

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESPECIALIZACION EN CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR**

**“ANEMIA Y TROMBOCITOSIS COMO FACTORES DE RIESGO  
ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA  
AMBULATORIA EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN DE  
ENERO DE 2015 A DICIEMBRE DE 2018”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA VASCULAR Y ENDOVASCULAR**

**Autores:**

**BAÑO JIMENEZ MARIA BELEN  
HUILCA SIGUENZA VICENTE ALEJANDRO**

**Director de Tesis:**

**DR. MARCO MEDINA**

**Asesor Metodológico:**

**MSC. CARLOS CARRERA**

**QUITO 2019**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestros padres, esposa, esposo y familiares por su apoyo incondicional para el cumplimiento de nuestras metas, a nuestros maestros por guiarnos en este camino que estamos empezando.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	ii
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	iii
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	viii
CAPÍTULO I.....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
CAPÍTULO II.....	3
<b>1. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>3</b>
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.2 CÁNCER COMO FACTOR PROTROMBÓTICO.....	4
1.3 TIPOS DE CÁNCER Y TROMBOSIS.....	7
1.4 TROMBOCITOSIS, CÁNCER Y ETEV.....	8
1.5 ACTIVACIÓN PLAQUETARIA EN EL CÁNCER.....	9
1.6 ANEMIA Y CÁNCER.....	10
1.7 ANEMIA Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	11
1.8 QUIMIOTERAPIA Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	12
1.9 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO.....	13
1.10 ESCALAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	14
1.11 TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	15
1.12 RIESGO DE SANGRADO EN PACIENTE ONCOLÓGICOS.....	19
CAPITULO III.....	22
<b>1. Metodología.....</b>	<b>22</b>
1.1 Universo y muestra:.....	22
1.2 Muestreo:.....	22
1.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	22
1.4 Tipo de Estudio.....	23
1.5 Procedimientos de recolección de la información.....	23
1.6 Plan de Análisis de Datos.....	23
CAPÍTULO IV.....	24
<b>1. RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
1.1 Caracterización demográfica.....	24
1.1.1 Características generales de los grupos.....	24
CAPITULO V.....	44
<b>1. DISCUSIÓN.....</b>	<b>44</b>
CAPITULO VI.....	47
<b>1. CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
CAPITULO VII.....	48
<b>1. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>48</b>
BIBLIOGRAFIA:.....	49
ANEXOS.....	65

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	24
Características generales de los grupos .....	24
Tabla 2.....	25
Edad de la población .....	25
Tabla 3.....	34
Edad de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.....	34
Tabla 4.....	35
Grupos de edad y género de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018 .....	35
Tabla 5.....	36
Comorbilidades de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018. ....	36
Tabla 6.....	37
Anemia y trombocitosis de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018. ....	37
Tabla 7.....	37
Clasificación de anemia según OMS en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018. ....	37
Tabla 8.....	38
Clasificación de plaquetas en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018. ....	38
Tabla 9.....	38
Tipos de cáncer en los pacientes sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018. ....	38
Tabla 10.....	39
TVP y TEP en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018. ....	39
Tabla 11.....	40
Comparación de medias de Hemoglobina, plaquetas y creatinina en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria (n=150) estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.....	40
Tabla 12.....	40
Análisis de las variables anemia, trombocitosis comprado con género en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.....	40
Tabla 13.....	41
Comorbilidades y género en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018 .....	41

## INDICE DE GRAFICOS

Figura 1 .....	26
Edad de la población .....	26
Figura 2 .....	26
Genero .....	26
Figura 3 .....	27
Tipos de cáncer en la población de estudio .....	27
Figura 4 .....	28
Distribución de la anemia .....	28
Figura 5 .....	28
Distribución de la población de acuerdo al valor de hemoglobina .....	28
Figura 6 .....	29
Trombocitosis en la población general .....	29
Figura 7 .....	30
Clasificación de la población de acuerdo al valor de plaquetas .....	30
Figura 8 .....	30
Número de pacientes con Hipertensión arterial .....	30
Figura 9 .....	31
Número de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II .....	31
Figura 10 .....	31
Número de pacientes con Hipotiroidismo .....	31
Figura 11 .....	32
Número de pacientes con Enfermedad Renal Crónica .....	32
Figura 12 .....	32
Trombosis Venosa profunda (TVP) en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018 .....	33
Figura 13 .....	34
Tromboembolia Pulmonar (TEP) en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018 .....	34
Figura 14 .....	42
Recorrido intercuatrínico de edad, asociado a anemia y estratificados por ETEV en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018 .....	42
Figura 15 .....	43
Recorrido intercuatrínico de edad, asociado a trombocitosis y estratificados por ETEV en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018 .....	43

## RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una de las causas más frecuentes de morbilidad a nivel mundial. El cáncer está descrito en el 20% de los casos. Existen otros factores que los hacen más vulnerables a la ETE, como anemia y trombocitosis que se ha descrito en varias escalas.

**Objetivo:** asociar la anemia y la trombocitosis a la ETE en los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia ambulatoria; así como identificar otros factores de riesgo clínicos para ETE.

**Tipo de estudio:** se trata de un estudio observacional analítico de casos y controles.

**Muestra:** corresponde a 150 pacientes con cáncer de diferente etiología y 150 pacientes con cáncer de similares características que presentaron ETE.

**Materiales y métodos:** se tomaron datos del sistema del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, con los diagnósticos mencionados y se realizó un análisis de la historia clínica detallando los factores de riesgo asociados a ETE.

**Plan de análisis:** mediante  $\chi^2$  y OR se analizaron los factores de riesgo en la población con ETE y cáncer comparando con la población únicamente con cáncer. También se realizó prueba t, con su respectivo valor p, con sus intervalos de confianza al 95% y 5% de error.

**Resultados:** Se comparó la presencia de ETE con anemia y trombocitosis, se apreció que la anemia incrementa el riesgo de ETE 2.86 veces, con una p 0.001, mientras la trombocitosis se asocia a 3.72 veces más riesgo de ETE, valor p 0.001. IC del 95%. Analizando la presencia de anemia asociada a paciente oncológico se aprecia que el riesgo de ETE se incrementa mientras más grave es la anemia con valor p 0.002. En cuanto a la trombocitosis, aproximadamente 9 de cada 10 pacientes que tuvieron trombocitosis presentaron ETE, esta diferencia fue estadísticamente significativa con una p 0.012. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tipos de cáncer y el riesgo de desarrollar una ETE p > 0,005.

**Conclusiones:** La anemia y la trombocitosis aumentaron casi tres veces más el riesgo de presentar un evento tromboembólico venoso, los resultados fueron estadísticamente significativos.

**Palabras clave:** anemia, trombocitosis, cáncer, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboprofilaxis.

## ABSTRACT

Venous thromboembolic disease (VTE) is one of the most frequent causes of morbidity and mortality worldwide. Cancer is described as one of the most frequent causes, up to 20% of all cases. However, there are other risk factors, such as anemia and thrombocytosis that has been well described in several world scales.

**Objective:** to associate anemia and thrombocytosis to venous thromboembolic disease in cancer patients undergoing outpatient chemotherapy, and also identify another clinical risk factors for venous embolic disease.

**Study design:** this is an analytical observational case control study. Sample corresponds to 150 cancer patients of any etiology and 150 cancer patients of similar characteristics who presented deep venous thrombosis.

**Materials and methods:** We took data from the Carlos Andrade Marín Hospital in Quito, with the aforementioned diagnoses and a detailed analysis of the clinical history. We did a detailed analysis of the risk factors associated with VTE, especially anemia and thrombocytosis.

**Analysis plan:** Chi<sup>2</sup> and OR have been analyzed for the risk factors that we identified in the population with VTE and cancer over the population only with cancer. T test has also been carried out, with its respective p-value, with 95% of confidence intervals and 5% mistake.

**Results:** The presence of VTE was compared with the risk factors anemia and thrombocytosis, it was appreciated that suffering from anemia while having an oncological pathology increases the risk of VTE 2.86 times, with a p 0.001, while thrombocytosis is associated with 3.72 times more VTE risk, p value 0.001. 95% CI. Analyzing the presence of anemia associated to oncological patient, the risk of VTE increases as the more severe is the anemia with p value 0.002. Regarding thrombocytosis, approximately 9 out of 10 patients who had thrombocytosis presented VTE, this difference was statistically significant with a 0.012 p. There was no

statistically significant difference between the types of cancer and the risk of developing a PTE (p value 0.005).

**Conclusions:** Anemia and thrombocytosis increased the risk of presenting a venous thromboembolic event, both had a risk almost three times higher than those without anemia or thrombocytosis for VTE in oncological patients, the results were statistically significant.

**Keywords:** anemia, thrombocytosis, cancer, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thromboprophylaxis.

## CAPÍTULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

La asociación entre el cáncer y el tromboembolismo venoso (ETEVE), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), está bien establecida. (Lucassen, W et al., 2014) La desalineación se caracteriza por la activación del sistema de coagulación, y este estado protrombótico que se exagera aún más por quimioterapia, terapia hormonal y cirugía. El cáncer es uno de los factores de riesgo adquiridos más comunes e importantes para el ETEVE, y los pacientes con neoplasia maligna activa tienen una incidencia de ETEVE sintomática de 4 a 7 veces mayor que la población general. Históricamente (V. J. et al., 2014), El ETEVE se ha observado con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados con cáncer ingresados por cirugía o enfermedad clínica. El riesgo de ETEVE asociado con el cáncer varía notablemente; sin embargo, los estudios de casos y controles basados en la población indican una incidencia acumulada de 2 años de 0,6% a 7,8%, dependiendo de la población estudiada. Esta amplia variación refleja la multitud de influencias sobre el riesgo de TEV en pacientes con cáncer, incluidos los factores relacionados con la enfermedad (por ejemplo, tipo de tumor, estadio de enfermedad, factores relacionados con el paciente (por ejemplo, comorbilidad) y factores relacionados con el tratamiento (por ejemplo, quimioterapia, terapia antiangiogénica). (De Martino et al., 2012) La quimioterapia sistémica aumenta el riesgo de TEV de 6 a 7 veces, y el aumento del TEV asociado al cáncer en las últimas décadas puede haber sido causado en parte por la introducción de terapias con efectos directos sobre el endotelio vascular. Se ha demostrado que la trombopprofilaxis es beneficiosa para reducir el TEV en pacientes hospitalizados, incluso en pacientes médicos. con cáncer. Grandes estudios recientes han sugerido que la trombopprofilaxis ambulatoria también es beneficiosa en pacientes ambulatorios con cáncer. Sin embargo, la profilaxis ambulatoria no ha sido ampliamente adoptada clínicamente debido a una comprensión incompleta de las tasas contemporáneas de TEV. (NICE guideline, 2018).

Se planteó esta investigación porque a nivel mundial la morbi-mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa es aún alta y predecible. El cáncer sigue siendo una de las causas más frecuentes, hasta en el 25% de los casos. En el Ecuador, sin embargo,

no hay otros estudios ni cifras exactas sobre esta patología en los pacientes con cáncer. Los protocolos de tromboprolifaxis se manejan para los pacientes hospitalizados de forma general, sin realizar especificaciones de acuerdo con las patologías u otras características de cada paciente.

El objetivo general de esta investigación fue asociar la anemia y la trombocitosis con la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con cáncer que se encuentran recibiendo quimioterapia de forma ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín, también describir con que frecuencia se presentó la anemia y la trombocitosis en estos pacientes.

