

Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Application of the IMPROVE bleeding scale in patients at risk of venous thromboembolic disease.

Laura Alejandra Lambis-Loaiza

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad constituida por dos espectros, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar que, a pesar de ser una enfermedad con morbilidad y mortalidad altas, es prevenible. En Colombia esta enfermedad tiene incidencia del 7% en pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados y conlleva un riesgo de mortalidad del 14.8%. Como herramienta para medir el riesgo de sangrado se desarrolló la escala IMPROVE y ésta, según el *American College of Chest Physicians*, es la que debe tomarse como base; la escala IMPROVE consta de 13 variables y el riesgo de sangrado aumenta si el paciente tiene un puntaje igual o mayor de 7. La validación externa que se realizó de la escala IMPROVE en 2014 demuestra que representa un gran avance en cuanto a evitar daños innecesarios en los pacientes médicos hospitalizados al hacer uso excesivo de profilaxis y, además, representa una gran ayuda en cuanto a la evaluación de la población en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo venoso; hemorragia; embolismo pulmonar; profilaxis posexposición.

Abstract

Venous thromboembolic disease is a disease consisting of two spectra, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, which despite being a disease of high morbidity and mortality, is preventable. In Colombia, this disease has an incidence of 7% in hospitalized medical and surgical patients and carries a mortality risk of 14.8%. As a tool to measure the risk of bleeding, the IMPROVE scale was developed and this, according to the *American College of Chest Physicians*, should be taken as a basis; the IMPROVE scale consists of 13 variables and the risk of bleeding increases if the patient has a score ≥ 7 . The external validation performed on the IMPROVE scale in 2014 shows that it represents a great advance in terms of avoiding unnecessary damage to the hospitalized medical patients when using excessive prophylaxis and also represents a great help in terms of assessing the population at risk for venous thromboembolic disease.

KEYWORDS: Venous thromboembolism; Hemorrhage; Pulmonary embolism; Post-exposure prophylaxis.

Estudiante de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: 11 de febrero 2020

Aceptado: 27 de mayo 2020

Correspondencia

Laura Alejandra Lambis Loaiza
laura.lambis@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Lambis-Loaiza LA. Aplicación de la escala de sangrado IMPROVE en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Med Int Méx 2022; 38 (3): 586-594.

ANTECEDENTES

La enfermedad tromboembólica venosa tiene dos espectros, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, a pesar de ser una enfermedad con morbilidad y mortalidad altas y que muchas veces es asintomática, es prevenible.^{1,2,3} Esta enfermedad no solo implica un riesgo agudo de mortalidad, sino que a largo plazo se asocia con el síndrome posttrombótico y con la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.^{4,5}

Esta afección es la tercera causa de enfermedad cardiovascular luego del infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular.² En Estados Unidos, una revisión realizada por White y su grupo en 2003 indicó que la mortalidad dentro del mes tras el diagnóstico alcanza el 6% en pacientes con trombosis venosa profunda y el 12% en sujetos con embolismo pulmonar.^{2,6,7} La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa es de 117 por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos y ocurren 300,000 muertes aproximadamente de manera anual en ese país; por otro lado, en Europa, la mortalidad es de 400,000 muertes al año.^{1,8,9} Con respecto a Colombia, la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa es del 7% en pacientes hospitalizados por condiciones médicas y quirúrgicas, y el riesgo de mortalidad hospitalaria por esa condición es del 14.8%.^{1,2,10}

Los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa pueden ser modificables o no y consisten en la edad, hospitalizaciones recientes, cirugías recientes, cáncer (oculto o activo), infecciones, inmovilización prolongada, embarazo, síndrome mieloproliferativo, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, entre otros.^{11,12,13} Hay tres periodos en los que aumenta el riesgo de sufrir la enfermedad tromboembólica venosa y son:¹⁴

- El periodo agudo de hospitalización, que comprende aproximadamente entre 6 y 14 días.¹⁴
- El periodo posterior al alta hospitalaria, que comprendería hasta los 45 días.¹⁴
- La fase o periodo de enfermedad crónica.¹⁴

En la bibliografía se proponen algunas estrategias para prevenir esta enfermedad en los pacientes médicos hospitalizados, por ejemplo lo presentado en el estudio de Gerotziafas, donde se incluye lo siguiente:¹³

