

Prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con seguimiento en un centro de referencia de la Ciudad de Buenos Aires. Estudio de corte transversal

Tomas Manuel Pérez  · María Belén Sánchez  · María Josefina Etchevers  · María Josefina Sobrero  · Ramiro Cruz González Sueyro  · Ana Belén Mulinaris  · María Lourdes Posadas Martínez  · Fernando Javier Vázquez  · Juan Andrés De Paula  · Mariano Martín Marcolongo 

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(1):58-63

Recibido: 26/01/2022 / Aceptado: 18/03/2022 / Publicado online: 00/00/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i1.171>

Resumen

Introducción. Las enfermedades inflamatorias intestinales son desórdenes sistémicos que afectan el tracto gastrointestinal y pueden presentar múltiples manifestaciones extraintestinales. Dentro de ellas, se destaca la enfermedad tromboembólica, que tiene un gran impacto en la morbimortalidad de estos pacientes. El riesgo de trombosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es cercano al doble respecto de la población general, según lo reportado en la literatura. Los factores de riesgo descritos para esta asociación incluyen: actividad inflamatoria de la enfermedad, hospitalización, cirugías recientes, extensión de la enfermedad y tratamientos.

Objetivo. El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de eventos trombóticos en la población

de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal seguidos en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de Buenos Aires y, secundariamente, evaluar la tasa de trombosis en los pacientes internados y en la población ambulatoria, así como también las características clínicas asociadas. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó a los pacientes con diagnóstico de enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) con seguimiento en nuestro centro, y se evaluaron aquellos que desarrollaron eventos trombóticos en el período comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2020. Se utilizó la historia clínica electrónica como herramienta para detectar y analizar a la población de pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal y que sufrieron el evento de interés. **Resultados.** Se incluyeron a 1753 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: 1352 con colitis ulcerosa y 401 con enfermedad de Crohn. De estos pacientes, treinta y seis desarrollaron el evento de interés, lo que resultó en una prevalencia de trombosis en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales de un 2,0% (IC 95%:1,0-2,8%). Dentro de este grupo, el 77,7% (28) de los eventos ocurrieron en el ámbito ambulatorio y el 22,2% (8), en pacientes internados. De los pacientes con trombosis, el 39,2% (11) tenía antecedente de internación reciente (en los 60 días previos) y, de este grupo, el 54% (6) la desarrolló dentro del primer mes del alta. **Conclusiones.** La prevalencia de trombosis, en nuestra población de enfermedades infla-

Correspondencia: Tomás Pérez
Correo electrónico: tomas.perez@hospitalitaliano.org.ar

matorias intestinales, fue del 2%. La mayoría de los eventos tromboticos ocurrieron en el ámbito ambulatorio. Esto plantea la necesidad de nuevos estudios que determinen la conducta de instaurar medidas profilácticas en este grupo, especialmente en los pacientes que han requerido internación reciente.

Palabras claves. Trombosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.

Prevalence of Thrombotic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease with Follow-Up in a Referral Center in the City of Buenos Aires. A Cross-Sectional Study

Summary

Introduction. Inflammatory bowel diseases are systemic disorders that affect the gastrointestinal tract and may present multiple extraintestinal manifestations. Among them, thromboembolic disease stands out and has a great impact on the morbidity and mortality of these patients. The risk of thrombosis in patients with inflammatory bowel disease is almost twice that of the general population, as reported in the literature. Risk factors described for this association include: inflammatory disease activity, hospitalization, recent surgeries, disease extension, and treatments of these conditions. **Aim.** The main objective of this study was to determine the prevalence of thrombotic events in the population of patients with inflammatory bowel disease followed in a third-level hospital in the city of Buenos Aires and, secondarily, to evaluate the rate of thrombosis in hospitalized patients and in the outpatient population, as well as the associated clinical characteristics. **Materials and methods.** A descriptive cross-sectional study was conducted that included patients with a diagnosis of inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis) with follow-up in our center, who developed thrombotic events in the period from January 2002 to December 2020. The electronic medical record was used as a tool to detect and analyze the population of patients diagnosed with inflammatory bowel disease and who suffered the event of interest. **Results.** A total of 1,753 patients with inflammatory bowel disease were included: 1,352 with ulcerative colitis and 401 with Crohn's disease. Thirty-six of these patients developed the event of interest, resulting in a prevalence of thrombosis in patients with inflammatory bowel diseases of 2.0% (95% CI:1.0-2.8%). Within this group, 77.7% (28) of the events occurred in the outpatient setting and 22.2% (8) in patients. Of the patients with thrombosis, 39.2% (11) had a history of recent hospitalization (in the previous 60 days) and, of this group, 54% (6)

developed thrombosis within the first month of discharge.

