016; 149 : 315–352. doi: 10.1016 / j.chest.2015.11.026. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Yusuf H., Tsai J., Siddiqi A.-E.-A., Boulet S., Soucie JM Visitas al departamento de emergencias de pacientes con tromboembolismo venoso, 1998-2009. *J. Hosp. Adm.* 2012; 1 : 1. doi: 10.5430 / jha.v1n1p1. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

38. Yoo HH, Nunes-Nogueira VS, Fortes Villas Boas PJ Tratamiento anticoagulante para embolia pulmonar subsegmentaria. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 2 : CD010222. doi: 10.1002 / 14651858.CD010222.pub4. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Carrier M. Un estudio para evaluar la seguridad de suspender la anticoagulación en pacientes con EP subsegmental que tienen una ecografía de extremidad inferior bilateral en serie negativa (SSPE). Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. *Clinical Trials.gov*. [(consultado el 24 de mayo de 2020)];Disponible en línea: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455818>.
40. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K., Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, et al. Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer: actualización de la guía de práctica clínica de la ASCO. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 : 496–520. doi: 10.1200 / JCO.19.01461. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Cohen AT, Agnelli G., Anderson FA, Arcelus J., Bergqvist D., Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, et al. Tromboembolismo venoso (TEV) en Europa. *Trombo. Haemost.* 2007; 98 : 756–764. doi: 10.1160 / TH07. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Heit JA, Spencer FA, White RH La epidemiología del tromboembolismo venoso. *J. Thromb. Trombólisis.* 2016; 41 : 3-14. doi: 10.1007 / s11239-015-1311-6. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Pettersson TM, O'Fallon WM, Melton LJ Predictores de supervivencia después de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: un estudio de cohorte basado en la población. *Arco. Interno. Medicina.* 1999; 159 : 445–453. doi: 10.1001 / archinte.159.5.445. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Ende-Verhaar YM, Tick LW, Klok FA, Huisman MV, Rosendaal FR, le Cessie S., Cannegieter SC Síndrome postrombótico: factores de riesgo e incidencia a corto y largo plazo. *Trombo. Res.* 2019; 177 : 102-109. doi: 10.1016 / j.thromres.2019.03.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Kahn SR, Kearon C., Julian JA, Mackinnon B., Kovacs MJ, Wells P., Crowther MA, Anderson DR, Van Nguyen P., Demers C., et al. Predictores del síndrome postrombótico durante el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda proximal. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 : 718–723. doi: 10.1111 / j.1538-7836.2005.01216.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M., Pruszczynski P., Mairuhu ATA, Huisman MV, Klok FA Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica después de embolia pulmonar aguda: una visión contemporánea de la literatura publicada. *EUR. Respir. J.* 2017; 49 doi: 10.1183 / 13993003.01792-2016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Pengo V., Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A., Davidson BL, Tiozzo F., Albanese P., Biasiolo A., Pegoraro C., Iliceto S., et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica tras embolia pulmonar. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 : 2257–2264. doi: 10.1056 / NEJMoa032274. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Boon GJAM, van Rein N., Bogaard HJ, Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Kroft LJM, van der Meer FJM, Meijboom LJ, Symersky P., Noordegraaf AV, et al. Calidad del tratamiento anticoagulante inicial y riesgo de HPTEC tras embolia pulmonar aguda. Más uno. *2020; 15 : 1–11.* doi: 10.1371 / journal.pone.0232354. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Ghanima W., Wik HS, Tavoly M., Enden T., Jelsness-Jørgensen LP Últimas consecuencias de la tromboembolia venosa: medición de la calidad de vida después de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. *Trombo. Res.* 2018; 164 : 170-176. doi: 10.1016 / j.thromres.2017.07.025. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Sista AK, Klok FA Resultados tardíos de la embolia pulmonar: el síndrome post-EP. *Trombo. Res.* 2018; 164 : 157-162. doi: 10.1016 / j.thromres.2017.06.017. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E., Donadini M., Cheng J., Labarère J., Douketis JD Riesgo de trombosis venosa profunda después de una ecografía de compresión de pierna completa negativa única: una revisión sistemática y meta-análisis. *JAMA.* 2010; 303 : 438–445. doi: 10.1001 / jama.2010.43. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Hirsh J., Ginsberg JS, Chan N., Guyatt G., Eikelboom JW Venografía con contraste obligatorio para detectar trombosis venosa profunda (TVP) en estudios de profilaxis de TVP: ventajas y desventajas. *Trombo. Haemost.* 2013; 111 : 10-13. doi: 10.1160 / TH13-07-0562. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Choi HS, Kim HJ, Kang HJ, Lee JW, Shin HY, Park HJ, Park BK, Lee YH, Lee JA, Lim YJ, et al. Tromboembolismo en niños con cáncer: un estudio multicéntrico retrospectivo en Corea. *J. Thromb. Trombólisis.* 2019; 47 : 558–565. doi: 10.1007 / s11239-019-01808-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Andrew M., David M., Adams M., Ali K., Anderson R., Barnard D., Bernstein M., Brisson L., Cairney B., DeSai D., et al. Complicaciones tromboembólicas venosas (TEV) en niños: primeros análisis del registro canadiense de TEV. *Sangre.* 1994; 83 : 1251-1257. doi: 10.1182 / sangre.V83.5.1251.1251. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Características clínicas y resultado de la embolia pulmonar en niños. *Br. J. Haematol.* 2008; 142 : 808–818. doi: 10.1111 / j.1365-2141.2008.07243.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Gouin B., Blondon M., Jiménez D., Fernández-Capitán C., Bounameaux H., Soler S., Duce R., Sahuquillo JC, Ruiz-Giménez N., Monreal M. Clinical Prognosis of Nonmassive Central and Embolia pulmonar no central: un estudio de cohorte basado en registros. *Cofre.