1. Implementación de protocolos preventivos y guías hospitalarias.¹³
2. Tener disponibilidad de una herramienta para medir el riesgo funcional y educar al personal médico sobre el uso de ellas.¹³
3. Educación continua de médicos y enfermeras sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa.¹³
4. Implementar sistemas computados para la recolección de datos.¹³
5. Tener equipos multidisciplinarios para guiar el proyecto.¹³

Asimismo, se desarrolló la escala IMPROVE, ésta se utiliza para medir el riesgo de sangrado de los pacientes y el *American College of Chest Physicians* en su novena edición la recomiendan para tomarla como base, esta última escala se desarrollará a profundidad más adelante.¹⁵

Tromboprofilaxis en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

En el estudio realizado por Tapson y su grupo se menciona que la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa confirmada en pacientes médicos gravemente enfermos varía entre el

5 y el 15% y puede llegar a reducirse a la mitad o dos tercios con la profilaxis adecuada.¹⁶ Hay estudios que han demostrado que en ausencia de tratamiento trombotrópico la incidencia de trombosis venosa profunda adquirida en los hospitales es del 10 al 40% entre los pacientes con afección médica o de cirugía general y entre un 40 y un 60% en los pacientes con cirugía ortopédica mayor, por lo que esto demuestra la importancia de dar trombotrópico a los pacientes y así evitar eventos adversos y la morbilidad inherente que es propia de la enfermedad.^{17,18}

En los pacientes médicos hospitalizados, realizar una profilaxis farmacológica por menos de 14 días ha demostrado ser efectiva, segura y logra reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en un 50 al 60%, en contraparte con las guías de práctica clínica internacionales que señalan que las medidas profilácticas efectivas en los pacientes hospitalizados son del 40% de los casos.¹⁹⁻²² Por lo anterior se diseñaron guías de práctica clínica del *American College of Chest Physicians* que pretenden determinar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa adquirida en el hospital y así determinar si los pacientes con un perfil de riesgo-beneficio favorable deben recibir quimioprofilaxis.²³ Sin embargo, los datos indican que muchos pacientes no reciben el tratamiento farmacológico y esto es debido a que los médicos temen al sangrado que pueda ocurrir en dichos pacientes.^{23,24} Ejemplo de esto es el estudio Curve realizado en Canadá en 2007 que reveló que de los 1894 pacientes incluidos en el estudio, el 90% requirió trombotrópico pero solo el 16% de ellos la recibió de manera adecuada.^{25,26} Por otro lado, el estudio observacional realizado por Atmakusuma y su grupo evaluó la subutilización y la prescripción inadecuada de los anticoagulantes, en primer lugar, se observó que en un 46% de los pacientes no se estaba dando profilaxis o no estaba indicada y esto dado por la falta de cumplimiento médico, además, este estudio se comparó con otros, por

ejemplo, el ARTEMIS, MEDENOX y PREVENT.²⁷ Se concluyó que la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa era similar en todos los estudios comparados, y que hay subutilización de heparinas de bajo peso molecular comparada con la heparina no fraccionada, ya que los médicos consideran esta última más segura, de mejor control y menor costo.²⁷ Además, en el estudio publicado por Dennis y colaboradores, en el que se incluye a Colombia, se describe que las aplicaciones de las guías de práctica clínica para la evaluación del riesgo son subutilizadas en pacientes que se beneficiarían de ellas.²⁸

En la guía del *American College of Chest Physicians* en su novena edición clasificaron a los pacientes en dos grupos según el riesgo, el de bajo riesgo y el de alto riesgo; los pacientes no quirúrgicos se clasificaron con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según la escala PADUA y los pacientes quirúrgicos no ortopédicos según la escala Caprini y Rogers, por último, para definir el riesgo de sangrado se toma como referencia la escala IMPROVE.¹⁵

La trombotrópico es uno de los tres pilares de acción para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa, entre los cuales están también los métodos mecánicos y las medias de compresión elástica.²⁹ Entre los objetivos del tratamiento de trombotrópico están evitar secuelas a largo plazo, como la recurrencia de la trombosis venosa profunda, síndrome posttrombótico e hipertensión pulmonar.^{30,31}

Indicaciones de tratamiento

Según la guía de práctica clínica de la *American College of Chest Physicians* los pacientes hospitalizados severamente enfermos, sea por insuficiencia cardíaca o una enfermedad respiratoria severa, deben recibir profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o fondaparinux.³²

