



ÍNDICE PREDICTIVO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN HEMOPATIAS MALIGNAS

Autores: Agnerys López Sacerio¹, Eduardo Eligio Barreto Fiu², Javier Cruz Rodríguez³, Wilfredo Torres Iribar⁴, Sadys Rendón Peralta⁵.

¹ Doctora en Medicina, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer grado en Hematología, Servicio de Hematología, Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Correo electrónico: alopezsacerio@gmail.com

² Licenciado en Cibernética Matemática, Máster en Ciencias de la Computación. Universidad de Ciencias Médicas, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ Doctor en Medicina, Doctor en Ciencias de la Salud, Máster en Urgencias Médicas, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer grado en Cirugía General, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

⁴ Doctor en Medicina, Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de Segundo grado en Hematología, Especialista de Segundo grado en Laboratorio Clínico, Hospital Universitario "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

⁵ Doctora en Medicina, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer grado en Hematología, Hospital Pediátrico "José Luis Miranda", Santa Clara, Cuba.

Resumen

Introducción: A pesar de existir múltiples scores para estratificar el riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) en tumores sólidos, las Hemopatías Malignas (HM) están subrepresentadas en estos modelos. **Objetivo:** Diseñar un índice predictivo para la estratificación del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados con HM. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico de casos controles en el Hospital Arnaldo Milián de Villa Clara, desde octubre del 2016 a enero del 2019. La población estudio fue de 285 pacientes con HM (94 con ETV/ 191 sin ETV). Se construyó una ecuación que define la función de regresión logística binaria, cuya variable dependiente fue la ETV, y las independientes aquellas asociadas significativamente a esta. Se determinaron los pesos para cada predictor según coeficientes de asociación. **Resultados y Discusión:** El índice predictivo quedó compuesto por 5 factores predictores: hipercolesterolemia, actividad tumoral, encamamiento, uso de medicamentos trombogénicos y diabetes mellitus. Se definió como alto riesgo (≥ 4 puntos) y bajo riesgo (< 4 puntos). El índice clasificó correctamente al 81.10% de los pacientes, con valores predictivos positivos y negativos de 78.87% y 82.24% respectivamente y especificidad de 92.15%. **Conclusión:** El índice constituyó una herramienta específica y eficaz para predecir ETV en HM.



Introducción

La trombosis se encuentra entre las cuatro primeras causas de muerte en el mundo. Por año, se registran cerca de 10 millones de casos y su aparición se mantiene en aumento. La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el paciente oncológico es de cuatro a seis veces más alta que en la población sin cáncer constituyendo la segunda causa de morbilidad y mortalidad.^{1, 2}

El cáncer constituye un problema de salud mundial. En Cuba representa la primera causa de muerte en la población de 15 a 65 años con 18 años de vida perdidos x 1000 habitantes. Solo en 2019, 1 558 personas murieron a causa de malignidades hematológicas. Durante la última década existe un aumento considerable en el número de casos diagnosticados con hemopatías malignas (HM) en nuestra provincia y se reporta reiterada asociación entre estas y la ocurrencia de fenómenos trombóticos.³⁻⁴

Los factores de riesgo de trombosis mayormente asociados al cáncer, se dividen en factores de riesgo sociodemográficos: edad avanzada, sexo femenino y los afroamericanos; relacionados con la enfermedad: estadio avanzado, hospitalización, cirugía, terapia antiangiogénica, uso de factores estimulantes de colonias, transfusiones sanguíneas, uso de quimioterapia como derivados del platino, antracinas y de catéter venoso central y diferentes biomarcadores como son: elevado conteo de leucocitos y de plaquetas, dímero D positivo y conteos elevados de factor tisular circulante, proteína C reactiva y P selectina soluble.⁴⁻⁸

A pesar de existir múltiples scores bien validados para estratificar el riesgo de ETV en tumores sólidos, las HM están subrepresentadas en estos modelos. En las HM, con excepción del Mieloma Múltiple (índice IPIMM) y Trombocitemia esencial (score IPSET) no existen índices predictivos de trombosis ni protocolos disponibles que regulen el accionar médico relacionado con el uso de la tromboprolifaxis, ni antecedentes de estudios de estas temáticas en Latinoamérica ni Cuba.⁵⁻¹¹