* 2017; 151 : 829–837. doi: 10.1016 / j.chest.2016.10.056. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Mari D., Ogliari G., Castaldi D., Vitale G., Bollini EM, Lio D. Hemostasia y envejecimiento. Inmune. Envejecimiento. 2008; 5 : 1–4. doi: 10.1186 / 1742-4933-5-12. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Middeldorp S., Van Hylckama Vlieg A. ¿Las pruebas de trombofilia ayudan en el manejo clínico de los pacientes? *Br. J. Haematol.* 2008; 143 : 321–335. doi: 10.1111 / j.1365-2141.2008.07339.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Gohil R., Peck G., Sharma P. La genética del tromboembolismo venoso: un metaanálisis que incluye ~ 120.000 casos y 180.000 controles. *Trombo. Haemost.* 2009; 102 : 360–370. doi: 10.1160 / TH09-01-0013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Varga EA, Kujovich JL Manejo de la trombofilia hereditaria: Guía para profesionales de la genética. *Clin. Gineta.* 2012; 81 : 7–17. doi: 10.1111 / j.1399-0004.2011.01746.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Rees DC, Cox M., Clegg JB Distribución mundial del factor V Leiden. *Lanceta.* 1995; 346 : 1133–1134. doi: 10.1016 / S0140-6736 (95) 91803-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Dziadosz M., Baxi LV Prevalencia global de la mutación del gen de protrombina G20210A e implicaciones en la salud de la mujer: una revisión sistemática. *Coagul de sangre. Fibrinólisis.* 2016; 27 : 481–489. doi: 10.1097 / MBC.0000000000000562. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SIAM, Tait RC Un estudio de los niveles de antígeno de la proteína S en 3788 voluntarios sanos: influencia de la edad, el sexo y el uso de hormonas, y estimación de la prevalencia del estado de deficiencia. *Br. J. Haematol.* 2001; 113 : 636–641. doi: 10.1046 / j.1365-2141.2001.02813.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F., Poort SR, Conkie JA, Bertina RM Prevalencia de la deficiencia de proteína C en la población sana. *Trombo. Haemost.* 1995; 73 : 87–93. doi: 10.1055 / s-0038-1653730. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Croles FN, Borjas-Howard J., Nasserinejad K., Leebeek FWG, Meijer K. Riesgo de trombosis venosa en la deficiencia de antitrombina: una revisión sistemática y un metaanálisis bayesiano. *Semin. Trombo. Hemost.* 2018; 44 : 315–326. doi: 10.1055 / s-0038-1625983. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Samama MM Un estudio epidemiológico de los factores de riesgo de la trombosis venosa profunda en pacientes ambulatorios médicos: el estudio sirius. *Arco. Interno. Medicina.* 2000; 160 : 3415–3420. doi: 10.1001 / archinte.160.22.3415. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Simone B., De Stefano V., Leoncini E., Zacho J., Martinelli I., Emmerich J., Rossi E., Folsom AR, Almawi WY, Scarabin PY, et al. Riesgo de tromboembolismo venoso asociado con efectos únicos y combinados del factor V Leiden, protrombina 20210A y metilentetrahidrofolato reductasa C677T: un metaanálisis que incluye más de 11.000 casos y 21.000 controles. *EUR. J. Epidemiol.* 2013; 28 : 621–647. doi: 10.1007 / s10654-013-9825-8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Hirmerová J. Homocisteína y tromboembolismo venoso: ¿existe algún vínculo? *Cor Vasa.* 2013; 55 : 248–258. doi: 10.1016 / j.crvasa.2013.01.007. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
69. Schambbeck CM, Hinney K., Haubitz I., Taleghani BM, Wahler D., Keller F. Agrupación familiar de niveles altos de factor VIII en pacientes con tromboembolismo venoso. *Arter. Trombo. Vasc. Biol.* 2001; 21 : 289–292. doi: 10.1161 / 01.ATV.21.2.289. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW Riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con trombofilia común: una revisión sistemática. *Arco. Interno. Medicina.* 2006; 166 : 729–736. doi: 10.1001 / archinte.166.7.729. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Terapia antitrombótica de Kearon C. para la enfermedad de TEV. *Chest J.* 2012; 141 : e419S. doi: 10.1378 / cofre.11-2301. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Federici EH, Al-Mondhiry H. Alto riesgo de recurrencia de trombosis en pacientes con factor V R506Q (factor V Leiden) homocigótico y heterocigoto compuesto y protrombina G20210A. *Trombo. Res.* 2019; 182 : 75–78. doi: 10.1016 / j.thromres.2019.07.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A., Samal L., Wilson LM, Crim MT, Bass EB Valor predictivo del factor V Leiden y protrombina G20210A en adultos con tromboembolia venosa y en familiares de personas con una mutación . JAMA. 2009; 301 : 2472. doi: 10.1001 / jama.2009.853. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Lijfering WM, Middeldorp S., Veeger NJGM, Hamulyák K., Prins MH, Büller HR, Van Der Meer J. Riesgo de trombosis venosa recurrente en portadores homocigotos y portadores heterocigotos dobles de factor v leiden y protrombina G20210A. Circulación. 2010; 121 : 1706-1712. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.109.906347. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst FM, Rosendaal FR El riesgo de trombosis venosa profunda asociado con anticonceptivos inyectables de depósito de acetato de medroxiprogesterona o un dispositivo intrauterino de levonorgestrel. Arter. Trombo. Vasc. Biol. 2010; 30 : 2297–2300. doi: 10.1161 / ATVBBAHA.110.211482. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR El riesgo trombótico venoso de los anticonceptivos orales, los efectos de la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno: resultados del estudio de casos y controles MEGA. Br. Medicina. J. 2001; 339 : h2921. doi: 10.1136 / bmj.b2921. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Oedingen C., Scholz S., Razum O. Revisión sistemática y metaanálisis de la asociación de anticonceptivos orales combinados sobre el riesgo de tromboembolismo venoso: el papel del tipo de progestágeno y la dosis de estrógeno. Trombo. Res. 2018; 165 : 68–78. doi: 10.1016 / j.thromres.2018.03.