Otras indicaciones para que los pacientes reciban el tratamiento trombotrópico son la existencia de factores de riesgo como se ilustra en el **Cuadro 1**.^{30,33,34} De acuerdo con lo anterior, existe evidencia de que a los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa se les estratifica en si tienen riesgo mayor o débil, es decir, si es provocada por factores de riesgo mayor transitorios, como: hospitalización, cirugía, reposo, requieren tratamiento anticoagulante no más de tres meses. Sin embargo, si el factor de riesgo es débil, por ejemplo, anestesia menor de 30 minutos, movilidad reducida o el factor de riesgo está ausente, la discusión sobre el tratamiento se basa en las indicaciones de estudios de trombofilia congénita o adquirida, su oportunidad, y más importante, la relevancia que le damos a los mismos.³⁵

Complicaciones del tratamiento

Las principales complicaciones que pueden ocurrir cuando se administra el tratamiento

Cuadro 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

- Edad mayor de 40 años
- Artroplastia de cadera y rodilla
- Obesidad
- Embarazo
- Enfermedad renal crónica
- Presencia de catéter venoso central
- Padecer trombofilias
- Tabaco
- Quimioterapia
- Terapia de reemplazo hormonal
- Anticonceptivos orales
- Insuficiencia cardíaca congestiva crónica o descompensada
- Insuficiencia respiratoria
- Sepsis
- Enfermedad tromboembólica venosa previa
- Enfermedad neurológica con déficit motor
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cáncer activo

Elaborado por los autores con base en estudios realizados.^{30,33,34}

trombotrópico son la hemorragia y la trombocitopenia inducida por heparina, este fenómeno se da luego de 4 días de tratamiento y aunque la trombocitopenia es lo más común, en el 25% de los casos puede sobrevenir trombosis venosa, ya sea manifestándose como embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda con mortalidad del 18.8 al 50%.^{30,36}

En el estudio realizado por Gazitúa y su grupo con respecto a los eventos hemorrágicos, la tasa de sangrado mayor no se diferencia del placebo en la mayor parte de los ensayos realizados con enoxaparina, dalteparina y fondaparinux, y con respecto a la trombocitopenia inducida por heparina, ésta varía del 1 al 3% para heparina no fraccionada y del 0 al 0.8% para heparinas de bajo peso molecular, que llegan a alcanzar una tasa de mortalidad cercana al 30%.³⁰

Muñoz y colaboradores, en su estudio realizado en 2009, concluyeron que también una de las complicaciones que podría ocurrir sería la recidiva de la enfermedad al haber anticoagulación ineficaz.³⁷

Fármacos para el tratamiento trombotrópico

Entre los métodos farmacológicos se cuenta con heparinas, tanto de bajo peso molecular como fraccionada, fondaparinux, warfarina, hirudinas y los nuevos anticoagulantes orales.²⁹

La heparina no fraccionada es uno de los fármacos más prescritos, que inhibe las funciones de los factores Xa y IIa.³³ Tiene baja biodisponibilidad y una vida media de 1.5 a 3 horas según el modo de administración del medicamento y, por último, es importante tener en cuenta que su efecto puede revertirse con protamina.³³

Con respecto a la heparina de bajo peso molecular, es importante saber que su acción es más específica sobre el factor Xa de la coagulación y

se considera mejor antitrombótico que anticoagulante.³³ Al tener mayor disponibilidad que la heparina no fraccionada, su acción es más predecible.³³ Con respecto a su eliminación, como es a nivel renal, debe tenerse precaución con los pacientes con insuficiencia renal.³³

En cuanto a los inhibidores de la vitamina K, la acción que tienen estos medicamentos varía de paciente en paciente, por lo que el seguimiento con pruebas de laboratorio es esencial. La medición se hace a través del INR (por sus siglas en inglés: *International Normalized Ratio*), que es una prueba que ha permitido igualar la gran variabilidad que presenta el tiempo de protrombina y esto se debe al tiempo de vida media que difiere entre los diferentes factores de la coagulación que inhiben.³³ Además, su manejo es complejo, el margen terapéutico es muy estrecho y tienen muchas interacciones con fármacos y con la ingesta dietética de vitamina K o el alcohol y ciertas enfermedades.³⁸