Otros objetivos fueron determinar de forma independiente a la anemia y a la trombocitosis como factores de riesgo para los eventos embólicos venosos, identificar los grupos de edad y género más vulnerables y buscar la asociación entre diferentes comorbilidades y tipos de cáncer con la enfermedad tromboembólica venosa. La hipótesis de este estudio indica que la anemia y la trombocitosis son factores que incrementan el riesgo de presentar un ETEV en pacientes oncológicos ambulatorios recibiendo quimioterapia.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad clínica que comprende la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, con una incidencia anual de 1 a 2 de cada 1000 personas sigue siendo una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados. (Tagalakis et al., 2013), con un riesgo de recurrencia del 20 al 25% en los próximos 5 años y un riesgo de síndrome posttrombótico de hasta el 50%. (Scheres et al., 2018)

Se estima que del 20 al 30% de los eventos embólicos nuevos, son relacionados al cáncer. (Gussoni et al., 2013), y que su incidencia alcanza hasta un 12.6%. (Khorana et al., 2013) Sin embargo, la epidemiología descrita es muy variada, puesto que el cáncer es una patología heterogénea, por lo que el riesgo de eventos embólicos venosos depende de muchos otros factores, como el tipo de cáncer y su estadio, el tratamiento recibido y otros factores relacionados específicamente con el paciente. (Timp et al., 2013), pero en general el riesgo de ETEV en los pacientes oncológicos es de 4 a 7 veces mayor comparado con la población en general, (Timp et al., 2013). Y se considera la segunda causa de muerte en los pacientes oncológicos (Deng et al., 2016). Dentro de este grupo, aquellos pacientes que reciben quimioterapia tienen de 6 a 7 veces mayor riesgo, dado el hecho de que muchos de estos agentes y sobre todo los nuevos fármacos usados para la quimioterapia actúan directamente sobre el endotelio. (Khorana et al., 2013)

Históricamente el primero en describir la asociación entre cáncer y trombosis fue el médico Francés Armand Trousseau en 1865 quien irónicamente murió con este diagnóstico (Timp et al., 2013). Este fue el punto de partida para muchos estudios epidemiológicos que a lo largo de los años reflejaron las altas tasas de morbi-mortalidad en estos pacientes y cómo las medidas preventivas modificaron el pronóstico de su enfermedad. (Timp et al., 2013).

Una gran cantidad de estudios han demostrado los beneficios de la trombopprofilaxis en los pacientes hospitalizados, y aunque otros varios han sugerido similares beneficios en los pacientes ambulatorios, ha sido difícil incluirlos en los

protocolos de trombopprofilaxis por varias razones, como por ejemplo el riesgo de sangrado, pero sobre todo por desconocimiento de las tasas reales de riesgo trombótico en estos pacientes. (Khorana et al., 2013). Y aun en los pacientes hospitalizados los protocolos de trombopprofilaxis no han sido adoptados por completo, hasta 2014 solo el 50% de los pacientes oncológicos hospitalizados quirúrgicos y el 5% de los pacientes clínicos recibieron trombopprofilaxis. (Streiff et al., 2014).

La trombopprofilaxis ha reducido significativamente la incidencia de trombosis venosa (RR: 0.62), con un NNT de 60 pacientes para prevenir un evento embólico, sin embargo, este beneficio ha ido de la mano con un incremento en las tasas de sangrado de hasta dos veces más en pacientes con cáncer activo, por lo que el beneficio es únicamente útil en aquellos pacientes con cáncer de alto de riesgo trombótico que sobrepasa el riesgo de sangrado. (Timp et al., 2013); Pero, para determinar que paciente es el que tiene mayor riesgo que otro era necesario identificar cuáles eran los factores de riesgo de aquellos que más frecuentemente desarrollaban un evento embólico venoso, sobre los otros pacientes que también tenían cáncer, pero nunca desarrollaron ETEV. (Khorana et al., 2013).

Por lo tanto, en este grupo de pacientes oncológicos se han identificado otros factores de riesgo además del cáncer para desarrollar un evento tromboembólico venoso, pero al ser una entidad tan heterogénea, no todos estos factores funcionan como predictores de riesgo, sin embargo dentro de estos, el tipo de cáncer ha sido uno de los más ampliamente estudiados. Siendo el cáncer de páncreas, cerebro, pulmón y ovario los más frecuentemente asociados a la ETEV. (Timp et al., 2013). La quimioterapia sistémica de por sí, incrementa de 6 a 7 veces el riesgo de ETEV, y más aún el fármaco que reciben, como el caso de la eritropoyetina, el cisplatino, bevacizumab y cetuximab. (Khorana, et al., 2013). Tomando en cuenta estos y otros factores identificados en este grupo de pacientes, se ha estratificado el riesgo de ETEV en varias escalas que se enfocan en reconocer a aquellos pacientes de alto riesgo que se beneficiaran de la trombopprofilaxis. Sin embargo, en nuestro país no se toman en cuenta aun, aquellos pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia para los protocolos de trombopprofilaxis en las unidades hospitalarias.

## **2.2. CÁNCER COMO FACTOR PROTROMBÓTICO**

El cáncer ha sido reconocido desde hace más de 200 años como un factor que promueve la formación de trombos (Noble & Pasi, 2010). Son varios los factores que se asocian con este riesgo aumentado de presentar eventos trombóticos con mayor frecuencia, uno de esos son los niveles elevados de factor tisular (FT) en los paciente con cáncer y tvp en relacion con pacientes sin patología oncológica. El FT es la proteína que promueve la formación de coagulos que más se ha estudiado y de la que mejor entendimiento se tiene.

En las células vasculares normales la expresión del FT generalmente no ocurre, excepto cuando hay procesos inflamatorios como la expresión del factor de necrosis tumoral (FNT) o por lipopolisacáridos bacterianos (Sheth et al., 2017). En las células tumorales, el FT se expresa de forma constitutiva, la activación de este FT promueve la activación de la vía extrínseca de la coagulación, lo que lleva a mayor expresión de factores como el factor VIIa, factor XIIa, el complejo trombina-protrombina y por lo tanto, mayor riesgo de formación de coágulos en el sistema vascular. El FT se expresa sobre todo en las células del subendotelio, como las células de la musculatura lisa, los fibroblastos y los pericitos, que finalmente van a ser las células que desencadenden el procesos de hemostasia y en el caso de los tumores desarrollen las trombosis.

Se ha evidenciado también, que el FT está aumentado en los estadios más avanzados de algunos tipos de cáncer como el pancreático y esto conlleva a un peor pronóstico (Razak, 2018). Este mismo FT no solo se encuentra presente en las células tumorales sino también en vesículas que son liberadas por el tumor pancreático lo que a su vez empeora el pronóstico y el riesgo de ETEV.

Existen además micropartículas de las células cancerosas que pueden contribuir tanto de forma directa como indirecta al estado protrombótico (Thomas et al., 2009). Las micropartículas no son más que pequeñas vesículas de membrana que se liberan de células apoptóticas o activadas, como también, de células malignas no activadas o en reposo. Los primeros datos se obtuvieron a partir de estudios en células cancerosas de mama y hepatocarcinoma. Se evidenció que estas células pueden aparecer *en vivo*, o en investigaciones *en vitro*, lo que llevó a la conclusión de que muchas de estas micropartículas pueden aparecer incluso en estado de reposo de células cancerosas, cuando el cáncer aún no ha sido detectado o no presentar ninguna característica clínica y solo sus células se encuentra afectadas (Gardiner et al., 2016). Otro dato que se evidenció, fue que estas micropartículas podían estimular la aparición del factor tisular, incremento de la actividad plaquetaria y también la presencia de trombosis en modelos

experimentales. Otros autores como Stark et al., (2018), evidenciaron en su investigación, otro tipo de proteínas involucradas en el proceso protrombótico como la fosfatidiletanolamina, la cuál se encontró en el cáncer de páncreas, y también podía estar envuelta en la aparición de más eventos trombóticos.

Los vasos sanguíneos tumorales llevan a un estado completo de disfunción endotelial, la fisiopatología de la trombosis en el cáncer puede resumirse en 3 vías: cambios en la biología del tumor, activación de la coagulación y un trastorno inflamatorio. Otros mecanismos encontrados en relación a la angiogénesis y el estado protrombótico son la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, la activación de las plaquetas y el factor X directo, y la disminución subsiguiente en la síntesis de anticoagulantes hepáticos. Son múltiples por tanto, las vías por las cuáles las células tumorales alteran el proceso de coagulación normal (Sheth et al., 2017).

Otro factor que ha sido recientemente identificado en la aparición de eventos trombóticos, es la liberación de vesículas extracelulares de neutrófilos en respuesta a la presencia de células cancerígenas de páncreas. Estas vesículas derivadas de los neutrófilos liberados a partir de secuencias del ADN, fueron inicialmente identificados como factores protectores en respuesta a la agresión de agentes antimicrobianos, sin embargo, recientemente han despertado el interés en nuevas investigaciones debido a su capacidad para promover actividad protrombótica en células tumorales (Razak et al., 2018). Estas partículas estarían involucradas en la activación de células endoteliales, las cuáles a su vez estimulan la liberación del factor de von Willebrand, la que se conoce que es un fuerte activador de la agregación y adhesión plaquetaria en la trombosis. Un precursor de las vesículas extracelulares de neutrófilos, la histona H3, también se asoció con mayor riesgo de ETEV en pacientes con cáncer. Estos análisis sugieren el papel importante que pueden tener las vesículas extracelulares de neutrófilos en la patogénesis de los eventos trombóticos en pacientes oncológicos (Gardiner et al., 2014).

El ambiente hipóxico que generan las células tumorales, promueve también un estado que afecta la función endotelial y por tanto favorece un estado protrombótico. Debido a la hipoxia generada por la alta actividad cancerígena, las células endoteliales comienzan a producir altos niveles de fosfolipasa A2, que a su vez genera mayor producción de factor activador plaquetario. Este último es bien conocido como activador de la agregación plaquetaria lo que estaría generando mayor riesgo de eventos trombóticos (Elyamany et al., 2014). Sin embargo, la activación de las plaquetas es solo uno de los mecanismos por los cuales la hipoxia genera un estado protrombótico. Los

neutrófilos también están más activados generando mayor adhesión y liberación de más sustancias que favorecen a la activación descontrolada de la hemostasia. Las propias células endotelias como se mencionó en apartados anteriores se estimulan con la hipoxia, logrando liberar mayor cantidad desde los cuerpos de Weibel-Palade, del factor de Von Willebrand, consiguiendo de esta forma activar sustancias como la P-selectina que favorece la respuesta procoagulante del sistema endotelial. Otro de los mecanismo procoagulantes es la liberación de Adenosin difosfato de las células hipóxicas lo que genera mayor activación de neutrófilos y plaquetas.

### **2.3. TIPOS DE CÁNCER Y TROMBOSIS**

Los tratamientos que se realizan para los pacientes con cáncer en su mayoría se realizan de forma ambulatoria, y varios estudios han demostrado la relación que existe con algunos tipos tumores que son tratados de esta manera y que tienen mayor riesgo de presentar enfermedades tromboembólicas, por tanto, también se ha hecho estudios que identifican el beneficio de realizar tromboprofilaxis en estos tipos de tumores (Connolly, 2013). Por ejemplo en el estudio (PROTECHT), se demostró que fármacos usados como tromboprofilaxis pueden ser utilizados para disminuir el riesgo de ETEV, en pacientes que fueron catalogados con tumores de alto riesgo como: el cáncer de pulmón localmente avanzado, páncreas, mama, ovario o el cáncer de cabeza/cuello que se encuentre recibiendo quimioterapia. Sin embargo, en el mismo estudio se evidenció altas tasas de sangrados por lo que los resultados del estudio fueron limitados, el fármaco en este caso estuvo relacionado con mayores eventos de sangrado. El advenimiento de nuevos fármacos anticoagulantes puede mejorar el perfil del sangrado con lo que su aplicabilidad puede mejorar (Dalal, 2012).

Desde el punto de vista epidemiológico la trombosis asociada al cáncer está fuertemente relacionada con la etapa y tipo de cáncer. Los tumores con un riesgo muy alto (3 veces más de ETEV en relación al resto de la población) son el cáncer gástrico y el pancreático. En tanto que los que tienen un riesgo alto incluye al cáncer de pulmón, las neoplasias ginecológicas, linfoma y carcinoma de células renales. Otros tipos de cáncer como el de mama y próstata esta por debajo del riesgo de ETEV de la población general (Timp, Braekkan, Versteeg, & Cannegieter, 2013). Si bien es cierto que el riesgo de ETEV aumenta con la progresión del cáncer, curiosamente se ha visto que el

mayor riesgo de presentar un evento trombo-embólico puede presentarse durante los primeros 3 meses después del diagnóstico.