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Lidegaard O., Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Trombosis venosa en usuarias de anticoncepción hormonal no oral: estudio de seguimiento, Dinamarca 2001–10. BMJ. 2012; 344 : 1–9. doi: 10.1136 / bmj.e2990. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Lidegaard Ø., Edström B., Kreiner S. Anticonceptivos orales y tromboembolismo venoso: un estudio nacional de cinco años de casos y controles. Anticoncepción. 2002; 65 : 187-196. doi: 10.1016 / S0010-7824 (01) 00307-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Jick H., Jick SS, Myers MW, Vasilakis C., Gurewich V. Riesgo de muerte cardiovascular idiopática y tromboembolismo venoso rionfatal en mujeres que utilizan anticonceptivos orales con diferentes componentes progestágenos. Lanceta. 1995; 346 : 1589-1593. doi: 10.1016 / S0140-6736 (95) 91928-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Baratloo A., Safari S., Rouhipour A., Hashemi B., Rahmati F., Motamedi M., Forouzanfar M., Haroutunian P. El riesgo de tromboembolismo venoso con diferentes generaciones de anticonceptivos orales; una revisión sistemática y metaanálisis. Emergencia. 2014; 2 : 1-11. doi: 10.22037 / Emergency.v2i1.5606. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Canonico M., Plu-Bureau G., Lowe GDO, Scarabin PY Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática y metaanálisis. BMJ. 2008; 336 : 1227-1231. doi: 10.1136 / bmj.39555.441944.BE. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Uso de la terapia de reemplazo hormonal y riesgo de tromboembolismo venoso: estudios de casos y controles anidados utilizando las bases de datos QResearch y CPRD. BMJ. 2019; 364 : 1-14. doi: 10.1136 / bmj.k4810. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Pettersson TM, O'Fallon WM, Melton LJ Factores de riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: un estudio de casos y controles basado en la población. Arco. Interno. Medicina. 2000; 160 : 809–815. doi: 10.1001 / archinte.160.6.809. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Cannegieter SC, Doggen CJM, Van Houwelingen HC, Rosendaal FR Trombosis venosa relacionada con viajes: resultados de un estudio de casos y controles basado en una gran población (estudio MEGA) PLoS Med. 2006; 3 doi: 10.1371 / journal.pmed.0030307. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Walker RF, Zakai NA, Maclehose RF, Cowan LT, Adam TJ, Alonso A., Lutsey PL Asociación de terapia de testosterona con riesgo de tromboembolismo venoso entre hombres con y sin hipogonadismo. Pasante de JAMA. Medicina. 2019; 55413 : 1–8. doi: 10.1001 / jamainternmed.2019.5135. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. West J., Perrin K., Aldington S., Weatherall M., Beasley R. Un estudio de casos y controles de la inmovilidad sentada en el trabajo como factor de riesgo de tromboembolismo venoso. JR Soc. Medicina. 2008; 101 : 237–243. doi: 10.1258 / jrsm.2008.070366. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Moigne EL, Tromeur C., Delluc A., Gouillou M., Alavi Z., Lacut K., Mottier D., Gal G. Le Riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en la anticoncepción con progestina sola: un estudio de cohorte. Haematologica. 2016; 101 : e12 – e14. doi: 10.3324 / haematol.2015.134882. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

89. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM Anticoncepción y tromboembolismo con progestina sola: una revisión sistemática. *Anticoncepción*. 2016; 94 : 678–700. doi: 10.1016 / j.contraception.2016.04.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Abe K., Kuklina EV, Hooper WC, Callaghan WM Tromboembolismo venoso como causa de morbilidad y mortalidad materna severa en los Estados Unidos. *Semin. Perinatol.* 2019; 43 : 200-204. doi: 10.1053 / j.semperi.2019.03.004. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Ray JG, Chan WS Trombosis venosa profunda durante el embarazo y el puerperio: un metaanálisis del período de riesgo y la pierna de presentación. *Obs. Gynecol. Surv.* 1999; 54 : 265-271. doi: 10.1097 / 00006254-199904000-00023. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Greer IA, Nelson-Piercy C. Heparinas de bajo peso molecular para la tromboprofilaxis y el tratamiento de la tromboembolia venosa en el embarazo: una revisión sistemática de seguridad y eficacia. *Sangre*. 2005; 106 : 401–407. doi: 10.1182 / blood-2005-02-0626. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Bates SM, Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger MA, James AH, Vázquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M., et al. Pautas de la American Society of Hematology 2018 para el manejo del tromboembolismo venoso: tromboembolismo venoso en el contexto del embarazo. *Blood Adv.* 2018; 2 : 3317–3359. doi: 10.1182 / bloodadvances.2018024802. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Kourlaba G., Relakis J., Kontodimas S., Holm MV, Maniadakis N. Una revisión sistemática y un metanálisis de la epidemiología y la carga del tromboembolismo venoso entre las mujeres embarazadas. En t. *J. Gynecol. Obs.* 2016; 132 : 4-10. doi: 10.1016 / j.ijgo.2015.06.054. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Abbattista M., Gianniello F., Novembrino C., Clerici M., Artoni A., Bucciarelli P., Capecci M., Peyvandi F., Martinelli I. Riesgo de tromboembolismo venoso relacionado con el embarazo y complicaciones obstétricas en mujeres con Deficiencia de antitrombina tipo I heredada: estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico. *Lancet Haematol.* 2020; 7 : e320 – e328. doi: 10.1016 / S2352-3026 (20) 30007-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Gerhardt A., Scharf RE, Greer IA, Zott RB Factores de riesgo hereditarios de trombofilia y probabilidad de tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio. *Sangre*. 2016; 128 : 2343–2349. doi: 10.1182 / sangre-2016-03-703728. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Kovac M. Deficiencia de antitrombina en el embarazo: los problemas no resueltos. *Lancet Haematol.