Por último, se encuentran los nuevos anticoagulantes orales, entre los cuales hay 4 con más desarrollo clínico avanzado y son: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.³⁸ Estos fármacos inhiben de manera directa al factor de coagulación que tengan como fin, es decir, la trombina o el factor Xa, pero la desventaja que tienen es que aún no se cuenta con antídoto para algunos de ellos; sin embargo, una actualización realizada en 2017 por Berkovits y su grupo mencionan que se encuentra un antídoto para dabigatrán llamado idarucizumab, que es un anticuerpo monoclonal prescrito para tratar sobredosis por aquel anticoagulante.^{38,39} Entre sus indicaciones están, por ejemplo, la artroplastia de rodilla y cadera, prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular y el que compete en este artículo, la enfermedad tromboembólica venosa.⁴⁰

Hasta 2007 no se contaba con estudios que reportaran información lo suficientemente clara sobre el tratamiento trombotoproláctico en pacientes médicos agudamente enfermos hospitalizados, por lo que se desarrolló el estudio IMPROVE (por sus siglas en inglés: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*) que pretendía evaluar este objetivo.^{1,41} Más adelante se hablará del estudio IMPROVE y qué beneficios dejó en el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

Índice de riesgo de sangrado IMPROVE

Se trata de un estudio multicéntrico, diseñado para evaluar las prácticas profilácticas de la enfermedad tromboembólica venosa y los resultados clínicos en pacientes médicos hospitalizados, dicho estudio recolectó información de más de 15,000 pacientes agudamente enfermos en 52 hospitales en el periodo comprendido entre julio de 2002 y septiembre de 2006 en 12 países, entre los cuales estaba Colombia.^{9,16,19} Entre los resultados del estudio se encontró que la profilaxis adecuada se obtuvo entre el 62 y el 64% a nivel internacional, pero con respecto a Colombia se encontró que se dio la trombotoprolaxis en el 76% de los pacientes aptos para recibirla, es decir, que en Colombia hubo mejor formulación del tratamiento que en el resto del mundo; sin embargo, en este país el error de formulación de la profilaxis en los pacientes de bajo riesgo fue mayor que el resultado promedio del resto de los países participantes.⁴² Entre los objetivos del estudio estaban: determinar las tasas de hemorragias mayores en el hospital que fueran clínicamente significativas, identificar factores independientes que ocurrían al momento de la admisión que estuvieran asociados con el sangrado en el hospital y proponer un índice de sangrado para evaluar, al momento de la admisión, el riesgo de hemorragia.⁹

El estudio IMPROVE desarrolló una escala de sangrado que consiste en 13 variables clínicas y de laboratorio, que se asociaron de forma independiente con el sangrado en el hospital, éstas son: insuficiencia renal que se divide en 2 de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG), insuficiencia hepática, sexo masculino, edad mayor de 85 años, edad entre 40 y 84 años, padecer cáncer activo, enfermedad reumática, tener catéter venoso central, estancia en cuidados intensivos, valor de plaquetas menor de 50,000/mm³, episodio de sangrado tres meses antes de la admisión y coexistencia de úlcera gastroduodenal activa (**Cuadro 2**).² Cada factor se evalúa entre 1 y 5 puntos y, a partir de un puntaje de 7, el riesgo de sangrado comienza a aumentar, por lo que los pacientes con 7 o más puntos son considerados en alto de riesgo de sangrado y los sujetos con menos de 7 puntos se consideran con bajo riesgo de sangrado.⁸

Una de las variables dentro de la escala IMPROVE es la existencia de catéter venoso central, relevante ya que los pacientes con comorbilidades graves agudas tienden a tener estos tipos de acceso, por ejemplo, los pacientes que han tenido operaciones recientes, diagnóstico de cáncer, trombofilias, inmovilización en cama, hemodiálisis, embarazo y diabetes requieren catéter.⁴³ Un estudio menciona que en la UCI el 33% de los pacientes tenían trombosis venosa y de ellos el 15% tenían catéter venoso central.⁴³ Además, este mismo estudio menciona que la localización del catéter influye en la aparición de la enfermedad, por ejemplo, el 12% de las trombosis son por localización en la yugular y femoral, mientras que un 8% son de localización subclavia.⁴³

El antecedente de cáncer también se encuentra como variable dentro de la escala IMPROVE y