Se conoce que los factores relacionados con el tipo de cáncer son importantes para el desarrollo de el ETEV, sin embargo, hay factores relacionados al paciente que también incrementan el riesgo de presentar la enfermedad. Los factores clásicos comunes para todos, como la edad avanzada, el encamamiento prolongado, haber tenido trombosis venosa y comorbilidades previas actúan como factores agravantes. En una investigación llevada a cabo en California en pacientes con cáncer colorectal, la presencia de más de más de 3 comorbilidades, fue un factor pronóstico de que el paciente podía presentar un ETEV durante el primer año luego del diagnóstico oncológico. En otro estudio de características retrospectivas, se analizó el registro de 1000 pacientes para determinar cuáles fueron los factores que se asociaron con mayor riesgo de presentar eventos trombóticos. Las variables que se asociaron con mayor riesgo de ETEV fueron: el origen étnico y las comorbilidades. De éstas comorbilidades las que más impacto tuvieron fueron: tromboembolismo arterial, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, infección y anemia (Khorana., et al 2007).

#### **2.4. TROMBOCITOSIS, CÁNCER Y ETEV**

La trombocitosis es conocido como un síndrome paraneoplásico, habitualmente acompaña al crecimiento del tumor y la diseminación metastásica, se ha observado que desde el 10% al 57 % la trombocitosis se relaciona con un pronóstico desfavorable en ciertos tipos de tumores (Wojtukiewicz., et al 2017). Presentar trombocitosis previo al tratamiento oncológico también se ha relacionado con un pobre pronóstico. Sin embargo no se conoce con certeza cuáles son los factores que están relacionados directamente con la activación de plaquetas en pacientes con procesos oncológicos activos. Sin embargo se han determinado varias asociaciones entre algunos factores que están elevados, algunos de estos ejemplos son: el factor estimulante de colonias de macrófagos de los granulocitos (GM-CSF), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL 1), la trombopoyetina (TPO), entre otros (Stone, 2012). La trombopoyetina por ejemplo, ha sido observada en pacientes con cáncer que presentan además una trombocitosis reactiva. En específico se ha observado que pacientes con tumores de ovario son más propensas a presentar valores elevados de trombopoyetina, trombocitosis reactiva y por último mayor de presentar Enfermedades tromboembólicas venosas (Stone, 2012).

Cómo se bien conocido las células tumorales incrementan los factores proangiogénicos, estos a su vez estimulan la formación de megacariocitos lo que a su vez favorecerá la presencia de ayor número plaquetario en el recuento sanguíneo.

Las plaquetas actúan como *feedback positivo* con la médula ósea, de manera que cuando hay un número importante de plaquetas en el torrente sanguíneo, éstas activan a la médula ósea para la formación de más células de diferentes líneas medulares, por el contrario, un número reducido de trombocitos disminuye los efectos sobre la médula ósea (Wojtukiewicz et al., 2017). De forma opuesta, cuando tenemos activados factores inhibidores de la respuesta angiológica, como son el factor plaquetario 4 o la trombopospondina 1, el nivel de de trombocitos disminuye y el estado protrombótico también.

## **2.5. ACTIVACIÓN PLAQUETARIA EN EL CÁNCER**

En el análisis de plaquetas en pacientes oncológicos se evidencia una activación plaquetaria importante si comparamos con las plaquetas de pacientes oncólogos, muchas moléculas como el gránula a derivado específico de plaquetas ó B-trombomodulina se encuentran elevadas en la superficie de los trombocitos, lo que genera mayor adhesión de las plaquetas a la superficie endotelial (Caine et al., 2004). Se ha evidenciado que en ciertos tipos de cáncer especialmente los que se encuentran en estadíos tardíos, los niveles de trombomodulina y de factores de adhesión plaquetaria se encuentran elevados. Los tumores donde se ha encontrado mayores niveles de estos receptores son el de cáncer de mama, pulmón, gástrico, colon y próstata (Sierko & Wojtukiewicz, 2004).

Las plaquetas requieren para su activación de células endoteliales (CE) que también presente una serie de receptores que favorezcan su anclaje. Es importante entonces, conocer como son los mecanismos que estimulan a éstas células endoteliales para que liberen los receptores a la superficie de sus membranas. Por un lado, se conoce que las plaquetas estimulan al menos dos veces más a las células endoteliales para que liberen el factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF), lo que favorece la adhesión entre plaquetas y células endoteliales. Las células endoteliales se encuentran fenotípicamente y funcionalmente alteradas en presencia de células tumorales, lo que induce aún más la activación y agregación plaquetaria tanto por mecanismo directos como indirectos (Wu et al., 2008). La agregación plaquetaria por tanto se da en dos

escenarios, por un lado se aumentan los estímulos en la superficie plaquetaria y por otro lado se produce un incremento de proteínas solubles que también favorecen la adhesión y agregación plaquetaria, como el factor tisular (FT). Incluso las células tumorales pueden generar proteínas capaces de estimular el estado protrombótico, el ADP derivado de células tumorales, la captosina B y algunas metaloproteasas juegan un rol importante a la hora de entender que mecanismos de las células tumorales son importantes para mediar las interacciones entre las células tumorales y las plaquetas (Elyamany et al., 2014).

## **2.6. ANEMIA Y CÁNCER**

La anemia per se hace relación a la disminución en la capacidad de transportar oxígeno en la sangre hacia los tejidos, y es el hallazgo bioquímico más frecuentemente encontrado en los pacientes con cáncer. (Bryer & Henry, 2018). La anemia inducida por la quimioterapia en cambio es la consecuencia directa de la invasión tisular maligna al tejido sano, que conlleva a la pérdida sanguínea, a la infiltración medular ósea con disrupción en la eritropoyesis y a la deficiencia funcional de hierro como consecuencia de la inflamación (Bryer & Henry, 2018), está presente hasta en el 40% de todos los pacientes con cáncer y 90% de aquellos que reciben quimioterapia (Di Cato, Plawny, & Diederich, 2010). Además, al tener un efecto acumulativo de estas sustancias citotóxicas en los tejidos, la probabilidad de padecer anemia aumenta conforme se repiten los ciclos de quimioterapia, incrementando el riesgo de 19.5% en la primera quimioterapia a 46.7% después de la quinta sesión. (Di Cato, Plawny, & Diederich, 2010)

Al ser una patología heterogénea, con múltiples factores intervinientes, su presentación clínica es muy variable, y dependerá de características del tumor (estadio, localización, y extensión) así como también factores del huésped (edad, estado nutricional, función renal, etc.). Hecho que ha dificultado la homogenización de criterios respecto a su intervención y tratamiento. (Bryer & Henry, 2018)

La escala de anemia propuesta por el Instituto Nacional de Cáncer propone la categorización de la severidad de la anemia de acuerdo con los siguientes criterios:

Grado 0= límites normales= hemoglobina 12-16h/dL para mujeres y 14-18 g/dL para hombres

Grado 1= Media = 10-12 g/dL para mujeres y 10-14 g/dL para hombres

Grado 2= moderada = 8-10 g/dL

Grado 3= severa = 6.5-8 g/dL

Grado 4= amenaza vital < 6.5g/dL

Grado 5= muerte.

De acuerdo con el origen fisiopatológico de la anemia, se puede clasificar en 3 grupos: anemia por pérdida sanguínea, por destrucción elevada de los glóbulos rojos, y por disminución en la producción de glóbulos rojos funcionales. (Di Cato, Plawny, & Diederich, 2010) Que muchas veces están asociados y frecuentemente son multifactoriales.

Pese a esta dificultad para universalizar criterios y excluir otros factores, se estima que hasta un 70% de los pacientes sometidos a quimioterapia desarrollan anemia a lo largo del tratamiento. Mientras que un 50% de ellos recibirán al menos una transfusión sanguínea durante el mismo período de tiempo (Bryer & Henry, 2018)

La anemia inducida por la quimioterapia es más frecuente en neoplasias hematológicas, sobre todo de tipo mielóide más que en los tumores sólidos. De todos los tipos de cáncer, los linfomas, los tumores de pulmón, ginecológicos y genitourinarios tienen mayor porcentaje de anemia, con al menos un 50 a 60% requiriendo transfusión. (Bryer & Henry, 2018)

## **2.7. ANEMIA Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

Al igual que la anemia en las enfermedades crónicas, en la anemia inducida por el cáncer, el más mínimo cambio en el equilibrio entre los factores anti, y proapoptóticos en la diferenciación selectiva de células eritropoyéticas puede desencadenar, desde anemia con glóbulos rojos disfuncionales hasta trombocitosis con disfunción plaquetaria (Di Cato et al., 2010), e incidir directamente sobre el riesgo de un evento tromboembólico venoso en un paciente con cáncer.

En un estudio reciente (Potaczek et al., 2016) se propuso la hipótesis de la anemia secundaria al déficit de hierro como factor protombótico, ya que en una población de 229 pacientes, el hazard ratio de la anemia fue de 2.40 para ETEV, sin embargo no fue estadísticamente significativo ya que en todos ellos la anemia era de etiología multifactorial, sin embargo, lo que sí fue relevante, fue que indistintamente de la causa, corregir la anemia con suplementos de hierro disminuyó significativamente el

porcentaje de eventos tromboembólicos en los pacientes en general, sin tomar en cuenta los oncológicos.

Este mismo estudio demostró además al déficit de hierro, más allá únicamente de la anemia, como un factor de riesgo nuevo para la ETEV, sobre todo en los eventos recurrentes. Estos estudios no se han validado en pacientes oncológicos sin embargo podría considerarse un nuevo target terapéutico en futuros estudios para este tipo de pacientes (Potaczek et al., 2016).

Otro de los estudios previos que concuerda en buena parte con esta teoría reporta en 2011 que durante el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina en 187 pacientes con anemia inducida por quimioterapia, el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa incremento en un 50% y además se asoció a eritropoyesis con restricción de hierro, que en los pacientes con cáncer puede desencadenar serios daños en la línea hematológica y desencadenar alteraciones plaquetarias con proliferación excesiva de las mismas y un mayor riesgo de eventos embólicos venosos. (Henry, Dahl, & Auerbach, 2011) Y consecuentemente plantean el tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina, como otro factor independiente para enfermedad tromboembólica venosa, puesto que los pacientes que en este estudio recibieron tratamiento con suplementos de hierro tuvieron tasas significativamente más bajas de eventos embólicos venosos. (Henry, Dahl, & Auerbach, 2011).

## **2.8. QUIMIOTERAPIA Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

En los pacientes con cáncer, la enfermedad tromboembólica venosa no solo puede ser secundaria al estado de hipercoagulabilidad secundario al cáncer, sino también por factores relacionados al tratamiento incluyendo agentes con nuevos targets moleculares (Sakamoto et al., 2019). Dentro de los pacientes sometidos a quimioterapia se identificó a la eritropoyetina, el bevacizumab y el cisplatino como fármacos directamente asociados a la trombosis. Específicamente el bevacizumab tiene 1.43 veces mayor probabilidad de ETV. (Khorana et al., 2013) En tanto todos los esquemas que incluyeron el cisplatino duplicaron el riesgo de ETV sobre todo en el cáncer gástrico. (Abdel-Razeq, y otros, 2018)

El cisplatino es bien conocido por la asociación de complicaciones vasculares y trombóticas, tanto arteriales como venosas. Un estudio reciente demostró una tasa de eventos trombóticos de 18.1% en una población de 932 pacientes con cáncer y

quimioterapia en base de cisplatino dentro de las cuatro siguientes semanas de la última dosis, independientemente del tipo de cáncer (Abdel-Razeq, y otros, 2018). Aun así el mecanismo exacto de trombogénesis no ha sido claramente descrito, sin embargo en una gran parte de ellos se ha encontrado elevación sérica de procoagulantes tumorales y citoquinas de la lisis de células tumorales, disminución en los niveles de factores anticoagulantes naturales como antitrombina, proteína C y S, Supresión de la actividad fibrinolítica, aumento en los niveles de proteínas procoagulantes como el fibrinógeno y el factor VIIa, aumento en la activación plaquetaria, mayor adhesión endotelial de los neutrófilos y supresión de la vía de la proteína C con disregulación de la expresión de la trombomodulina. (De Cicco, 2004). En un estudio reciente con 252 pacientes, el grupo que recibió esquemas de cisplatino, epirubicin y fluoracil la tasa de eventos trombóticos llego al 30%, de los cuales todos tenían cáncer gástrico (Abdel-Razeq, y otros, 2018). Muchos de estos agentes citotóxicos, sobre todo las sales de cisplatino tienen además un efecto nefrotóxico, que desencadenan o empeoran la anemia secundaria. (Di Cato et al., 2010).