* 2020; 7 : e276 – e278. doi: 10.1016 / S2352-3026 (20) 30038-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Refaei M., Xing L., Lim W., Crowther M., Boonyawat K. Manejo de tromboembolismo venoso en pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina y embarazo: informe de caso y revisión de la literatura. *Caso Rep. Hematol.* 2017; 2017 : 1–11. doi: 10.1155 / 2017/9261351. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Chauleur C., Quenet S., Varlet MN, Seffert P., Laporte S., Decousus H., Mismetti P. Factibilidad de una puntuación de riesgo fácil de usar en la prevención del tromboembolismo venoso y las complicaciones vasculares placentarias en embarazadas mujeres: una cohorte prospectiva de 2736 mujeres. *Trombo. Res.* 2008; 122 : 478–484. doi: 10.1016 / j.thromres.2007.12.020. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C., Battie C., Gaucherand P., Huissoud C., Rudigoz RC, Desmurs-Clavel H., Ninet J., Trzeciak MC Tromboprofilaxis personalizada utilizando una puntuación de riesgo para la gestión de embarazos con alto riesgo de trombosis: un estudio clínico prospectivo. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15 : 897–906. doi: 10.1111 / jth.13660. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Sultan AA, West J., Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O., Fleming KM, Nelson-Piercy C., Ludvigsson JF Desarrollo y validación del modelo de predicción de riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres posparto: estudio de cohorte multinacional . *BMJ*. 2016; 355 doi: 10.1136 / bmj.i6253. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Testa S., Passamonti SM, Paoletti O., Bucciarelli P., Ronca E., Riccardi A., Rigolli A., Zimmermann A., Martinelli I. El "Programa de atención de la salud durante el embarazo" para la prevención del tromboembolismo venoso en el embarazo. *Interno. Emerg. Med.* 2015; 10 : 129-134. doi: 10.1007 / s11739-014-1111-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Reducir el riesgo de trombosis y embolias durante el embarazo y el puerperio. Pauta Green-top No. 37a. *J. Matern. Neonatal Med.* 2018 doi: 10.1080 / 14767058.2018.1550064. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
104. Sweetland S., Green J., Liu B., De González AB, Canonico M., Reeves G., Beral V. Duración y magnitud del riesgo postoperatorio de tromboembolismo venoso en mujeres de mediana edad: estudio de cohorte prospectivo. *BMJ*. 2009; 339 : 32. doi: 10.1136 / bmj.b4583. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

105. Pedersen AB, Ehrenstein V., Szépligeti SK, Sørensen HT Exceso de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con fractura de cadera y el impacto pronóstico de la comorbilidad. *Osteoporos. En t.* 2017; 28 : 3421–3430. doi: 10.1007 / s00198-017-4213-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Januel J.-M., Chen G., Ruffieux C., Quan H., Douketis JD, Crowther MA, Colin C., Ghali WA, Burnand B. IMECCHI Group, para la trombosis venosa profunda sintomática en el hospital y Embolia pulmonar después de artroplastia de cadera y rodilla en pacientes que recibieron la profilaxis recomendada. *JAMA.* 2012; 307 : 294-303. doi: 10.1001 / jama.2011.2029. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Kim K.-I., Kang D.-G., Khurana SS, Lee S.-H., Cho Y.-J., Bae D.-K. Tromboprofilaxis para la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar después de una artroplastia articular total en una población de baja incidencia. *Cirugía de rodilla. Relat. Res.* 2013; 25 : 43–53. doi: 10.5792 / ksrr.2013.25.2.43. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Bouras G., Burns EM, Howell AM, Bottle A., Athanasiou T., Darzi A. Riesgo de tromboembolismo venoso posterior al alta y mortalidad asociada en cirugía general: un estudio de cohorte basado en la población utilizando datos vinculados del hospital y la atención primaria en Inglaterra. *Más uno.* 2015; 10 : 1-16. doi: 10.1371 / journal.pone.0145759. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Anderson DR, Dunbar M., Murnaghan J., Kahn SR, Gross P., Forsythe M., Pelet S., Fisher W., Belzile E., Dolan S. y col. Aspirina o rivaroxabán para la profilaxis del TEV después de una artroplastia de cadera o rodilla. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 : 699–707. doi: 10.1056 / NEJMoa1712746. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Jorgensen EM, Li A., Modest AM, Leung K., Moore Simas TA, Hur H.-C. Incidencia de tromboembolismo venoso tras diferentes modalidades de cirugía ginecológica. *Obs. Gynecol.* 2018; 132 : 1275-1284. doi: 10.1097 / AOG.0000000000002918. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C., Dentali F., Francis CW, García DA, Kahn SR, Rahman M., Rajasekhar A., Rogers FB, et al. Directrices de la American Society of Hematology 2019 para el tratamiento del tromboembolismo venoso: prevención del tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos hospitalizados. *Blood Adv.* 2019; 3 : 3898–3944. doi: 10.1182 / bloodadvances.2019000975. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Evaluación clínica del riesgo tromboembólico venoso en pacientes quirúrgicos. *Semin. Trombo. Hemost.* 1991; 17 (Supl. 3): 304–312. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