Cuadro 2. Escala de sangrado IMPROVE

Factores de riesgo	Puntos
Úlcera gastroduodenal activa	4.5
Conteo de plaquetas < 50000/mm ³	4
Edad igual o mayor de 85 años	3.5
Edad entre 40-84 años	1.5
Insuficiencia hepática (INR > 1.5)	2.5
Insuficiencia renal con TFG < 30 mL/min	2.5
Insuficiencia renal con TFG entre 30 y 59 mL/min	1
Estancia en UCI	2.5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Sexo masculino	1
Catéter venoso central	2
Episodio de sangrado 3 meses antes del ingreso	4
Puntaje total	
Riesgo alto si es igual o mayor de 7.	
Bajo riesgo si es menor de 7.	

INR: *International Normalized Ratio*; TFG: tasa de filtración glomerular; UCI: unidad de cuidados intensivos. Cuadro elaborado por los autores con base en estudios realizados.^{2,8}

se ha corroborado la relación de estos dos.^{44,45} Se habla de que la relación es más estrecha con tumores sólidos con una incidencia del 4 al 5%; sin embargo, hay estudios que también lo relacionan con neoplasias hematológicas, con una incidencia entre el 3 y el 13%.^{44,45} Un metanálisis realizado en 2010 que incluyó 18,018 pacientes demostró una incidencia del 6.4% de eventos trombóticos en pacientes diagnosticados de linfoma, entre los cuales el 3.8% de los casos estaban presentes al diagnóstico de la neoplasia, un 95% aparecieron durante el tratamiento de quimioterapia y el 1.2% después del mismo.⁴⁶ A pesar de la relación que hay entre el cáncer y la trombosis, los oncólogos no dan indicaciones para la tromboprofilaxis debido al riesgo de sangrado que tienen estos pacientes y, por ser muchas veces subdiagnosticado, el soporte óptimo de cuidado para el paciente con cáncer no se realiza de manera adecuada.^{44,47}

En un estudio realizado por Chamoun y su grupo, se evaluó la seguridad de la profilaxis farmacológica de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con enfermedad hepática crónica, que también es una de las variables del estudio IMPROVE;⁴⁸ los resultados de este estudio revelan que las tasas de sangrado fueron más altas con respecto a otros estudios donde se valida dicha escala, por ejemplo, el estudio de Rosenberg y su grupo, los autores del estudio justifican que los resultados se debieron a que se incluyó una definición más amplia de sangrado con respecto a los demás estudios donde se evaluaba la enfermedad hepática crónica.⁴⁸ Se concluye entonces en el estudio que la escala IMPROVE aplicada al momento de la admisión es de mucha ayuda para definir qué pacientes necesitan o no profilaxis farmacológica.⁴⁸

La validación externa de la escala IMPROVE realizada por Rosenberg y su grupo en 2014

demuestra que una de las ventajas de esta escala es que representa un gran avance clínico en el área de evaluación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos hospitalizados por medio de mejorías en la evaluación de la población en riesgo de tal enfermedad, evitando así daños innecesarios en los pacientes al hacer un uso excesivo de la tromboprofilaxis.⁴⁹

Lo anterior demuestra que, aunque la escala no es de mucho uso, representa una ayuda para diagnosticar a los pacientes con riesgo de sangrado basándose en sus enfermedades de base y los factores de riesgo que tienen, por lo que sería de gran utilidad realizar más estudios de validación.

CONCLUSIONES

El estudio IMPROVE representa una gran ayuda para poder diagnosticar a los pacientes médicos al momento de su ingreso a los centros de salud, fue un gran estudio que tuvo en cuenta muchos países y se han hecho varias investigaciones para validar la escala a nivel mundial; sin embargo, es de muy poco uso, ya que no hay mucha información en la bibliografía al respecto, por lo que sería relevante realizar más investigaciones. Asimismo, esta escala representa una gran ventaja en relación con el uso excesivo de la tromboprofilaxis, ya que, si se sigue de manera adecuada, no será necesario excederse con el tratamiento.⁴⁹

Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa se dispone de varios anticoagulantes, cada uno con mecanismos de acción diferentes, pero en sí su finalidad es evitar la aparición de la enfermedad en los pacientes con los factores de riesgo mencionados, deben tenerse en cuenta los efectos adversos de los medicamentos y es muy importante considerar que algunos tienen antídoto.