Conclusions. The prevalence of thrombosis, in our population with this condition, was 2%. Most thrombotic events occurred in the outpatient setting. This raises the need for further studies to determine the behavior of instituting prophylactic measures in this group, especially in patients who have required recent hospitalization.

Keywords. Thrombosis, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, colitis ulcerative.

Abreviaturas

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

CU: Colitis ulcerosa.

EC: Enfermedad de Crohn.

HCE: Historia clínica electrónica.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TVP: Trombosis venosa profunda.

IBD: Inflammatory bowel disease.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se consideran desórdenes sistémicos que afectan predominantemente el tracto gastrointestinal, pero que, en hasta un 40%, presentan compromiso extraintestinal concomitante. Los síntomas extraintestinales pueden involucrar a prácticamente cualquier conjunto de órganos, con un gran impacto en el estado funcional y calidad de vida del paciente.^{1-2,10}

La trombosis es una de las manifestaciones extraintestinales que se destaca por su potencial impacto en la morbimortalidad de los pacientes con EII, siendo el tromboembolismo pulmonar (TEP) la complicación más grave en este aspecto.³

Una de las teorías de la asociación EII-trombosis está vinculada a la observación de un *disbalance* entre coagulación y fibrinólisis en favor de la coagulación, que no ha sido completamente explicado. Algunas de estas anormalidades en la homeostasis de los factores de coagulación son: el aumento del fibrinógeno, la disminución de la proteína C, de la proteína S y de la antitrombina III, anormalidades en las plaquetas –tales como el aumento del número, activación y agregación–, anormalidades de fibrinólisis, aumento de trombomodulina circulante, homocisteinemia, entre otras.³⁻⁴ A su vez, algunas condiciones clínicas particulares de la EII son determinantes en este aumento de riesgo de trombosis. Entre ellas, se destacan: la actividad inflamatoria de la

enfermedad, la hospitalización y las cirugías recientes, la extensión afectada y los tratamientos de la EII.^{5,15}

El riesgo de desarrollar eventos tromboticos en EII es cercano al doble respecto de la población general.⁶ Esto ocurre tanto en pacientes internados como en ambulatorios, ocurriendo aproximadamente el 35% de los eventos en la población de pacientes hospitalizados.^{2,7}

La prevalencia de trombosis en la EII varía según los diferentes estudios desde el 1,2% hasta el 6,1% y, en algunos estudios que evaluaron necropsias, alcanzan valores aún mayores.⁸

La mayoría de las guías existentes de práctica clínica se enfocan en la profilaxis de eventos tromboticos en pacientes internados, pero aún no existe un manejo claro y basado en la evidencia con respecto a la población de pacientes ambulatorios.¹⁰⁻¹³

La falta de datos publicados en nuestra región motivó la realización del presente estudio, cuyo objetivo principal fue evaluar la prevalencia de la enfermedad trombotica de nuestros pacientes con EII y, en forma secundaria, describir el contexto en el que se desarrolló el evento, teniendo en cuenta internaciones, cirugías y características clínicas de la enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de tipo corte transversal, que incluyó a los pacientes con diagnóstico de EII con seguimiento por los servicios de gastroenterología pediátrica y de adultos en un centro de tercer nivel, y se evaluaron los eventos tromboticos en el período comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2020.

Se utilizó la historia clínica electrónica (HCE) como recurso para identificar a la población de pacientes que tienen diagnóstico de EII y que sufrieron eventos tromboticos en el período de tiempo mencionado.