113. Caprini JA Evaluación del riesgo de trombosis como guía para una atención de calidad al paciente. *Enfermedad al mes.* 2005; 51 : 70–78. doi: 10.1016 / j.disamonth.2005.02.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A., Abdullah N., Alvarez R., Bahl V., Wakefield TW, Henke PK Validación del modelo de evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso caprini en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. *Jama Surg.* 2015; 150 : 941–948. doi: 10.1001 / jamasurg.2015.1841. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg JW, Jaber RM, Hamill JB, Hume KM, Rubin JP, Neligan PC, et al. Validación del modelo de evaluación de riesgos de Caprini en pacientes de cirugía plástica y reconstructiva. *Mermelada. Coll. Surg.* 2011; 212 : 105-112. doi: 10.1016 / j.jamcollsurg.2010.08.018. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Pannucci CJ, Swistun L., MacDonald JK, Henke PK, Brooke BS Estratificación individualizada del riesgo de tromboembolismo venoso utilizando la puntuación de caprini 2005 para identificar los beneficios y daños de la quimioprofilaxis en pacientes quirúrgicos: un metaanálisis. *Ana. Surg.* 2017; 265 : 1094-1103. doi: 10.1097 / SLA.0000000000002126. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E., Jacobson BF El impacto de la evaluación de riesgos en la implementación de la profilaxis de tromboembolismo venoso en cirugía de pie y tobillo. *Cirugía de tobillo de pie.* 2014; 20 : 85–89. doi: 10.1016 / j.fas.2013.11.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Amin AN, Varker H., Princic N., Lin J., Thompson S., Johnston S. Duración del riesgo de tromboembolismo venoso en un continuo en pacientes hospitalizados con enfermedades médicas. *J. Hosp. Medicina.* 2012; 7 : 231-238. doi: 10.1002 / jhm.1002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G., Decousus H., Pini M., Chong BH, Zott RB, Bergmann JF, Tapson V., Froehlich JB, et al. Modelos predictivos y asociativos para identificar pacientes médicos hospitalizados con riesgo de TEV. *Cofre.* 2011; 140 : 706–714. doi: 10.1378 / cofre.10-1944. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Darzi AJ, Karam SG, Charide R., Etxeandia-Ikobaltzeta I., Cushman M., Gould MK, Mbuaagbaw L., Spencer FA, Spyropoulos AC, Streiff MB, et al. Factores pronósticos de TEV y hemorragia en pacientes médicos hospitalizados: revisión sistemática y metaanálisis. *Sangre.* 2020; 135 : 1788–1810. doi: 10.1182 / sangre.2019003603. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

121. Chan NC, Gross PL, Weitz JI Abordar la carga de tromboembolismo venoso relacionado con el hospital: el papel de la profilaxis anticoagulante prolongada. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 : 413–417. doi: 10.1111 / jth.13942. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Leizorovicz A., Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ Ensayo aleatorizado y controlado con placebo de dalteparina para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes médicos con enfermedades agudas. *Circulación*. 2004; 110 : 874–879. doi: 10.1161 / 01.CIR.0000138928.83266.24. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L., Eldor A., Janbon C., Leizorovicz A., Nguyen H., Olsson CG, Turpie AG, et al. Una comparación de enoxaparina con placebo para la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes médicos con enfermedades agudas. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 : 793–800. doi: 10.1056 / NEJM199909093411103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M., De Bon E., Tormene D., Pagnan A., Prandoni P. Un modelo de evaluación de riesgos para la identificación de pacientes médicos hospitalizados con riesgo de tromboembolismo venoso: la puntuación de predicción de Padua. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 : 2450–2457. doi: 10.1111 / j.1538-7836.2010.04044.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Vardi M., Ghanem-Zoubi NO, Zidan R., Yurin V., Bitterman H. Tromboembolismo venoso y la utilidad de la puntuación de predicción de Padua en pacientes con sepsis ingresados en departamentos de medicina interna. *J. Thromb. Haemost.* 2013: 467–473. doi: 10.1111 / jth.12108. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Gibson C., Spyropoulos A., Cohen A., Hull R., Goldhaber S., Yusen R., Hernandez A., Korjian S., Daaboul Y., Gold A., et al. La puntuación de riesgo MEJORADA de TEV: incorporación del dímero D en la puntuación IMPROVE para mejorar la estratificación del riesgo de tromboembolismo venoso. *TH Abierto*. 2017; 1 : e56 – e65. doi: 10.1055 / s-0037-1603929. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Mahan CE, Liu Y., Douketis JD, Turpie AGG, Dairkee U., Estudio de validación de tromboembolismo venoso Spyropoulos AC de los modelos de evaluación de riesgo MEJORAR en la sangre del paciente médico (VTE-VALOURR) . 2011; 118 : 4218. doi: 10.1182 / sangre.V118.21.4218.4218. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
128. Rosenberg D., Eichorn A., Alarcon M., McCullagh L., McGinn T., Spyropoulos AC Validación externa del modelo de evaluación de riesgos del registro internacional de prevención médica sobre tromboembolismo venoso (IMPROVE) para pacientes médicos en un centro de salud terciario sistema. *Mermelada. Heart Assoc.* 2014; 3 : 1–7. doi: 10.1161 / JAH.114.001152. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Spyropoulos AC, Lipardi C., Xu J., Peluso C., Spiro TE, De Sanctis Y., Barnathan ES, Raskob GE Modified IMPROVE VTE Risk Score y Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Agutely Ill Medical Población para tromboprofilaxis extendida. *TH Abierto*. 2020; 4 : e59 – e65. doi: 10.1055 / s-0040-1705137. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Haut ER, Lau BD, Kraenzlin FS, Hobson DB, Kraus PS, Carolan HT, Haider AH, Holzmueller CG, Efron DT, Pronovost PJ, et al. Profilaxis mejorada y tasas reducidas de daños prevenibles con el uso de una herramienta computarizada obligatoria de apoyo a la toma de decisiones clínicas para la profilaxis del tromboembolismo venoso en el traumatismo. *Arco. Surg.* 2012; 147 : 901. doi: 10.1001 / archsurg.2012.2024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Turrentine FE, Sohn MW, Wilson SL, Stanley C., Novicoff W., Sawyer RG, Williams MD Menos eventos tromboembólicos después de la implementación de una herramienta de estratificación del riesgo de tromboembolismo venoso. *J. Surg. Res.* 2018; 225 : 148–156. doi: 10.1016 / j.jss.2018.01.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Henke PK, Kahn SR, Pannucci CJ, Secemksy EA, Evans NS, Khorana AA, Creager MA, Pradhan AD Llamado a la acción para prevenir la tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados: declaración de política de la American Heart Association. *Circulación*. 2020; 141 : e914 – e931. doi: 10.1161 / CIR.0000000000000769. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L., Hu D., Hull R., Mebazaa A., Merli G., Schellong S., Spyropoulos AC, et al. Rivaroxabán para la tromboprofilaxis en pacientes médicos con enfermedades agudas. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 : 513–523. doi: 10.1056 / NEJMoa1111096. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A., Hernandez AF, Gibson CM, Bello F., Ferrari AE, et al. Tromboprofilaxis prolongada con betrixabán en pacientes con enfermedades agudas. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 : 534–544. doi: 10.1056 / NEJMoa1601747. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. MacDougall K., Spyropoulos AC Nuevos paradigmas de tromboprofilaxis extendida en pacientes médicaamente enfermos. *J. Clin. Medicina*. 2020; 9 : 1002. doi: 10.3390 / jcm9041002. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Levi M., Keller TT, Van Gorp E., Ten Cate H. Infección e inflamación y sistema de coagulación. *Cardiovasc. Res.* 2003; 60 : 26–39. doi: 10.1016 / S0008-6363 (02) 00857-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

137. Minet C., Potton L., Bonadona A., Hamidfar-Roy R., Somohano CA, Lugosi M., Cartier JC, Ferretti G., Schwebel C., Timsit JF. Tromboembolismo venoso en la UCI: características principales, diagnóstico y tromboprofilaxis. Crit. Cuidado. 2015; 19 : 1–9. doi: 10.1186 / s13054-015-1003-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Connors JM, Levy JH COVID-19 y sus implicaciones para la trombosis y la anticoagulación. Sangre. 2020; 135 : 2033–2040. doi: 10.1182 / sangre.2020006000. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S., Nydam TL, Moore PK, McIntyre RC Correlación de parada de fibrinólisis con eventos tromboembólicos en la infección grave por COVID-19. Mermelada. Coll. Surg. 2020; 142 : 114–128. doi: 10.1016 / j.jamcollsurg.2020.05.007. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F., Tripodi A. Hipercoagulabilidad de los pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos. Informe de los hallazgos de la tromboelastografía y otros parámetros de la hemostasia. J. Thromb. Haemost. 2020: 1738–1742. doi: 10.1111 / jth.14850. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Maatman TK, Jalali F., Feizpour C., Douglas A., McGuire SP, Kinnaman G., Hartwell JL, Maatman BT, Kreutz RP, Kapoor R., et al. La profilaxis de rutina para el tromboembolismo venoso puede ser inadecuada en el estado hipercoagulable de la enfermedad grave por coronavirus 2019. Crit. Care Med. 2020: 1–8. doi: 10.1097 / CCM.0000000000004466. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D., Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J., Stals MAM, Huisman MV, et al. Confirmación de la alta incidencia acumulada de complicaciones trombóticas en pacientes de UCI críticamente enfermos con COVID-19: un análisis actualizado. Trombo. Res. 2020 doi: 10.1016 / j.thromres.2020.04.041. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Fox SE, Akmatbekov A., Harbert JL, Li G., Quincy Brown J., Vander Heide RS Patología pulmonar y cardíaca en pacientes afroamericanos con COVID-19: una serie de autopsias de Nueva Orleans. Lancet Respir. Medicina. 2020; 8 : 681–686. doi: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30243-5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt JD, Sacco C., Alexia B., et al. Complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital académico de Milán, Italia. Trombo. Res. 2020; 191 : 9–14. doi: 10.1016 / j.thromres.2020.04.024. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L., Parra-Virto A., Toledano-Macías M., Toledo-Samaniego N., García-García A., García-Fernández-Bravo I., Ji Z., de-Miguel-Diez J., et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. Thromb. Res. 2020; 192:23–26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes con neumonía grave por coronavirus nuevo. J. Thromb. Haemost. 2020 doi: 10.1111 / jth.14830. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Tavazzi G., Civardi L., Caneva L., Mongodi S., Mojoli F. Eventos trombóticos en pacientes con SARS-CoV-2: una llamada urgente para la detección por ultrasonido. Med de cuidados intensivos. 2020: 3–5. doi: 10.1007 / s00134-020-06040-3. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Suse S. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness de una mayor prevalencia. Circulación. 2020: 1–6. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.120.047430. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Llitjos J.-F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.-M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. Alta incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 grave anticoagulado. J. Thromb. Haemost. 2020 doi: 10.1111 / jth.14869. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., et al. Alto riesgo de trombosis en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. Med de cuidados intensivos. 2020; 46 : 1089–1098. doi: 10.1007 / s00134-020-06062-x. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps TF, Foppen M., Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Koote RS, Heijmans J., et al. Incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19. J. Thromb. Haemost. 2020 doi: 10.1111 / jth.14888. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Zhang L., Feng X., Zhang D., Jiang C., Mei H., Wang J., Zhang C., Li H., Xia X., Kong S. y col. Trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China: prevalencia, factores de riesgo y resultado. Circulación. 2020: 114–128. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.120.046702. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