Esto ha motivado la realización de investigaciones en el Servicio de Hematología del Hospital Arnaldo Milián Castro de Villa Clara que describen la ETV en HM y los factores predictivos para desarrollarla.⁴

En este contexto, y ante la necesidad de contar con una herramienta diagnóstica que facilite la clasificación de los pacientes con hemopatías malignas según su riesgo trombótico, nos propusimos realizar esta investigación con el objetivo de diseñar un índice predictivo para la estratificación del riesgo de trombosis en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

OBJETIVO

Diseñar un índice predictivo para la estratificación del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.



MATERIALES Y MÉTODOS

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

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

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

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

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

Se construyó una ecuación que define la función de regresión logística multivariada con respuesta dicotómica (binaria) a través del método hacia atrás de Wald y se estimaron los coeficientes de las variables en el modelo, las razones de oportunidad (odds ratio [OR]) puntuales y por intervalos de confianza del 95%.

Para el estudio de la validez del modelo se analizó el resultado del test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Como colofón del análisis de la validez se construyó la curva ROC. En todas las pruebas de hipótesis se fijó el nivel de significación de 0,05 (resultado significativo). Todos los procedimientos estadísticos se realizaron mediante software SPSS versión 21.0 para el sistema operativo Windows 10.0.

Construcción del Índice Predictivo

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



Estratificación del Riesgo

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

- bajo riesgo: Índice < Valor del percentil 75
- alto riesgo: Índice \geq Valor del percentil 75

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

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

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existió una asociación significativa entre la ocurrencia de trombosis y el encamamiento ($X^2=35,48$), la sepsis ($X^2=6,13$), la diabetes mellitus ($X^2=9,05$), la hipercolesterolemia ($X^2 =18,91$), la actividad tumoral ($X^2 =43,32$), la obesidad ($X^2=6,45$), el antecedente de trombosis ($X^2=14,58$) y el uso de medicamentos trombogénicos($X^2=15,36$). La actividad tumoral resultó ser la variable más fuertemente asociada a la aparición de la trombosis, con una V Cramer de 0.390; seguida del encamamiento, la hipercolesterolemia y el uso de medicamentos trombogénicos, con V Cramer de 0.353, 0.258 y 0.232, respectivamente. Mientras que la de menor fuerza de asociación fue la presencia del CVC, representada por una V Cramer de tan solo 0.034.

Los factores predictivos de trombosis identificados por regresión logística al aplicarse el método hacia atrás de Wald, fueron: el encamamiento, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el uso de medicamentos trombogénicos y la actividad tumoral (tabla1).



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

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

Fuente: Historia clínica.

a - Intervalo de confianza

$$\chi^2 = 3,053 \quad p=0,692 \quad (\text{Test de Hosmer y Lemeshow})$$

De los 191 pacientes que no presentaron trombosis, 170 fueron correctamente predichos por el modelo de regresión logística, para un 89.01 %; mientras que de los 94 que sí presentaron el evento trombótico, el 64.89 % fue fielmente identificado.

La tabla2 muestra el puntaje correspondiente a cada factor predictivo según su coeficiente de asociación por regresión logística. El valor de coeficiente más bajo correspondió a la variable diabetes mellitus (1.05). Este fue tomado como referencia, y se le otorgó el valor de 1 punto en el índice pronóstico. El resto de los coeficientes se dividieron por el valor de referencia, y se redondeó este cociente al número entero más cercano, donde quedó el valor de 2 puntos para el resto de las variables: hipercolesterolemia, actividad tumoral, encamamiento y uso de medicamentos trombogénicos. Cada vez que la variable estuvo presente se sumó el valor correspondiente en el índice pronóstico, mientras que cuando estuvo ausente, la misma se representó como 0.



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

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

Escala predictiva:

Alto riesgo: Índice ≥ 4 puntos Bajo riesgo: Índice < 4 puntos
Fuente: Historias clínicas

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

De los 191 pacientes sin trombosis, el índice pronóstico fue capaz de clasificar correctamente a 176, para una especificidad del 92.15 % y un VPN de 82.24 %, mientras que 56, de los 94 pacientes que sufrieron el evento trombótico, fueron identificados positivamente, para una sensibilidad del 59.57% y un VPP del 78.87%.