Se realizó una búsqueda informática a partir de diferentes términos (comandos de búsqueda), con el fin de vincular el diagnóstico de enfermedad de base y el desarrollo de eventos tromboticos, para lo cual se recibió el asesoramiento del departamento de Informática Médica, lo que permitió determinar la prevalencia de trombosis en esta población de pacientes. En forma secundaria, una vez recolectadas las historias clínicas, se realizó el análisis de las variables de interés mediante la revisión manual de cada una de ellas.

Se tomaron como criterios de inclusión a aquellos pacientes con diagnóstico de EII (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), de acuerdo a los criterios de Lennard-Jones, atendidos por los servicios de gastroenterología pediátrica y adulta de nuestro centro, que desarrollaron eventos tromboticos durante el período de tiempo pre-

viamente mencionado, tanto en el ámbito ambulatorio como de internación. Se realizó un muestreo consecutivo de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se consideraron dentro de los eventos tromboticos tanto las trombosis arteriales como las venosas y, dentro de ellas, las superficiales y las profundas. Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de otros subtipos de enfermedad inflamatoria intestinal diferentes a EC o CU y aquellos que ingresaron con sospecha diagnóstica de trombosis, pero que, finalmente, fue descartada luego de una evaluación médica.

En el grupo de pacientes con trombosis, se analizaron las siguientes variables: características demográficas (edad y sexo), tipo de enfermedad inflamatoria, extensión y actividad de la enfermedad (considerada cuando cumplía con uno de los siguientes criterios: internación por enfermedad de base, tratamiento con corticoides sistémicos equivalentes a 20 mg/día de meprednisona, internación para cirugía por actividad de la enfermedad de base o inicio reciente de biológico -dentro de las ocho semanas previas-). Se consideraron, además, la presencia de enfermedad neoplásica concomitante y el consumo de drogas protromboticas, y se registró si el evento de trombosis fue durante una internación o en un período ambulatorio con o sin internación reciente (sesenta días previos).

Se describieron las variables numéricas con su media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil, acorde a la distribución. Las categóricas fueron descritas con porcentaje y frecuencia. Se estimaron las prevalencias como porcentajes con sus intervalos de confianza.

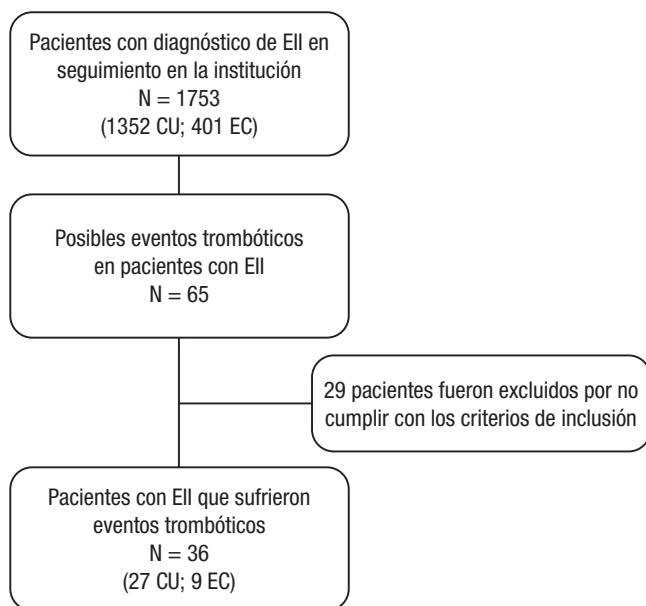
Se compararon las variables continuas con t test o Mann Whitney, y las categóricas con chi cuadrado. Se utilizó el paquete estadístico *Stata* versión 15. Se consideró estadísticamente significativa un p valor inferior a 0,05.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Todos los pacientes asistidos en el hospital dan habitualmente el consentimiento informado para que sus datos de historia clínica sean utilizados con fines de investigación. Por la naturaleza retrospectiva del presente estudio y la evaluación de bases secundarias, no se requirió consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron a 1753 pacientes de los cuales 1352 tenían diagnóstico de CU y 401, de EC.

De la búsqueda informática, se reclutaron a 65 pacientes con posibles eventos tromboticos y diagnóstico coexistente de EII; 29 fueron excluidos (Figura 1). De esta manera, se consideraron a 36 pacientes para el análisis, lo que resultó en una prevalencia de eventos tromboticos en los pacientes con EII de un 2% (IC95% 1-2,8%).