153. Thomas W., Varley J., Johnston A., Symington E., Robinson M., Sheares K., Lavinio A., Besser M. Complicaciones trombóticas de pacientes ingresados en cuidados intensivos con COVID-19 en un hospital universitario en el Reino Unido. *Trombo. Res.* 2020; 191 : 76–77. doi: 10.1016 / j.thromres.2020.04.028. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J., Fayad ZA, Bagiella E., et al. Asociación de la anticoagulación de la dosis de tratamiento con la supervivencia hospitalaria en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Mermelada. Coll. Cardiol.* 2020; 76 : 122-124. doi: 10.1016 / j.jacc.2020.05.001. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Horsted F., West J., Grainge MJ Riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer: una revisión sistemática y un metanálisis. *PLoS Med.* 2012; 9 : 1–19. doi: 10.1371 / journal.pmed.1001275. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Seng S., Liu Z., Chiu SK, Proverbs-Singh T., Sonpavde G., Choueiri TK, Tsao CK, Yu M., Hahn NM, Oh WK, et al. Riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer tratados con cisplatino: revisión sistemática y metanálisis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 : 4416–4426. doi: 10.1200 / JCO.2012.42.4358. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Rupa-Matysek J., Lembicz M., Rogowska EK, Gil L., Komarnicki M., Batura-Gabryel H. Evaluación de factores de riesgo y modelos de evaluación para predecir el tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer de pulmón. *Medicina. Oncol.* 2018; 35 : 1–10. doi: 10.1007 / s12032-018-1120-9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Gade IL, Brækkan S., Næss IA, Hansen JB, Rosendaal F., Cannegieter S., Overvad K., Jensvoll H., Hammerstrøm J., Gran OV, et al. Epidemiología del tromboembolismo venoso en cánceres hematológicos: la cohorte Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC). *Trombo. Res.* 2017; 158 : 157–160. doi: 10.1016 / j.thromres.2017.09.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Frere C., Bourret B., Gourgou S., Fraisse J., Canivet C., Connors JM, Buscail L., Farge D. Incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes con Ca pancreático recién diagnosticado y factores asociados con los resultados. *Gastroenterología.* 2020; 158 : 1346–1358. doi: 10.1053 / j.gastro.2019.12.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Godinho J., Casa-Nova M., Moreira-Pinto J., Simões P., Paralta Branco F., Leal-Costa L., Faria A., Lopes F., Teixeira JA, Passos-Coelho JL ONKOTEV Score como herramienta predictiva de eventos tromboembólicos en el cáncer de páncreas: un análisis retrospectivo. *Oncólogo.* 2020; 25 : 284–290. doi: 10.1634 / theoncologist.2019-0510. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Ögren M., Bergqvist D., Wåhlander K., Eriksson H., Sternby NH Trouseau's syndrome: ¿Cuál es la evidencia? Un estudio de autopsia basado en la población. *Trombo. Haemost.* 2006; 95 : 541–545. doi: 10.1160 / TH05-10-0694. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E., Lyman GH, Francis CW Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la trombosis asociada a la quimioterapia. *Sangre.* 2008; 111 : 4902–4907. doi: 10.1182 / sangre-2007-10-116327. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Ay C., Dunkler D., Marosi C., Chiriac A.-L., Vormittag R., Simanek R., Quehenberger P., Zielinski C., Pabinger I. Predicción de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer. *Sangre.* 2010; 116 : 5377–5382. doi: 10.1182 / blood-2010-02-270116. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Posch F., Riedl J., Reitter EM, Kaider A., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Hipercoagulabilidad, tromboembolismo venoso y muerte en pacientes con cáncer: un modelo de múltiples estados. *Trombo. Haemost.* 2016; 115 : 817–826. doi: 10.1160 / TH15-09-0758. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Parker A., Peterson E., Lee AYY, de Wit C., Carrier M., Polley G., Tien J., Wu C. Estratificación del riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cáncer. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 : 1321–1326. doi: 10.1111 / jth.14139. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Patell R., Rybicki L., McCrae KR, Khorana AA Predecir el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer hospitalizados: utilidad de una herramienta de evaluación de riesgos. *A.m. J. Hematol.* 2017; 92 : 501–507. doi: 10.1002 / ajh.24700. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Wang Y., Attar BM, Fuentes HE, Yu J., Zhang H., Tafur AJ Performance of Khorana Risk Score para la predicción de tromboembolismo venoso en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Clin. Apl. Trombo.* 2018; 24 : 471–476. doi: 10.1177 / 1076029617699088. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Mirza AS, Yun S., Ali NA, Shin H., O'Neil JL, Elharake M., Schwartz D., Robinson K., Nowell E., Engle G., et al. Validación de la puntuación de Khorana en pacientes con leucemia mieloide aguda: una experiencia de una sola institución. *Trombo. J.* 2019; 17 : 1–6. doi: 10.1186 / s12959-019-0202-z. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

169. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, Kourvelis TV, Wysokinska EM, Yang P. Predictores de resultados tromboembólicos de cáncer activo: Validación de la puntuación de Khorana entre pacientes con cáncer de pulmón. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 : 1773-1778. doi: 10.1111 / jth.13378. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Rupa-Matysek J., Gil L., Kaźmierczak M., Barańska M., Komarnicki M. Predicción de tromboembolismo venoso en pacientes recién diagnosticados tratados por neoplasias linfoides: Validación de la puntuación de riesgo de Khorana. *Medicina Oncol.* 2018; 35 : 1–8. doi: 10.1007 / s12032-017-1065-4. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakis V., Shivakumar S., Schattner A., Kuruvilla P., Hill D., Spadafora S., Marquis K., et al. Apixaban para prevenir la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 : 711–719. doi: 10.1056 / NEJMoa1814468. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S., Riess H., Wun T., Streiff MB, García DA, Liebman HA, Belani CP, et al. Rivaroxaban para la tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios de alto riesgo con cáncer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 : 720–728. doi: 10.1056 / NEJMoa1814630. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman MV, Connors JM, Cohen A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A., et al. Apixabán para el tratamiento del tromboembolismo venoso asociado al cáncer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 : 1599–1607. doi: 10.1056 / NEJMoa1915103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Raskob GE, Van Es N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., García D., Grossi MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, et al. Edoxaban para el tratamiento de la tromboembolia venosa asociada al cáncer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 : 615–624. doi: 10.1056 / NEJMoa1711948. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Young AM, Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C., et al. Comparación de un inhibidor del factor xa oral con heparina de bajo peso molecular en pacientes con cáncer con tromboembolismo venoso: Resultados de un ensayo aleatorizado (SELECT-D) *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 : 2017–2023. doi: 10.1200 / JCO.2018.78.8034. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Li A., Carlson JJ, Kuderer NM, Schaefer JK, Li S., García DA, Khorana AA, Carrier M., Lyman GH Análisis de rentabilidad del anticoagulante oral directo de dosis baja (DOAC) para la prevención del cáncer -trombosis asociada en los Estados Unidos. *Cáncer.* 2020 doi: 10.1002 / cncr.32724. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Chen H., Tao R., Zhao H., Jiang J., Yang J. Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer con anticoagulantes orales directos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Medicamento.* 2020; 99 : e19000. doi: 10.1097 / MD.00000000000019000. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Pabinger I., van Es N., Heinze G., Posch F., Riedl J., Reitter EM, Di Nisio M., Ceserman-Maus G., Kraaijpoel N., Zielinski CC, et al. Un modelo de predicción clínica para la tromboembolia venosa asociada al cáncer: un estudio de desarrollo y validación en dos cohortes prospectivas independientes. *Lancet Haematol.* 2018; 5 : e289 – e298. doi: 10.1016 / S2352-3026 (18) 30063-2. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Haltout J., Awada A., Paesmans M., Moreau M., Klastersky J., Machiels G., Ignatiadis M., Kotecki N. Factores predictivos de la trombosis asociada al cáncer en un gran estudio retrospectivo de un solo centro. *Apoyo. Care Cancer.* 2019; 27 : 1163-1170. doi: 10.1007 / s00520-018-4602-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. McBane R., Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T., Ashrani A., Tafur A., Perepu U., Anderson D., Gundabolu K., Kuzma C., et al. Apixaban y dalteparina en el tromboembolismo venoso asociado a malignidad activa: el ensayo ADAM VTE. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 18 : 411–421. doi: 10.1111 / jth.14662. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Büller HR, Bethune C., Bhanot S., Gailani D., Monia BP, Raskob GE, Segers A., Verhamme P., Weitz JI Factor XI antisentido oligonucleótido para la prevención de la trombosis venosa. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 : 232–240. doi: 10.1056 / NEJMoa1405760. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Bradley M., Shi A., Khatri V., Schobel S., Silvius E., Kirk A., Buchman T., Oh J., Elster E. Predicción de tromboembolismo venoso utilizando datos de biomarcadores clínicos y séricos de un ejército cohorte de pacientes traumatizados. *BMJ Mil. Sanar.* 2020 doi: 10.1136 / bmjmilitary-2019-001393. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Posch F., Thaler J., Zlabinger GJ, Königsbrügge O., Koder S., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Factor de crecimiento endotelial vascular soluble (sVEGF) y el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer : Resultados del Estudio de Viena sobre cáncer y trombosis (CATS) *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 : 200–206. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-14-3358. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Mauracher L.-M., Posch F., Martinod K., Grilz E., Däullary T., Hell L., Brostjan C., Zielinski C., Ay C., Wagner DD, et al. La histona citrulinada H3, un biomarcador de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, predice el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 : 508–518. doi: 10.1111 / jth.13951. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

185. Albertsen IE, Nielsen PB, Søgaard M., Goldhaber SZ, Overvad TF, Rasmussen LH, Larsen TB. Riesgo de tromboembolismo venoso recurrente: un estudio de cohorte nacional danés. A.m. J. Med. 2018; 131 : 1067–1074.e4. doi: 10.1016 / j.amjmed.2018.04.042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Cowley LE, Farewell DM, Maguire S., Kemp AM. Estándares metodológicos para el desarrollo y evaluación de reglas de predicción clínica: una revisión de la literatura. Diagn. Progn. Res. 2019; 3 : 1–23. doi: 10.1186 / s41512-019-0060-y. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Taha H., Govindraj E., Jaber F., Shehadeh G., Kelly B., Krishnan S., Hamed WK. Mejora de la profilaxis del tromboembolismo venoso mediante el pensamiento crítico y la informática de la salud. BMJ Open Qual. 2020; 9 doi: 10.1136 / bmjoq-2019-000885. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Depietri L., Marietta M., Scarlini S., Marcacci M., Corradini E., Pietrangelo A., Ventura P. Impacto clínico de la aplicación de modelos de evaluación de riesgos (Padua Prediction Score y Mejorar el Bleeding Score) en el tromboembolismo venoso, hemorragia importante y gasto sanitario asociado con la profilaxis farmacológica de la TEV: una perspectiva y una revisión de la "vida real". Interno. Emerg. Medicina. 2018; 13 : 527–534. doi: 10.1007 / s11739-018-1808-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Nafee T., Gibson CM, Travis R., Yee MK, Kerneis M., Chi G., AlKhalfan F., Hernandez AF, Hull RD, Cohen AT, et al. Aprendizaje automático para predecir la trombosis venosa en pacientes médicos con enfermedades agudas. Res. Pr. Trombo. Haemost. 2020; 4 : 230–237. doi: 10.1002 / rth2.12292. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Los