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

El análisis bivariado mostró asociación significativa entre la ocurrencia de TEV y los factores de riesgo trombótico: obesidad, sepsis, APP de trombosis, el encamamiento, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, uso de medicamentos trombogénicos y actividad tumoral. Lo cual coincide con otros estudios multicéntricos realizados. ¹²⁻¹⁵

Como ha sido previamente estudiado la obesidad incrementa la activación plaquetaria, aumenta la concentración y actividad de los factores plasmáticos de la coagulación y deteriora la fibrinólisis, por la disminución de la producción de PAI-1. Además la inflamación sistémica, disfunción endotelial, trastornos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como resistencia a la insulina se invocan también en la patogenia del estado protrombótico en obesos. El riesgo



trombótico incrementado por la infección, tanto temprano como tardío, se observa entre pacientes hospitalizados, en los cuales puede potenciarse al unirse el efecto del encamamiento e inflamación.

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

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

El tratamiento antineoplásico se asocia con una alta incidencia de ETV. Este incluye quimioterapia, terapia hormonal, agentes antiangiogénicos solos o en combinación. Por otra parte las células tumorales circulantes en pacientes con actividad tumoral, inducen un estado protrombótico y antifibrinolítico a través de múltiples mecanismos constituyendo un factor de riesgo de elevada asociación a la trombosis en nuestra data.¹²⁻¹⁵

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

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

En la presente investigación el modelo de regresión logística logró un porcentaje global de clasificación mayor del 80 %, con un área bajo la curva ROC de 0.8532 y un alto nivel de significación.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son indicadores básicos utilizados para medir el desempeño de pruebas diagnósticas. A través de las dos primeras evaluamos la validez de la prueba, y a través de los valores predictivos la seguridad de la misma.¹⁶

La sensibilidad se define como la probabilidad de que el índice pronóstico clasifique como alto riesgo a una persona que efectivamente desarrolló la trombosis.



Representa, pues, la fracción de verdaderos alto riesgo (positivos). En cambio, la especificidad se define como la probabilidad de que el resultado del índice sea bajo riesgo en una persona sana, por tanto representa la fracción de verdaderos bajo riesgo (negativos).¹⁷

El valor predictivo positivo (VPP), representa el porcentaje de personas realmente enfermas respecto del total de personas que han dado alto riesgo en la prueba. Por otra parte un alto valor predictivo negativo (VPN) indica que la probabilidad de que la persona esté sana si resultó bajo riesgo en la prueba diagnóstica, es muy alta.¹⁷

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

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

Un estudio realizado en el hospital Beijing Shijitan en 2017 donde se aplicó la escala de Padua mostró que la misma al ser aplicada en pacientes hospitalizados con TEV en la población general, presentó una sensibilidad de 67.5 % y una especificidad del 87.5% ($p < 0.05$), valores muy similares a los encontrados con nuestro índice.¹⁸ A diferencia de una validación externa de escalas de TEV asociado al cáncer en pacientes con HM publicada en el 2017 la cual mostró VPP de 14.8% para el score de Khorana. Este VPP muy inferior a lo recomendado para pruebas diagnósticas de este tipo, evidencia la necesidad de desarrollar herramientas específicas para esta población de pacientes.¹⁹

Las herramientas para estratificar el riesgo de trombosis pueden contribuir a reducir el número de medicamentos utilizados e individualizar la terapia, guiándola hacia aquellos que presentan un riesgo incrementado de esta complicación. Un índice de riesgo ideal es el que ayuda al médico tratante, no solo a identificar el posible paciente en riesgo, sino a descartar de igual manera al que presenta menor probabilidad de presentar la afección.²⁰