REFERENCIAS

1. Arias J, Rodríguez R, Naranjo F. Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica. *Rev Colomb Cardiol* 2016; 23 (5): 375-382.
2. Martínez-Montalvo CM, Mondragón-Cardona A, Maluche-Osorio A, Tovar-Medina JP, Salamanca-Muñoz DF, Trujillo-Silva GC, et al. Experiencia en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel. *Acta Med Peru* 2018; 35 (2): 108-15.
3. Vázquez F, Watman R, Vilaseca A, Rodríguez V, Cruciani A, Korin J. Guía de recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la argentina. *Medicina* 2013; 73 (2): 1-26.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371 (9610): 387-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
5. Gómez I, Suárez C, Gómez JF, Betegón L, de Salas M, Rubio C. Impacto presupuestario para el sistema nacional de salud de la prevención del tromboembolismo venoso con apixabán en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86 (6): 601-612.
6. Romero JJ, Rodríguez RM, Naranjo F. Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica. *Rev Colomb Cardiol* 2016; 23 (5): 375-382.
7. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 Suppl 1): 14-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
8. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, Lesser M, McCullagh L, McGinn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost* 2016; 116 (3): 530-6. DOI: 10.1160/TH16-01-0003.
9. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. IMPROVE investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139 (1): 69-79. DOI: 10.1378/chest.09-3081.
10. Ordoñez J, Palacios A. Análisis costo-efectividad de Apixaban versus Enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla en Colombia. *Rev Colomb Ortop Traumatol* 2016; 30 (4): 133-140.
11. Johnson SA, Eleazer GP, Rondina MT. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of venous thromboembolism in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64 (9): 1869-78. DOI: 10.1111/jgs.14279.
12. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008; 141 (5): 587-97. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07089.x.
13. Gerotziakas GT, Papageorgiou L, Salta S, Nikolopoulou K, Elalamy I. Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl 1): S62-S69. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.004.
14. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost* 2017; 117 (9): 1662-1670. DOI:10.1160/TH17-03-0168.
15. Thériault T, Touchette M, Goupil V, Echenberg D, Lanthier L. Thromboprophylaxis adherence to the ninth edition of American college of chest physicians antithrombotic guidelines in a tertiary care centre: a cross-sectional study. *J Eval Clin Pract* 2016; 22 (6): 952-957. DOI: 10.1111/jep.12569.
16. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, Et al. IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132 (3): 936-45. DOI: 10.1378/chest.06-2993.
17. Páramo J, Feliu J, Iglesias R, Ruiz de Gamoa E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónico en pacientes hospitalizados. *Rev Med Uni Navarra* 2006; 50 (1): 17-23.
18. Schönfeld D, Ortiz C, Vanoni S, López A, Precerutti J, Penizotto M, Et al. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes adultos sometidos a cirugía, Estudio multicéntrico en instituciones públicas y privadas de Argentina. *Rev Am Med Resp* 2012; 4: 140-147.
19. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140 (3): 706-714. DOI: 10.1378/chest.10-1944.
20. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, Et al; MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018; 379 (12): 1118-1127. DOI:10.1056/NEJMoa1805090.
21. Cabrera A, Hernández EJ, Guzmán G, Laguna G, Pliego C, Zendejas JL, Et al. Tromboprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México. *Med Int Méx* 2017; 33 (6): 746-753.
22. Silveira G, López I, Carlomagno A, De Andrés F, Ventura V, Baccelli A, Et al. Evaluación de la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica y valoración del impacto que generan distintas estrategias para mejorar su indicación. *Rev Urug Med Interna* 2017; 2 (1): 21-24.
23. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl) :75-475. DOI: 10.1378/chest.141253.