Vale la pena mencionar también, que la gran mayoría de estos pacientes requieren accesos venosos centrales para la infusión de dichos fármacos, y que de por sí, se considera un factor trombogénico que añade del 27 al 66% más de probabilidad al paciente oncológico de desarrollar una trombosis asociada al catéter. (Deng et al., 2016).

## **2.9. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO**

La presentación clínica de la ETEV es muy variable, en el caso de la TVP y la EP puede ir desde asintomático hasta un desenvolvimiento fatal, los síntomas clásicos de una TVP abarcan los siguientes: edema del miembro inferior, red venosa colateral, dolor en el trayecto venoso profundo y cambios de coloración de la piel. En el caso de la EP los signos y síntomas comprenden la aparición súbita de disnea o deterioro de una disnea preexistente, dolor en el pecho, síncope o mareo debido a hipotensión o shock, hemoptisis, taquicardia o taquipnea. (Di Nisio, van Es, & Büller, 2016). Cerca del 70% de pacientes que tienen una embolia pulmonar tiene TVP, y de ellos solo un cuarto tiene una TVP sintomática. El diagnóstico basado únicamente en las manifestaciones clínicas no es confiable debido a la poca sensibilidad y especificidad de los signos y síntomas, los exámenes de sangre venosa o la gasometría tampoco son específicos para

detereminar la embolia pulmonar, pero puede contribuir para el diagnóstico diferencial (Morrone & Morone, 2018). La decisión clínica se basa en modelos de estratificación de riesgo para ETEV, el más utilizado y que cuenta con validación interna y externa es la escala de Wells (Di Nisio et al., 2016).

Esta clasificación permite guiar en la selección e interpretación de otras pruebas diagnósticas. El puntaje de Wells para diagnóstico de TVP y EP si bien parecen tener un desempeño similar a la evaluación clínica empírica (Lucassen et al., 2014) estas se prefieren utilizar para estandarizar la evaluación clínica y aumentar la reproducibilidad entre los médicos menos experimentados. La ecografía mediante la compresión de la vena que se desea estudiar ha reemplazado radicalmente a la venografía como método de elección para el diagnóstico de TVP, se puede realizar la ecografía de compresión de toda la pierna, que evalúa desde la ingle hasta la pantorrilla o se puede evaluar solamente en dos puntos, en la vena femoral y poplítea, se consideran equivalentes en términos de seguridad, debido a que los grandes estudios de gestión muestra que ambos enfoques pueden tener resultados similares (Di Nisio et al., 2016).

En el caso de venas pélvicas y la cava inferior el diagnóstico es más desafiante, el uso de una tomografía en fase venosa y la venografía pueden ser requeridas cuando el diagnóstico sea dudoso con la ecografía. Desde la introducción de la angiografía tomográfica computarizada, este método se ha convertido en el examen de elección para confirmar la presunción diagnóstica luego de una escala de Wells alta para EP (Šimková, Jurkovičová, & Gašpar, 2015).

## **2.10. ESCALAS DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS**

En función de los múltiples factores de riesgo encontrados, la magnitud de estos y el impacto en la morbilidad en los pacientes oncológicos, varios han sido los esfuerzos por crear modelos de predicción de riesgo y escalas que permitan identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo tromboembólico. Por lo que la búsqueda se ha enfocado también en factores bioquímicos cuantificables y potencialmente predictivos, de fácil evaluación, como la hemoglobina, el valor de leucocitos prequimioterapia, las plaquetas y dímero D. Que ubicados por debajo del promedio son buenos predictores de ETEV (Deng, Galanis, & Graham, 2016) muchos de estos se han estudiado de forma

individual, como el caso del dímero D, en el registro del Vienna Cancer and Thrombosis Study, donde el dímero D elevado demostró tener un Hazzard Ratio de 1.8 para eventos tromboembolicos venosos en este grupo de pacientes. (Deng, Galanis, & Graham, 2016)

El score de riesgo de Khorana estratifica a los pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso, basado en los parámetros basales clínicos y bioquímicos como el conteo de plaquetas prequimioterapia, leucocitos, hemoglobina, sitio primario del cáncer, o índice de masa corporal. (Deng, Galanis, & Graham, 2016)

Este score de desarrollo basándose en 2701 pacientes, y se validó en una corte independiente de 1365 pacientes. Una vez validado y tras los resultados obtenidos del estudio CATS, se añadió el valor elevado de Dímero D y la selectina P a la escala como variables predictivas. (Deng, Galanis, & Graham, 2016).

De acuerdo con este score, en un estudio reciente con 252 pacientes, aquellos pacientes catalogados como de alto riesgo, la probabilidad de presentar un evento tromboembólico venoso fue de 13.1%, en comparación con los de riesgo intermedio y bajo que reportaron 5.4% de riesgo de eventos embólicos (Abdel-Razeq, y otros, 2018)

## **2.11. TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Una vez estratificado el riesgo de cada paciente, se debe aplicar trombopprofilaxis de acuerdo con el riesgo. En aquellos con bajo riesgo de ETEV se sugiere instaurar trombopprofilaxis mecánica, sin embargo, aquellos pacientes con cáncer catalogados como de alto riesgo de acuerdo al score utilizado se beneficiaran de trombopprofilaxis farmacológica, siempre que el beneficio supere el riesgo de sangrado. (Deng, Galanis, & Graham, 2016)

### **2.11.1. PACIENTES HOSPITALIZADOS CLINICOS**

La hospitalización incrementa sustancialmente el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (OR: 2,3), con cada hospitalización el riesgo incrementa un 4.1%, pero el riesgo vario ampliamente, siendo tan alto como del 12 al 18% en subgrupos específicos de riesgo (Khorana et al., 2009).

En múltiples estudios se ha demostrado el uso de la heparina de bajo peso molecular y el fondaparinux como tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo, con una reducción de riesgo absoluto del 2 al 10% en la incidencia de ETEV en un periodo de 3 meses. (Deng et al., 2016) Por lo que las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan que la mayoría de los pacientes oncológicos deben recibir tromboprofilaxis durante su hospitalización (Lyman et al., 2013).

Sin embargo, pese a la fuerte evidencia de los beneficios de la tromboprofilaxis en este grupo de pacientes, no se ha alcanzado la implementación de protocolos en más del 51% de los pacientes oncológicos hospitalizados (Deng et al., 2016). Y muchas de las barreras planteadas para la adecuada tromboprofilaxis son, la falta de un régimen óptimo de tromboprofilaxis, la falta de herramientas para individualizar el riesgo de sangrado y la falta de anticoagulantes en lugares donde no se dispone de nuevos anticoagulantes orales. (Deng et al., 2016).

### **2.11.2. PACIENTES HOSPITALIZADOS QUIRÚRGICOS**

En aquellos pacientes oncológicos que son sometidos a cirugía, los factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa que se consideraron fueron la edad (OR: 2,6), eventos tromboembólicos previos (OR: 6), estadios avanzados de cáncer (OR: 2,7), tiempo anestésico mayor a dos horas (OR: 4,5) y encamamiento postquirúrgico mayor a 3 días (OR: 4,4). Y el 40% de todos ellos presentan su evento tromboembólico a partir de los 21 días de la cirugía. (Khorana et., 2009)

La mayor parte de los estudios clínicos han comparado la heparina de bajo peso molecular con placebo en diferentes tipos de cirugía, y dentro de las más frecuentemente estudiadas están las ginecológicas, donde la HBPM demostró una reducción de riesgo relativo de 0.58 en eventos tromboembólicos, sin evidenciar sangrado significativo. (Deng, Galanis, & Graham, 2016) En cirugía abdominal mayor la HBPM y el fondaparinux evidenciaron una reducción de riesgo relativo de 0.29 en comparación con placebo. (Deng, Galanis, & Graham, 2016)

Y las recomendaciones de la sociedad americana de oncología clínica indican que todo paciente oncológico sometido a cirugía mayor debe recibir profilaxis antes de la cirugía y continuarla entre 7 y 10 días posteriores a la cirugía (Lyman, Khorana, &

Kuderer, 2013). La extensión de la tromboprofilaxis hasta 4 semanas posteriores a la cirugía debe considerarse en aquellos pacientes de alto riesgo.

### **2.11.3. PACIENTES AMBULATORIOS**

El estudio SAFE-ONCO logró demostrar que en tumores sólidos el uso de la tromboprofilaxis disminuyó el riesgo relativo de ETEV en un 64%, sin incremento en las tasas de sangrado significativo.

Las guías clínicas de la Sociedad Europea de Oncología Médica no recomiendan la tromboprofilaxis de rutina en los pacientes oncológicos ambulatorios, se debe considerar únicamente en pacientes seleccionados con alto riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa, y el riesgo debe ser evaluado y reclasificado periódicamente. (Lyman, Khorana, & Kuderer, 2013)

Actualmente la única recomendación en consenso en la tromboprofilaxis primaria de rutina, es en el mieloma múltiple, para los pacientes que reciben terapia basada en talidomida o lenalidomida (Deng, Galanis, & Graham, 2016). A este grupo se le recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular o dosis bajas de aspirina para prevenir ETEV. (Lyman, Khorana, & Kuderer, 2013)

Se conoce que hay un beneficio importante en la reducción de eventos tromboembólicos en pacientes que están recibiendo quimioterapia ambulatoria, cuando se utiliza tromboprofilaxis. Sin embargo, el número de pacientes que se necesitan para evitar un evento tromboembólico es muy alto y tampoco se mejora la sobrevivencia de esta población que utilizar tromboprofilaxis. Es por eso que es importante tener herramientas claras que permitan reconocer a los pacientes que tengan más riesgo de presentar un ETEV (Agnelli et al., 2012).

En los últimos años ha habido un gran número de estudios y de escalas que han tratado de determinar cuáles son las asociaciones más fuertes para disminuir la probabilidad de un ETEV. La única escala que hasta el momento ha logrado una validación interna y externa es la escala de Khorana (2009) tabla 2. Sin embargo, en los últimos años han surgido otras escalas que pueden contribuir a mejorar el proceso de

evaluación, como las escalas COMPASS, ONKOTEV, PROTECHT, Viena-CATS, entre otras. Algunas de estas presenta un panorama alentador como modelos de predicción adecuados para ETEV, lo que podría cuestionar en alguna medida la utilidad de la escal de Khorana como la única apta para su aplicación. Dos de estos dos nuevos modelos COMPASS y ONKOTEV, en sus parámetros solo cuentan con análisis de datos clínicos para hacer su evaluación, lo que puede facilitar en la toma de decisiones y que incluso puede mejorar la capacidad predictiva de Khorana, sin embargo estas escalas están aún pendientes de validación (Gerotziafas et al., 2017).

El estudio PROTECHT en cambio tiene una ventaja importante, el número de pacientes a tratar es considerablemente menor que khorana, el NNT fue de 15 pacientes catalogados de alto riesgo en el estudio PROTECHT y en cambio el NNT de la escala de Khorana es de 77 pacientes entre medioano y bajo riesgo (Khorana & Francis, 2018).

Otros marcadores podrían ayudar a mejorar la predicción de eventos trombóticos, es así que el dímero d, también ha sido incluido en estudios para su uso y ha tenido resultados alentadores. Actualmente también se han diseñado estudios específicos para cada tumor. La escala Trholy, para paciente con tumores sanguíneos tipo linfoma, y otra escala para tumores ginecológicos han mostrado resultados alentadores.

En el caso de la escala de Trholy el valor predictivo negativo alcanzó el 97% de resultados adcaudos mientras que el factor predictivo positivo alcanzó el 15 (Rupa-Matysek et al., 2018) . Resultados que motivan la creación de escalas específicas para cada tumor.