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



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

CONCLUSIÓN

El índice constituyó una herramienta específica y eficaz para predecir la ETV en pacientes hospitalizados con HM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tromboembolismo venoso (coágulos de sangre). Datos y estadísticas [Internet]. Atlanta: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; 2015 [citado Feb 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/dvt/data.html>
2. Pachón Olmos V, Ramos Gallo MJ, Antonio Rebollo M, Ballesteros Ortega D, Iglesias Docampo L, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. Med Clin [Internet]. 2015 [citado Dic 2018]; 144(Supl 1): 3-15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-manejo-enfermedad-tromboembolica-venosa-pacientes-S0025775315300129>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Cuba 2018. Mortalidad. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019 [citado Ago 2019]. Disponible en: <http://www.files.sld.cu/dne/files/2019/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>
4. López-Sacerio A, Álvarez-Basulto N, Batista-Hernández NE, Álvarez-Acosta M. Factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hematol [Internet]. 2017 [citado Feb 2019]; 36(supl) [citado Feb 2019]; Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/viewFile/814/626>
5. Trombosis asociada al cáncer (TAC), una causa de muerte muchas veces ignorada en pacientes con cáncer: medidas necesarias para mejorar los resultados en salud y reducir la mortalidad. Informe resumen de las conclusiones obtenidas en la reunión de un Grupo de Coordinación de Expertos celebrada en Bélgica (Libro



- blanco) [Internet]. 2017, [citado Agos 2018]. Disponible en: <http://trombo.info/wp-content/uploads/2017/11/Trombosis-asociada-al-cancer-TAC.pdf>
6. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 [citado Ene 2019]; 41(1): 3-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11239-015-1311-6>
7. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: Biomarker analyses of the CATCH trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [citado Ene 2019]; 35(10): 1078-85. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.4564>
8. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 [citado Ago 2018]; 117(4): 801-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28150851>
9. Silveira G, López I, Carlomagno A, De Andres F, Ventura V, Baccelli A, et al. Evaluación de la prescripción de trombo-profilaxis farmacológica y valoración del impacto que generan distintas estrategias para mejorar su indicación. *Rev Urug Med Int* [Internet]. 2017 [citado Ago 2018]; 2(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000100021&lng=es&nrm=iso
10. Van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* [Internet]. 2017 [citado Ago 2018]; 102(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685240/>
11. Van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakis V, Gross PL, Shivakumar S, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res* [Internet]. 2018 [citado Feb 2019]; 163: 41-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.009/>
12. Crous- Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016 [citado Ene 2019]; 42(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5146955/>
13. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 [citado Ene 2019]; 91(10). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24466/full/>
14. Garcia-Raso A, Ene GS, Llamas Sillero P. Alterations of lipid profile are a risk factor for venous thromboembolism and thrombotic complications. *Eur J Lipid Sci Technol* [Internet]. 2014 [citado Abr 2018]; 116(5). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejlt.201300414/full>



15. Rivas Luque M, Fernández Fernández A, Caparrós Miranda IS, Campos Garrigues A, Rosell Mas AI, Queipo de Llano Tembours MP, et al. Eventos tromboembólicos en pacientes con leucemia aguda. En: XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 6-8 de noviembre de 2014 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. [citado Dic 2018] Disponible en: <http://2014.sehhseth.com/publicaciones/ponencias-y-comunicacionesseth/files/assets/common/downloads/publication.pdf>
16. Bravo-Grau S, Cruz JP. Diagnostic accuracy studies: Tools for its Interpretation. Rev Chil Radiol [Internet]. 2015 [citado Mar 2019]; 21(4): 158-64. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchradiol/v21n4/art07.pdf>
17. Moratalla G. Lectura crítica de artículos de pruebas diagnósticas II: análisis de resultados. Radiol [Internet]. 2015 [citado Abr 2018]; 57: 22-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2014.11.004>
18. Chen XL, Pan L, Wang Y. Validity of Padua risk assessment scale for assessing the risk of deep venous thrombosis in hospitalized patients. Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Internet]. 2018 [citado Dic 2018]; 57(7): 514-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.009>
19. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Comparative analysis of predictive models for thromboembolic events in lymphoma patients. Hematol Oncol [Internet]. 2017 [citado Dic 2018]; 35(2): 416. Disponible en: https://doi.org/10.1002/hon.2439_198
20. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica [Internet]. 2019 [citado Dic 2018]; 104. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/early/2019/01/02/haematol.2018.209114>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada así como la originalidad del texto.