24. Hostler DC, Marx ES, Moores LK, Petteys SK, Hostler JM, Mitchell JD, et al. Validation of the international medical prevention registry on venous thromboembolism bleeding risk score. *Chest* 2016; 149 (2):372-9. DOI: 10.1378/chest.14-2842.
25. Gharaibeh L, Sartawi H, Ayyad D, Juma T, Albassoumi K, Ismail E. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in a major hospital in a developing country. *Int J Clin Pharm* 2017; 39 (4): 881-887. DOI: 10.1007/s11096-017-0494-7.
26. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, Glezer S, Thabane L, Sebaldt RJ; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119 (2): 145-55. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.01.011.
27. Atmakusuma TD, Tambunan KL, Sukrisman L, Effendi S, Rachman A, Setiawati A, Et al. Underutilization of anticoagulant for venous thromboembolism prophylaxis in three hospitals in Jakarta. *Acta Med Indones* 2015; 47 (2): 136-45.
28. Dennis R, Roa J, Villadiego J, Méndez F, Vieda E, Restrepo H. Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes colombianos de tratamiento médico o quirúrgico: resultados para Colombia del estudio ENDORSE. *Biomedica* 2011; 31: 200-8.
29. Sáenz O, Vergara V, González F, Bonilla P, Russi J, Rojas A, Et al. Estudio PETRO: evaluación de trombopprofilaxis y riesgo embólico en pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Neumol* 2017; 29 (1): 7-18.
30. Gazitúa R, Saavedra S, Conte G, Figueroa M. Trombopprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados. ¿A todos por igual?. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2015; 26: 185-97.
31. Nieto JA, Cámara T, Camacho I; MEDITROM Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. A retrospective multicenter study. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (8): 717-23. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.07.005.
32. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S. doi: 10.1378/chest.08-0656.
33. Espinoza A. Trombopprofilaxis en el paciente quirúrgico. *Rev Chil Anestesia* 2008; 37: 9-20.
34. Viruez JL, Vera O, Torrez K. Enfermedad tromboembólica venosa: ¿Una patología frecuente poco reconocida? *Rev Med La Paz* 2011; 17 (2): 13-20.
35. De Andrés F, Ventura V, Silveira G, Carlomagno A, Baccelli A, López I, Et al. Estudio de una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en seguimiento ambulatorio. *Rev Urug Med Interna* 2017; 2: 29-32.
36. Lixon A, Rahman EU, Mohan CA, Bhattarai B, Schmidt F. An unusual case of bilateral pulmonary embolism in a patient on dual venous thromboprophylaxis, secondary to heparin induced thrombocytopenia. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018; 8 (6): 376-379. DOI: 10.1080/20009666.2018.1554099.
37. Muñoz M, Serrano M, Díaz L, Cigüenza R, Antolín J. Enfermedad tromboembólica venosa: análisis de 239 casos. *An Med Interna* 2006; 23 (12):565-568.
38. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13 (C): 33-41. DOI: 10.1016/S1131-3587(13)70057-8.
39. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol* 2017; 36: 254-263. DOI: 10.4067/S0718-85602017000300254.
40. Jaramillo R, Jiménez J. Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. *Rev Fac Med* 2016; 64 (2): 295-308.
41. Dennis R, Acevedo J, Restrepo H, Hernández J, Rivas E, Sabogal J. ¿Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? *Acta Med Colomb* 2009; 34 (1): 11-16.
42. Diaztagle J, Cely J, Sánchez J, Sánchez F, Mendoza E. Trombopprofilaxis en el paciente médico hospitalizado por medicina interna. *Acta Médica Colombiana* 2015; 40 (3): 227-233.
43. Rivast R. Complicaciones mecánicas de los accesos venosos centrales. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22 (3): 350-360.
44. Fuente R, Gutiérrez D, Pedrosa M, Flota C, Vaquero C. Trombosis focal de vena femoral común: manifestación inicial de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. *Rev Colomb Cancerol* 2018; 22 (1): 53-56. DOI: 10.1016/j.rccan.2017.05.003.
45. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Garcia D, Et al; IPDMA heparin use in cancer patients research group. Use of heparins in patients with cancer: individual participant data meta-analysis of randomised trials study protocol. *BMJ Open* 2016; 6 (4): e010569. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010569.
46. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, Et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010; 115 (26): 5322-8. DOI: 10.1182/blood-2010-01-258624.
47. Korte W. Cancer and thrombosis: an increasingly important association. *Support Care Cancer* 2008; 16 (3): 223-8. doi: 10.1007/s00520-007-0376-y.
48. Chamoun N, Ramia E, Lteif C, Salameh P, Zantout H, Ghanem G, Et al. Assessment of bleeding in chronic liver disease and coagulopathy using the IMPROVE bleeding criteria. *Curr Med Res Opin* 2018: 1-7. DOI: 10.1080/03007995.2018.1525343.
49. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (6): e001152. DOI: 10.1161/JAHA.114.001152.