Estos datos han motivado aún más la realización de este estudio, debido a que no se cuentan con escalas específicas para pacientes con patologías oncológicas activas que se realizan quimioterapia ambulatoria, si bien contamos con la escala de Khorana para su estratificación, se ha visto que otros marcadores y otras escalas pueden contribuir a obtener mejores resultados e incluso especificar el riesgo para cada paciente dependiendo del tumor que se este estudiando.

El estudio espera contribuir con sus hallazgos, a la obtención de escalas más personalizadas.

## **2.12. RIESGO DE SANGRADO EN PACIENTE ONCOLÓGICOS**

Siempre que se valora el uso de tromboprofilaxis, se tiene que tener en cuenta el riesgo de sangrado que tienen los pacientes con patologías médicas agudas, con mayor razón si se trata de pacientes oncológicos, debido a que si bien el riesgo protrombótico aumentan en esta población, también aumenta el riesgo de sangrado (Jimenez-Fonseca et al., 2017). En el caso de los pacientes oncológicos que están hospitalizados por alguna causa aguda y que además tienen alto riesgo de presentar algún evento tromboembólico agudo, el uso de tromboprofilaxis esta avalada, especialmente con heparinas de bajo peso molecular que son el fármaco de elección en estos casos (Muñoz et al., 2011). El problema radica en no existen suficientes estudios ni escalas que permitan predecir el riesgo de sangrado en la población con cáncer.

De hecho, los datos del riesgo trombótico y riesgo de sangrado, han sido extraídos a partir de pacientes con enfermedades médicas en general, donde un pequeño grupo que oscilaba entre el 5 al 15 % de la población, estaba representada por pacientes oncológicos (Farge et al., 2013). Por lo tanto, si bien no tenemos escalas de estratificación que nos permita valorar el riesgo de sangrado, debemos considerar algunas condiciones dónde no se debe usar tromboprofilaxis o está contraindicada para todos los grupos poblacionales y son las siguientes (Pachón et al., n.d.):

### Contraindicaciones absolutas:

- Sangrado mayor activo
- Trombocitopenia  $< 20 \times 10^9/L$
- Sangrado en el sistema nervioso central reciente

### Contraindicaciones relativas:

- Alto riesgo de caídas
- Postquirúrgico reciente de Neurocirugía
- Anestesia raquídea o punciones lumbares al menos durante las primeras 12 horas

- Coagulopatía de base
- Trombocitopenia entre  $20 \times 10^9$  y  $50 \times 10^9/L$ .
- Disfunción plaquetaria grave

Las guías además recomiendan que en caso de que existan alguna de estas contraindicaciones, se debe optar por medidas mecánicas como tromboprofilaxis antitrombótica (Kearon et al., 2016).

Las células tumorales producen estímulos que permiten las interacciones entre células y plaquetas lo que conlleva a un mayor potencial de adhesión entre ambas células. En los pacientes con cáncer son pocos los parámetros de laboratorio que pueden ayudar a predecir que un paciente vaya a tener un evento trombótico, justamente esos indicadores son lo que quiere determinar este estudio. Se ha evaluado al recuento plaquetario como un factor predictivo de ETEV (Simanek et al., 2010). En ese estudio prospectivo que comenzó en 2003 y finalizó en 2008, se incluyeron 665 pacientes con tumores sólidos, 44 pacientes tuvieron una ETEV.

Al año de seguimiento 34.3 % de pacientes con recuento plaquetario elevado presentaron el evento, mientras que en el grupo sin elevación del recuento plaquetario por arriba del percentil 95, presencia de ETEV al año fue menor al 5.9%.

La conclusión del estudio fue que altos niveles de plaquetas en la sangre, es un factor de riesgo clínicamente importante independiente para presentar un ETEV.

El riesgo de sangrado mayor ha sido uno de los limitantes más grandes para la tromboprofilaxis en este grupo de pacientes, actualmente, pese a la inclusión de este grupo de pacientes oncológicos en los protocolos de tromboprofilaxis, la aplicación de estos no ha sido ampliamente aceptada y muchos estudios demuestran que menos del 50% de los hospitales han aplicado estos protocolos. (Streiff, Bjorn, & Bockenstend, 2014).

De acuerdo a los estudios de Khorana sobre tromboprofilaxis en la población en general, el riesgo de sangrado alcanza una proporción significativamente mayor en los pacientes oncológicos que en los pacientes no oncológicos, (17,7% vs 7%) tanto en

eventos de sangrado mayor como menor, sin embargo las tasas de sangrado variaban de acuerdo al tipo de cáncer (Khorana , Dalal , Lin, & Connolly, 2013), y a diferencia de los que tienen riesgo para ETEV, los que presentaron mas riesgo para sangrado fueron en cáncer de vejiga y el cáncer gástrico, además de otros factores como la fibrilación auricular, flutter y aquellos que reciben tratamiento con eritropoyetina o cetuximab (Khorana , Dalal , Lin, & Connolly, 2013).

## **CAPITULO III**

### **3. Metodología**

#### **3.1 Universo y muestra:**

El universo lo constituyeron todos los pacientes que desarrollaron ETEV de 2015 a 2018 con un estimado de 150 pacientes que se encontraban recibiendo quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín, y se tomó de grupo control pares análogos a los mismos sin ETEV.

#### **3.2 Muestreo:**

El muestreo de los casos se tomó de toda la población oncológica ambulatoria con quimioterapia que desarrolló ETEV y de grupo control se tomó de forma aleatoria a los pacientes que se encontraban en quimioterapia ambulatoria y no desarrollaron ETEV.

#### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

##### **3.3.1 Criterios de Inclusión**

Pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín con diagnóstico de cáncer que recibieron quimioterapia ambulatoria en el periodo de tiempo de 2015 a 2018.

Pacientes con diagnóstico de ETEV.

Pacientes mayores de 18 años y 80 años.

##### **3.3.2 Criterios de Exclusión:**

Pacientes con enfermedad tromboembólica venosa sin diagnóstico de cáncer.

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes con anticoagulación previa.

Pacientes sin datos de ecografía de miembros inferiores o angiotac pulmonar que confirmen los hallazgos de enfermedad tromboembólica venosa.

Pacientes con diagnóstico de ETEV durante su hospitalización.

Pacientes con trombosis venosa superficial.

### **3.4 Tipo de Estudio**

En este trabajo de investigación se buscó determinar si existe una asociación positiva entre anemia y trombocitosis con la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer. Se trata de un estudio observacional analítico de casos y controles retrospectivo ya que partiendo del efecto (TVP) se estudió sus antecedentes (anemia y trombocitosis) en pacientes con cáncer. (Kelsey et al, 1987).

### **3.5 Procedimientos de recolección de la información**

Se realizó una revisión de las historias clínicas y exámenes de laboratorio del sistema AS400, de los pacientes en tratamiento con quimioterapia ambulatoria del hospital de Carlos Andrade Marín entre el período de tiempo 2015 a 2018.

### **3.6 Plan de Análisis de Datos**

Una vez recopilados los datos del sistema informático AS400 del Hospital Carlos Andrade Marín los datos se procedió a realizar una base de datos en Microsoft Excel, la cual fue analizada con el paquete estadístico SPSS 24, se realizó el cálculo de estadística descriptiva y su representación mediante tablas y gráficos, en las variables tipo cualitativos se realizó un análisis de proporciones, frecuencias y porcentajes, se determinó adicionalmente las asociaciones de Odds Ratio de la anemia y la trombocitosis como factores de riesgo para la ETEV.

Para aquellas medidas cuantitativas se realizó cálculo de medidas de tendencia central y en la estadística inferencial se realizaron cruces de las variables estudiadas y se aplicó la prueba estadística chi cuadrado, y prueba t, con su respectivo valor p, con sus intervalos de confianza al 95% y 5% de error.

## CAPÍTULO IV

### 4 RESULTADOS

#### 4.1 Caracterización demográfica

##### 4.1.1 Características generales de los grupos.

A partir de la muestra obtenida de la base de datos del sistema AS400 se identificó que, de los 300 pacientes, tanto los 150 del grupo control de pacientes oncológicos, como los 150 del grupo de los pacientes oncológicos que presentaron eventos tromboembólicos; compartieron características similares en los grupos la edad en ambos tuvo un promedio de 65 años, con una diferencia mínima entre hombres y mujeres (47% vs 52%). El tipo de cáncer más frecuente en el grupo con enfermedad tromboembólica venosa fue el gastrointestinal y el ginecológico; al igual que en el grupo control (Tabla 1).

Respecto a las comorbilidades ambos grupos tuvieron un mayor porcentaje de Hipertensión Arterial que las demás y evidenciando una muestra homogénea comparable de características similares. Y finalmente la anemia y la trombocitopenia mostraron una diferencia significativa en el grupo de pacientes oncológicos con enfermedad tromboembólica venosa, respecto a los pacientes sin ella.

**Tabla 1.** Características de los pacientes (n = 300)

Característica	Nro. de pacientes	Porcentaje %
Edad		
Mayor de 60 años	104	34,67
Menor de 60 años	196	65,33
Sexo		
Masculino	142	47,33
Femenino	158	52,67
Tipo de Cáncer		
Gastrointestinal	45	15
Endocrino	54	18
Ginecológico	71	23,67
Hematológico	56	18,67

Respiratorio	18	6
Otros	56	18,67
<b>Comorbilidades</b>		
HTA	108	36
DMII	52	17,33
Hipotiroidismo	66	22
ERCT	27	9
Anemia	132	44
Trombocitosis	34	11,3

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM

**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

Respecto a la edad, el promedio en general fue de 65 años +/- 13, de acuerdo a las medidas de tendencia central (Tabla 2) las cuales fueron diferentes entre sí, con una  $p < 0.001$ , tomando en cuenta que el grupo poblacional estudiado fue en su gran mayoría conformado por adultos mayores (65%) (Figura 1), de los cuales el 47.33% fue de sexo masculino mientras que las mujeres representaron el 52.7% (Figura 2), sin existir una diferencia significativa en la distribución de género ( $p > 0.1$ ).

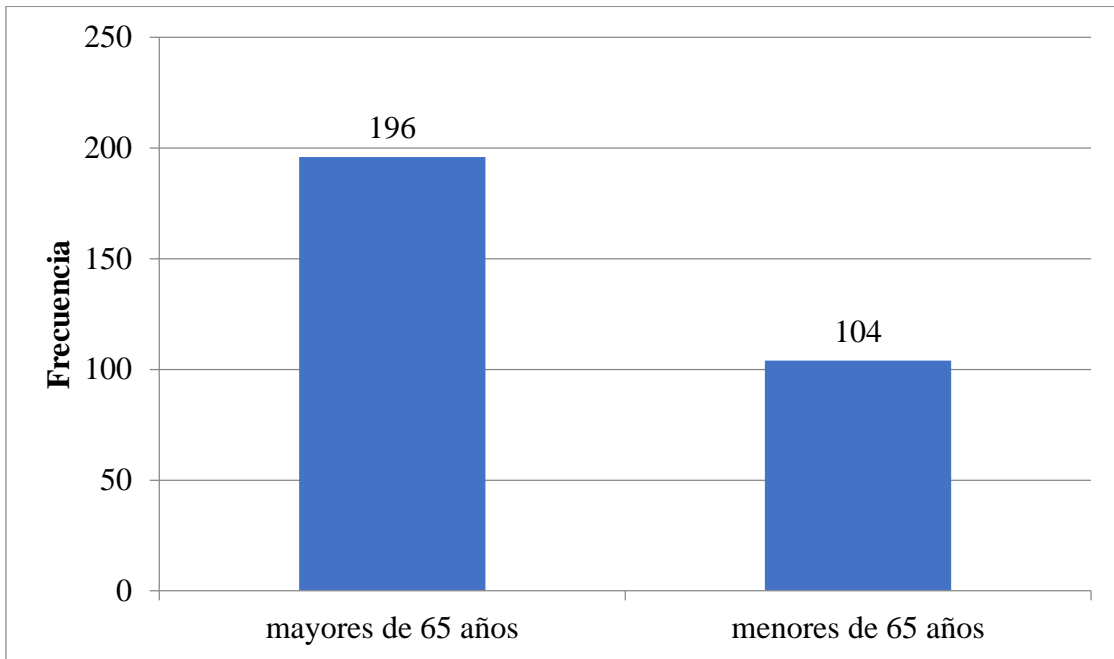
**Tabla 2.** Edad de toda la población (n = 300)