Figura 1. Flujograma de pacientes.

No se detectaron diferencias en cuanto al tipo de EII, manifestándose eventos tromboticos en el 1,9% de los pacientes con CU (27/1352) y en el 2,1% de los pacientes con EC (9/401). (Tabla 1).

El 55,5% (20/36) de los pacientes eran varones y la mediana de edad de la población que desarrolló eventos tromboticos fue de 65,5 años (RIC 40-77); el 10% eran pacientes pediátricos.

Los eventos tromboticos registrados fueron mayormente TVP de miembros inferiores (20/36), seguido de TVP-TEP (8/36) y TEP (5/36).

Respecto del contexto en el que se manifestó el evento trombotico, el 77% (28/36) ocurrió en el ámbito ambulatorio y el 22,2% (8/36) durante una internación.

A su vez, de los 28 pacientes con trombosis ambulatoria, 11 (39,2%) tenían antecedente de internación reciente (dentro de los 60 días previos). De ellos, más de la mitad (6) lo desarrolló dentro de los 30 días del alta hospitalaria.

Considerando otros factores que podrían estar relacionados, se observó que el 27,7% (10/36) de los casos tenían antecedentes de cirugía reciente (en los últimos 60 días), el 13,6% (5/36) presentaba antecedentes de enfermedad neoplásica (cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y una paciente presentaba consumo de anticonceptivos orales.

Del total de pacientes que desarrollaron trombosis, el 65% (IC 95%:48-80%) no presentaban actividad de la enfermedad al momento de desarrollar el evento.

Tabla 1. Características de la población: pacientes con EII que desarrollaron eventos tromboticos.

Eventos tromboticos EII	36/1753 - CU: 27/1352 - EC: 9/401
Edad (años): Mediana	65,5 (RIC 40-77)
Sexo	Femenino: 16 (44,4%) Masculino: 20 (55,5%)
Eventos tromboticos	-TEP: 5 -TVP: 20 -TVP-TEP: 8 -Otros: 3 (1 trombosis venosa superficial, 1 trombosis de la vena central de la retina y 1 trombosis arterial)
Eventos ambulatorios	28 (77,7%)
Eventos internados	8 (22,2%)
Eventos ambulatorios con antecedente de internación reciente (< 60 días)	11 (39,2%)
Actividad de la EII (SÍ/NO)	SÍ: 12 (33,3%) NO: 24 (66,6%)

Discusión

La enfermedad tromboembólica constituye un problema de gran relevancia clínica en los pacientes con EII, que impacta en la morbimortalidad. La necesidad de un abordaje preventivo de esta complicación es indiscutible, teniendo en cuenta que el riesgo de trombosis venosa es de al menos el doble que el de la población general.⁸

En el presente estudio, la prevalencia de eventos tromboticos en la población de pacientes con EII fue del 2%, semejante a lo publicado en otros estudios que evaluaron este aspecto.^{2,8}

Consideramos que este valor podría estar subestimado debido a que en nuestra región el sistema de salud no es único y que, en ocasiones, los pacientes se atienden en diferentes instituciones, lo que generaría una pérdida de casos durante el período de seguimiento.

Es importante destacar que un 36% (13/36) de los pacientes tuvieron TEP, el evento tromboembólico más grave y con mayor riesgo de morbimortalidad.

Los datos obtenidos en nuestro estudio revelan que la mayoría de los pacientes (77,7%) desarrollaron la trombosis en el ámbito ambulatorio. Cabe destacar que, dentro de este subgrupo, un 39,2% tenía el antecedente de una internación reciente (dentro de los 60 días).

Las guías actuales de práctica clínica en EII recomiendan la trombopprofilaxis exclusivamente en pacientes internados,^{10,13,14} sin existir consenso en cuanto a los pacientes ambulatorios. La implementación de estas recomendaciones en el ámbito hospitalario podría explicar el menor número de casos de eventos tromboticos en pacientes internados versus ambulatorios.