Variables	Media	Moda	Mediana	Desviación estándar (DS)	Valor p
Años	65	58	66	13	0.000

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

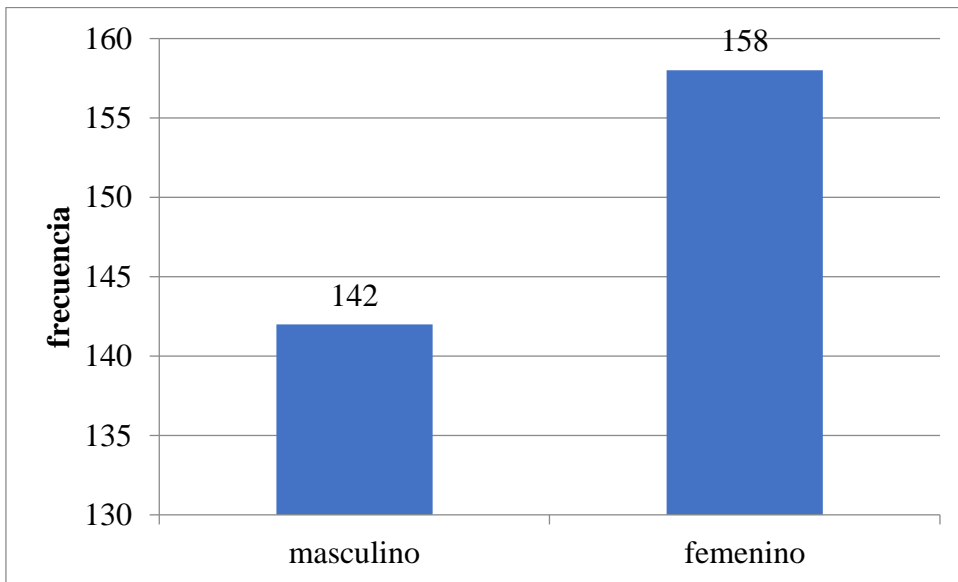
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 1.** Edad de todos los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con el rango.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 2.** Género (n = 300).

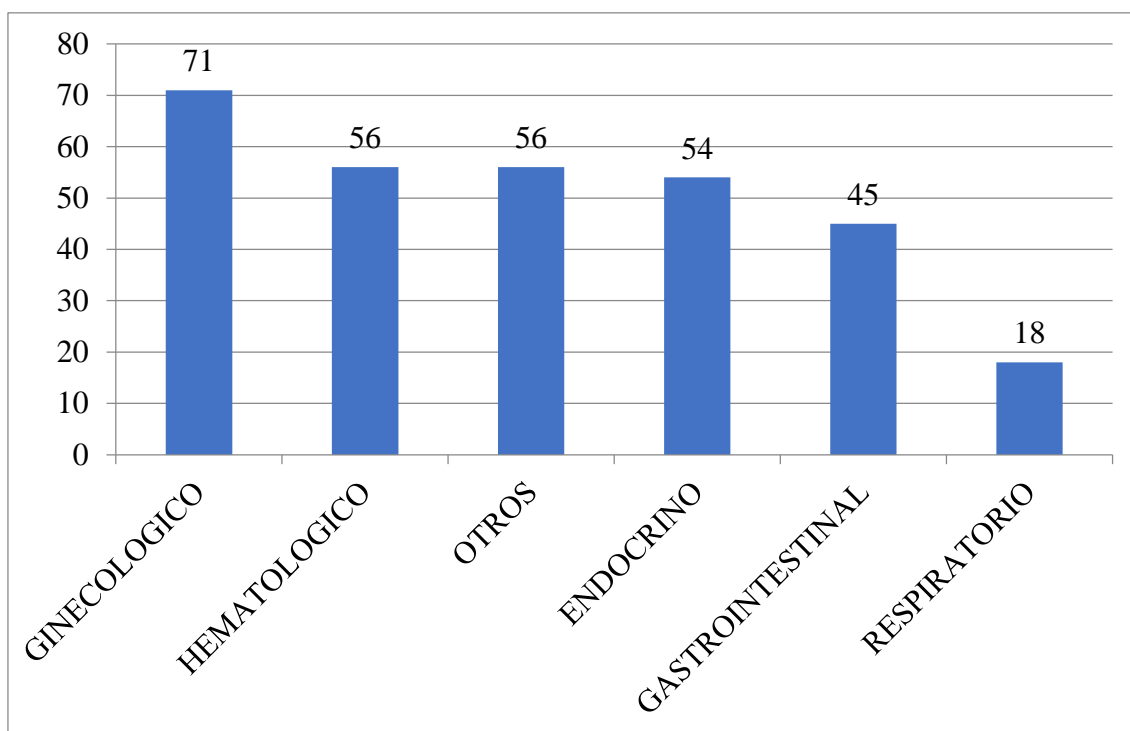


**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

### **Caracterización clínica de los pacientes**

Además de la edad y género se identificó entre los tipos de cáncer (figura 3), al cáncer ginecológico como el más frecuente de la población (23,67%), mientras que el menos usual fue el de tipo respiratorio (6%); evidenciando una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) entre los tipos de cáncer. Asimismo la anemia fue otra de las variables descritas para la población en general, donde el 44% de los pacientes presentó anemia, sin diferencia estadística sobre quienes no la padecieron ( $p = 0.043$ ); ya que fue independientemente de la enfermedad tromboembólica venosa. (Fig. 4). Dentro de quienes presentaron anemia se los clasificó de acuerdo al valor de hemoglobina, como lo establece la sociedad americana de oncología clínica en los pacientes con cáncer (Fig. 5) evidenciando que, de quienes sí la padecían la mayoría era moderada (11.33%); ya que la gran mayoría no presentó anemia (79%). Y esta distribución si fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) de acuerdo a la prueba de chi cuadrado.

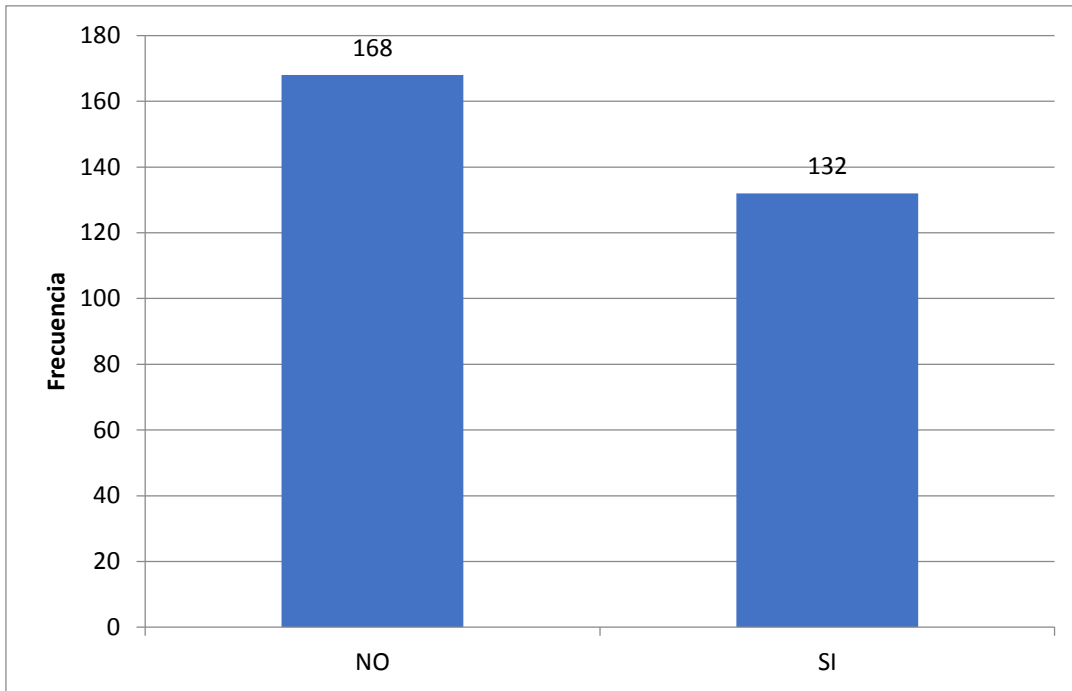
**Figura 3.** Tipos de cáncer en la población de estudio.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

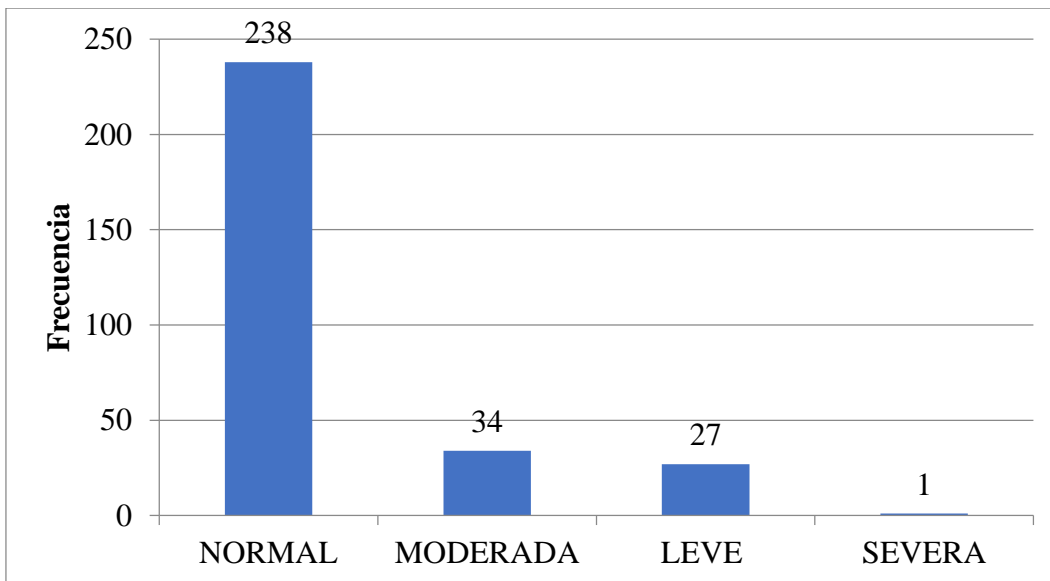
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 4.** Distribución de la anemia. (n= 300)



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 5.** Distribución de la población de acuerdo con el valor de hemoglobina

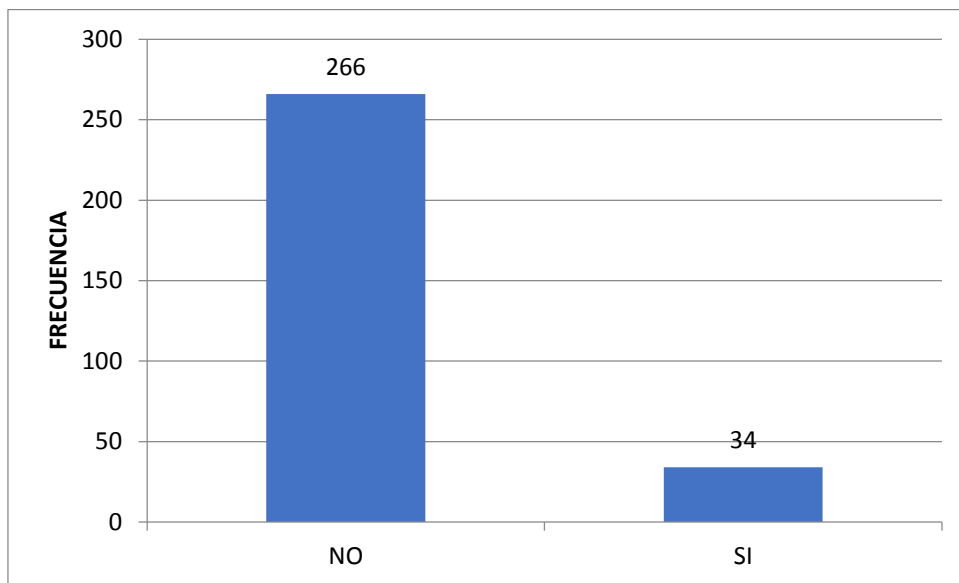


**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

Finalmente la Trombocitosis como variable independiente de la etiología se presentó en un bajo porcentaje de la población general (11.33%) (Figura 6), independientemente de la etiología, siendo esta distribución estadísticamente significativa  $p < 0.001$ , y por otro lado, de acuerdo al valor de las plaquetas también se encontró pacientes con niveles bajos de las mismas 12.7% (Figura 7), y solo un 5% presentó trombocitosis, con una

distribución estadísticamente significativa  $p < 0.001$ . En relación a las comorbilidades descritas en toda la población la hipertensión arterial (Figura 8) fue la más frecuente con un 36%, seguida de la diabetes mellitus tipo 2 con un 17% (Figura 9). En tanto que ni el 10% de la población presentó Enfermedad Renal Crónica o Hipotiroidismo (Figuras 10 y 11), y cada una de ellas con una distribución estadísticamente significativa  $p < 0.001$  para cada comorbilidad considerada como variable individual.

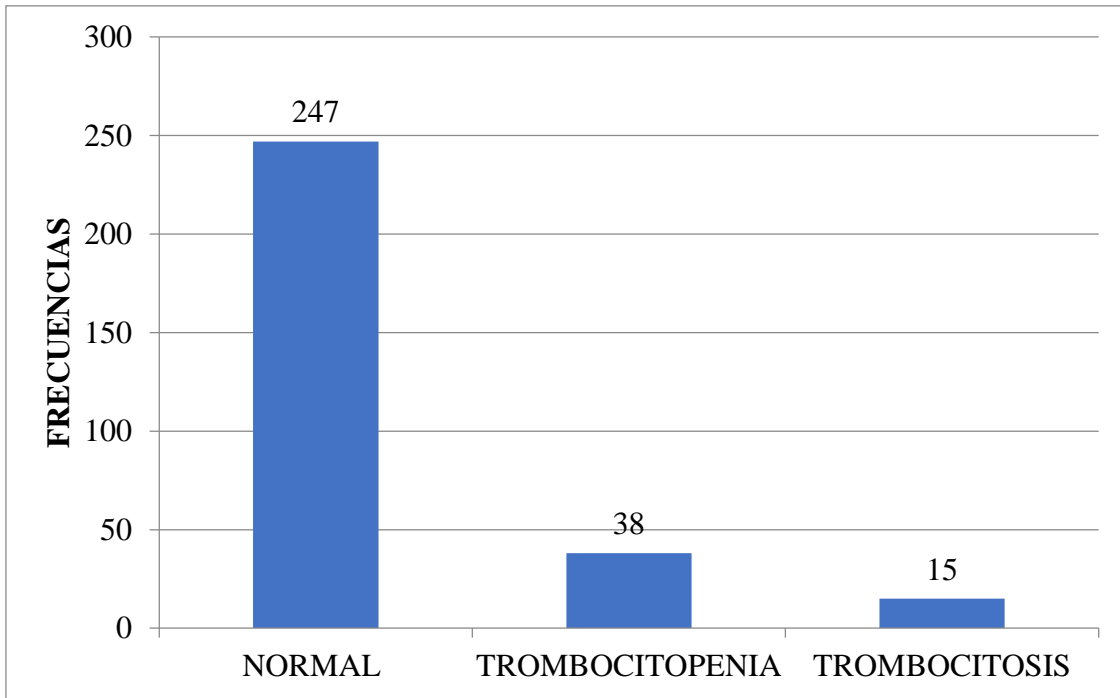
**Figura 6.** Trombocitosis en la población general.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM

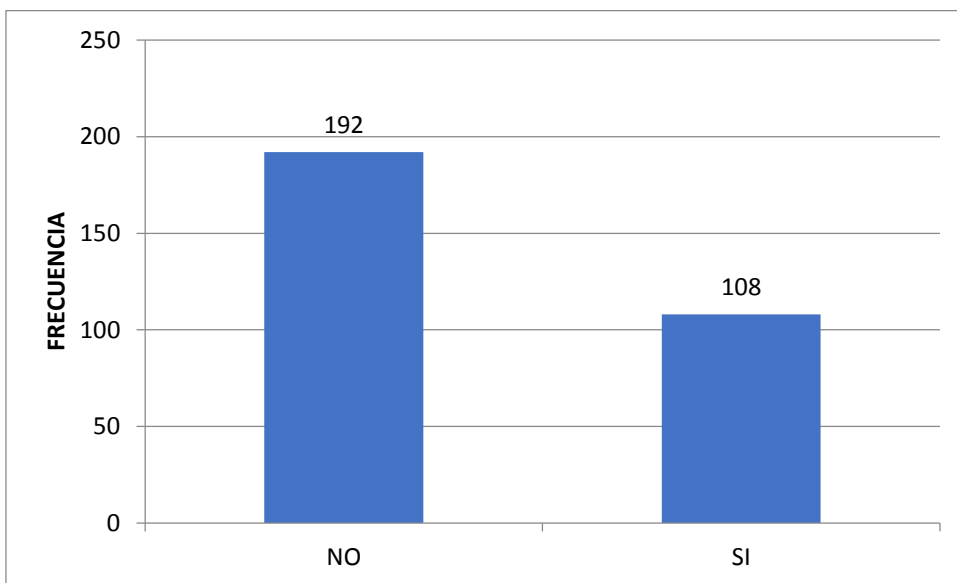
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 7.** Clasificación de la población de acuerdo al valor de plaquetas.



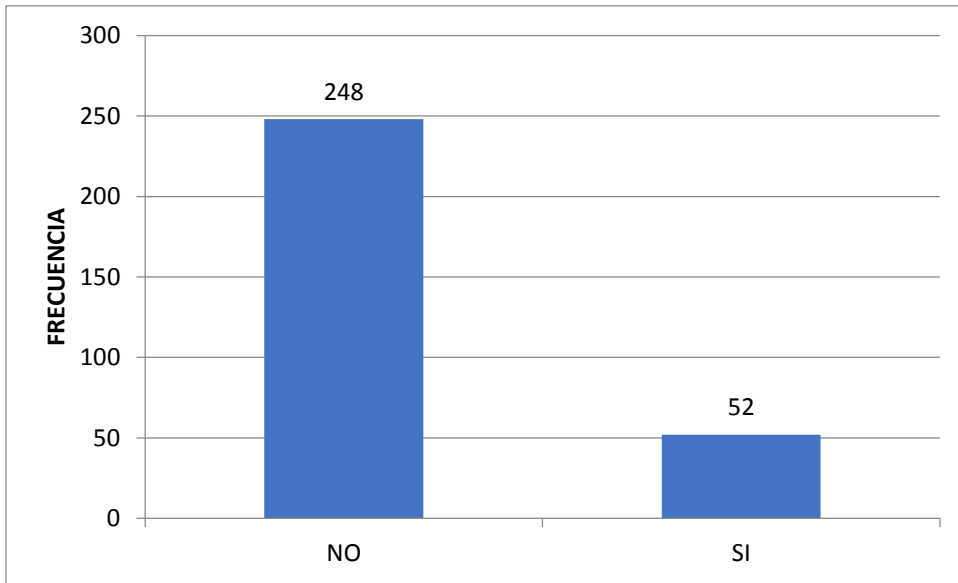
**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 8.** Número de pacientes con Hipertensión arterial



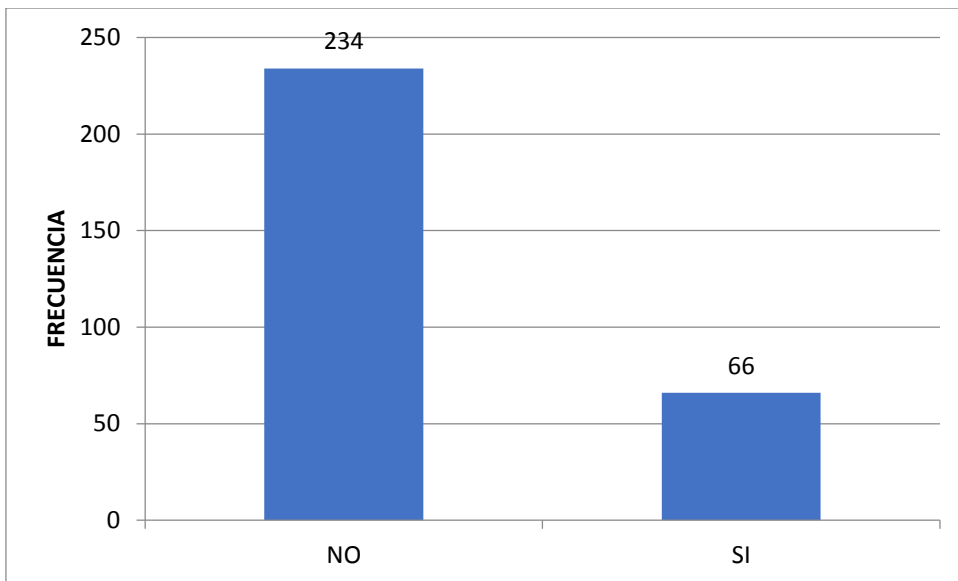
**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 9.** Número de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II



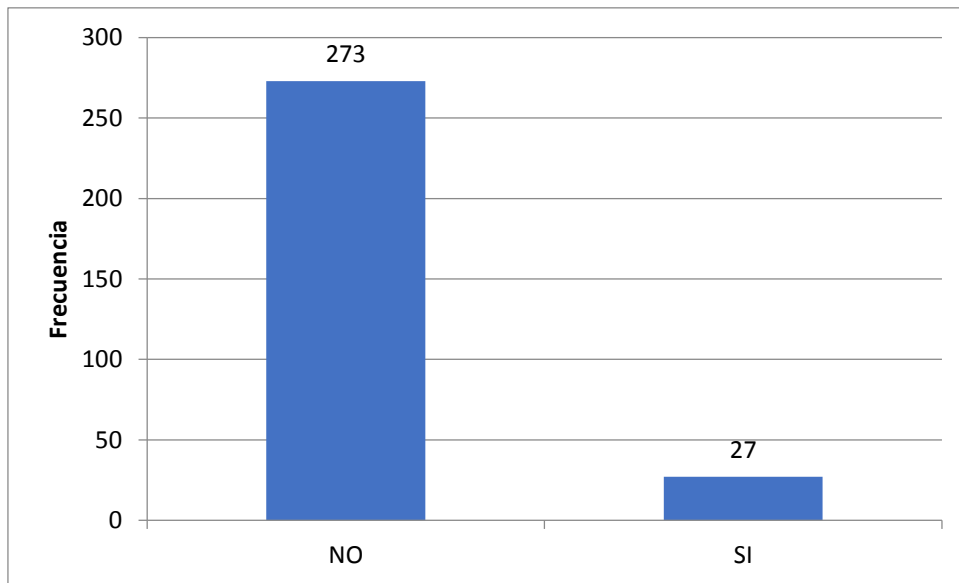
**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 10.** Número de pacientes con Hipotiroidismo



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

**Figura 11.** Número de pacientes con Enfermedad Renal Crónica

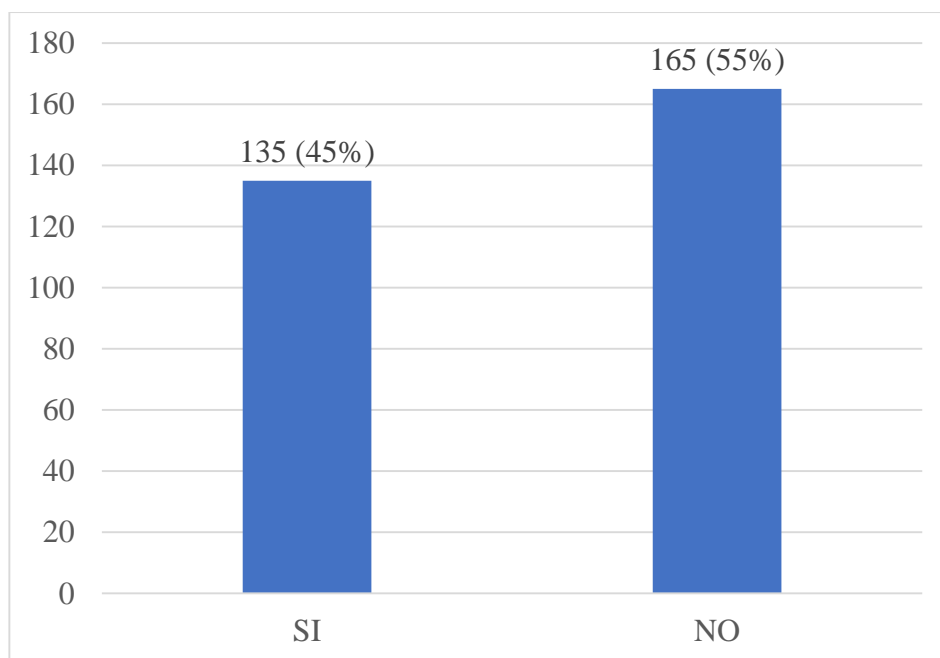


**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M. y Huilca, V. (2019)

La mitad de pacientes estudiados (150) tenían ETEV y de estos la trombosis venosa profunda (TVP) se presentó en el 45% de los casos (figura 12), mientras que en el caso de la TEP el 89.33% de los pacientes no presentaron esta enfermedad asociada a neoplasia (figura 13).