En el campo de otras enfermedades protromboticas como las oncológicas, existe evidencia clara de que la extensión de la trombopprofilaxis en el contexto postoperatorio disminuye la tasa de trombosis.¹⁷ En EII no está establecido el riesgo/beneficio de esta conducta en forma universal e, incluso, hay resultados en el contexto de EC quirúrgica que desaconsejan su implementación.¹⁸

Dada la frecuencia de trombosis que observamos en esta población de pacientes ambulatorios con internación reciente, consideramos relevante la necesidad de profundizar este aspecto con nuevos trabajos que evalúen el beneficio de extender las medidas profilácticas en este grupo de manera individualizada, según los diferentes factores de riesgo.

Se han descrito características clínicas propias de la enfermedad que podrían aumentar el riesgo de trombosis, incluidas la actividad inflamatoria, la extensión, el uso de esteroides y el uso de tofacitinib.¹⁶ También es conocido dicho aumento asociado a factores independientes de la EII, como el tabaquismo, las neoplasias, las cirugías mayores, el reposo prolongado y el uso de anticonceptivos orales.^{13,16,19-20}

En nuestra población, observamos que el 27,7% de los casos tenía antecedente de cirugía reciente (en los últimos 60 días), el 13,6% presentaba enfermedad neoplásica (cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y una paciente consumía anticonceptivos orales. Respecto de la actividad inflamatoria, el 65% no presentaba actividad de la enfermedad al momento de desarrollar el evento.

Conclusión

La prevalencia de trombosis en pacientes con EII detectada fue de un 2%. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio regional que estudia esta complicación. Llamativamente, los eventos tromboticos fueron más frecuentes en pacientes ambulatorios, contexto en el que no hay recomendaciones absolutas de manejo pre-

ventivo sobre la base de factores de riesgo asociados. Es importante considerar a los pacientes con internación reciente como una población de riesgo aumentado y determinar con futuras investigaciones qué subgrupo de pacientes se beneficiaría con medidas trombopprofilácticas extendidas al alta.

Conflicto de interés. No se presentan conflictos de interés.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Pérez T M, Sánchez M B, Etchevers M J y col. Prevalencia de eventos tromboticos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con seguimiento en un centro de referencia de la Ciudad de Buenos Aires. Estudio de corte transversal. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52(1):58-63. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i1.171>

Referencias

1. Sturniolo GC, Barollo M, D'Inca R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease [Internet]. Inflammatory Bowel Disease and Familial Adenomatous Polyposis. Pp. 61-72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/88-470-0434-9_7
2. Bafford AC, Cross RK. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease Extends beyond Hospitalization [Internet]. Inflammatory Bowel Diseases. 2020;26:1769-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa003>
3. Murthy SK, Nguyen GC. Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: An Epidemiological Review [Internet]. American Journal of Gastroenterology. 2011;106:713-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.53>

4. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A. Manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. 2019;49:189-91.
5. Magro F, Soares J-B, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4857-72.
6. Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Diseases [Internet]. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20:631-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000007>
7. Zeros P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism [Internet]. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20:13863. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13863>
8. Miehsler W. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? [Internet]. *Gut*. 2004;53:542-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.025411>
9. Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):631-6.
10. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB, Boberg KM, *et al*. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease [Internet]. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10:239-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
11. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE [Internet]. *Gastroenterología y Hepatología*. 2020;46:1-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.001>
12. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A Survey of Current Practice of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients in the United States [Internet]. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013;47:e1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0b013e31824c0dea>
13. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, *et al*. Consensus Statements on the Risk, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology [Internet]. *Gastroenterology*. 2014;146:835-48.e6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.042>
14. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, *et al*. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-106.
15. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study [Internet]. *The Lancet*. 2010;375:657-63. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2)
16. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease [Internet]. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26:1231-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1231>
17. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, *et al*. A Randomized Study on 1-Week Versus 4-Week Prophylaxis for Venous Thromboembolism After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer [Internet]. *Annals of Surgery*. 2014;259:665-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0000000000000340>
18. Leeds IL, DiBrito SR, Canner JK, Haut ER, Safar B. Cost-Benefit Limitations of Extended, Outpatient Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Surgery for Crohn's Disease [Internet]. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019;62:1371-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000001461>
19. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
20. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study [Internet]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5:692-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>