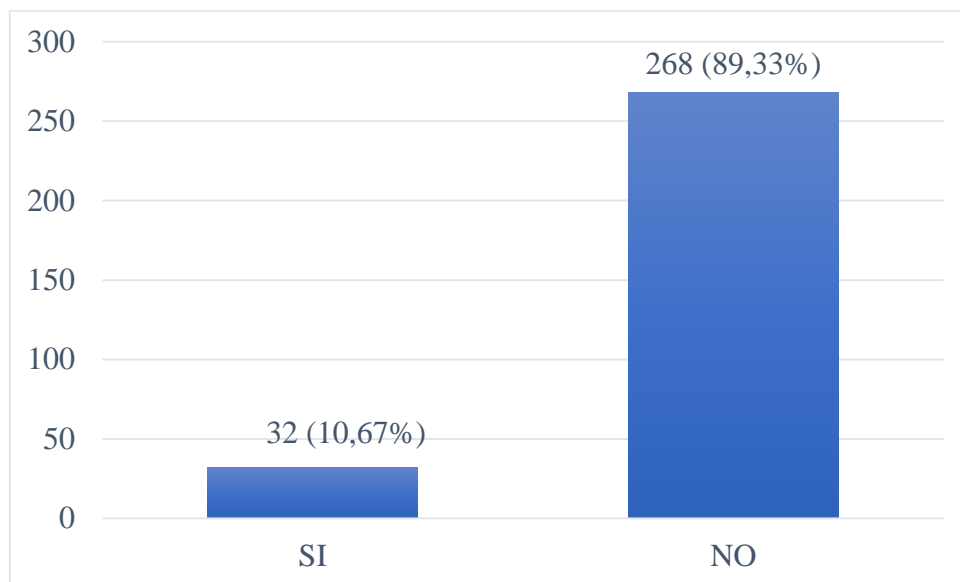
**Figura 12.** Trombosis Venosa profunda (TVP) en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019)

**Figura 13.** Tromboembolia Pulmonar (TEP) en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019)

Referente a la edad promedio de los pacientes que tuvieron y no tuvieron ETEV, no se encontró que esta diferencia fuera estadísticamente significativa  $p = 0.946$  (tabla 3). Se analizó también la edad agrupada entre menores y mayores de 60 años, no fue hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación con mayor riesgo de presentar ETEV, tampoco se encontró mayor riesgo de presentar ETEV según el género,  $p = 0.488$ , por el contrario, se evidencia como factor protector a la edad  $<$  de 60 años OR 0.9 y al sexo masculino OR 0.9, con IC de 95% (tabla 4).

En cuanto a las comorbilidades que presentaron mayor riesgo de desarrollar una ETEV se encontró que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 presentaron casi dos veces más riesgo, mientras que la enfermedad renal crónica terminal 1.5 veces más riesgo (tabla 5)

**Tabla 3.** Edad de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	n	ETE V				Valor p
		Si		No		
		Media	DS	Media	DS	
Edad años	300	65.23	13.04	65.13	12.7	0.946

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019)

**Tabla 4.** Grupos de edad y género de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables		ETE V				Valor p	OR	IC 95%
		Si		No				
		n	%	N	%			
<b>Grupos edad</b>	< 60 años	51	34,0%	53	35,3%	0.808	0.943	0.586-1.517
	> 60 años	99	66,0%	97	64,7%			
<b>Género</b>	Masculino	68	45,3%	74	49,3%	0.488	0.852	0.541-1.341
	Femenino	82	54,7%	76	50,7%			

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 5.** Comorbilidades de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	ETEV					Valor p	OR	IC 95%
	Si		No					
	n	%	n	%				
<b>HTA</b>	Si	65	43,3%	43	28,7%	0.008	1.903	1.179- 3.072
	No	85	56,7%	107	71,3%			
<b>DMT2</b>	Si	32	21,3%	20	13,3%	0.067	1.763	0.956- 3.250
	No	118	78,7%	130	86,7%			
<b>Hipotiroidismo</b>	Si	32	21,3%	34	22,7%	0.78	0.925	0.536- 1.598
	No	118	78,7%	116	77,3%			
<b>ERCT</b>	Si	16	10,7%	11	7,3%	0.313	1.509	0.676- 3.370
	No	134	89,3%	139	92,7%			

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

Se comparó la presencia de ETEV con los factores de riesgo anemia y trombocitosis, se apreció que padecer de anemia mientras se tiene patología oncológica incrementa el riesgo de ETEV 2.86 veces, con una p 0.001, mientras la trombocitosis se asocia a 3.72 veces más riesgo de ETEV, valor p 0.001. IC del 95% (tabla 6). Analizando la presencia de anemia asociada a paciente oncológico se aprecia que el riesgo de ETEV se incrementa mientras más grave es la anemia con valor p 0.002, pero no se encontró diferencias significativas entre anemia leve y moderada para ETEV (tabla 7). En cuanto a la trombocitosis, aproximadamente 9 de cada 10 pacientes que tuvieron trombocitosis presentaron ETEV, esta diferencia fue estadísticamente significativa con una p 0.012. (tabla 8). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tipos de cáncer y el riesgo de desarrollar una ETEV valor p > 0,005 (tabla 9).

**Tabla 6.** Anemia y trombocitosis de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	ETEV				Valor p	OR	IC 95%	
	Si		No					
	n	%	n	%				
Anemia	Si	85	56,7%	47	31,3%	0.001	2.866	1.787-
	No	65	43,3%	103	68,7%			4.597
Trombocitosis	Si	26	17,3%	8	5,3%	0.001	3.722	1.626-
	No	124	82,7%	142	94,7%			8.520

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 7.** Clasificación de anemia según OMS en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	ETEV				Valor p
	Si		No		
	n	%	n	%	
<b>Anemia Leve</b>	18	12,0%	9	6,0%	0.002
<b>Anemia Moderada</b>	25	16,7%	9	6,0%	
<b>Anemia Severa</b>	1	0,7%	0	0,0%	

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 8.** Clasificación de plaquetas en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	ETEV	Valor
-----------	------	-------

		Si		No		p
		N	%	n	%	
	<b>Normal</b>	117	47,36%	130	56,64%	
<b>Plaquetas</b>	<b>Trombocitopenia</b>	20	66,67%	18	33,33%	0.012
	<b>Trombocitosis</b>	13	86,67%	2	13,33%	

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 9.** Tipos de cáncer en los pacientes sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

		ETE V				Valor p
Variables		Si		No		
		N	%	n	%	
	<b>Gastrointestinal</b>	23	51,11%	22	48,89%	
	<b>Endócrino</b>	27	50,0%	27	50,0%	
<b>Tipos</b>	<b>Hematológico</b>	26	%	30	20,0%	
<b>de</b>	<b>Ginecológico</b>	38	25,3%	33	22,0%	0.981
<b>Cáncer</b>	<b>Respiratorio</b>	9	6,0%	9	6,0%	
	<b>Otros</b>	27	18,0%	29	19,3%	

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

Del total de la población estudiada con ETEV el 90% presento una TVP, mientras que el 21% de la población presento una TEP (tabla 10). Se realizo una comparación del promedio de los valores de hemoglobina, plaquetas y creatinina, clasificando a los pacientes que desarrollaron o no ETEV, encontrándose que la hemoglobina fue la única en la cual hubo en promedios una diferencia estadísticamente significativa p 0,001 (tabla 11). Comprando 3 variables a la vez, se puede observar que la presencia de anemia en pacientes de género masculino o femenino se comporta como

un factor de riesgo con valores estadísticamente significativos, únicamente la trombocitosis en género masculino no es un factor de riesgo para ETEV, donde el valor p calculado fue de p 0.086 (tabla 12).

Cuando se comparo el género y las comorbilidades como factor de riesgo para ETEV, la única variable que fue significativa fue la hipertensión arterial con una  $p < 0.005$ , las otras comorbilidades aumentaron el riesgo de ETEV, pero sin una significancia estadística (tabla 13).

**Tabla 10.** TVP y TEP en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	ETE V				Valor p	OR	IC 95%	
	Si		No					
	n	%	n	%				
TVP	Si	135	90,0%	0	0,0%	0.001	11	6.790-
	No	15	10,0%	150	100,0%			17.821
TEP	Si	32	21,3%	0	0,0%	0.001	2.271	1.984-
	No	118	78,7%	150	100,0%			2.599

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 11.** Comparación de medias de Hemoglobina, plaquetas y creatinina en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria (n=150) estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables	ETE V	Media	Desviación estándar	Valor p
Hemoglobina	Si	12,579	27,673	0.001
	No	14,110	22,916	
Plaquetas	Si	266,80	130,091	0.286
	No	252,79	94,258	
Creatinina	Si	11,108	,73760	0.346
	No	10,425	,49011	

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 12.** Análisis de las variables anemia, trombocitosis comprado con género en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

Variables			ETEVE				Valor p
			SI		NO		
			n	%	n	%	
Masculino	Anemia	Si	33	49%	21	28.40%	0.001
		No	35	51%	53	71.60%	
	Trombocitosis	Si	8	12%	3	4.10%	0.086
		No	60	88%	71	95.90%	
Femenino	Anemia	Si	52	63%	26	34.20%	0.001
		No	30	37%	50	65.80%	
	Trombocitosis	Si	18	22%	5	6.60%	0.001
		No	64	78%	71	93.40%	

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019).

**Tabla 13.** Comorbilidades y género en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria estratificados por ETEV, en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.

			ETEVE			
			SI		NO	
			n	%	n	%
	<b>Hipertensión arterial</b> □	SI	34	50,0%	20	27,0%
		NO	34	50,0%	54	73,0%
MASCULINO	<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	SI	18	26,5%	11	14,9%
		NO	50	73,5%	63	85,1%
	<b>Hipotiroidismo</b>	SI	6	8,8%	10	13,5%
		NO	62	91,2%	64	86,5%

FEMENINO	ERCT	SI	8	11,8%	5	6,8%
		NO	60	88,2%	69	93,2%
	Hipertensión arterial	SI	31	37,8%	23	30,3%
		NO	51	62,2%	53	69,7%
	Diabetes mellitus tipo 2	SI	14	17,1%	9	11,8%
		NO	68	82,9%	67	88,2%
	Hipotiroidismo	SI	26	31,7%	24	31,6%
		NO	56	68,3%	52	68,4%
	ERCT	SI	8	9,8%	6	7,9%
		NO	74	90,2%	70	92,1%

**\*p 0.005**

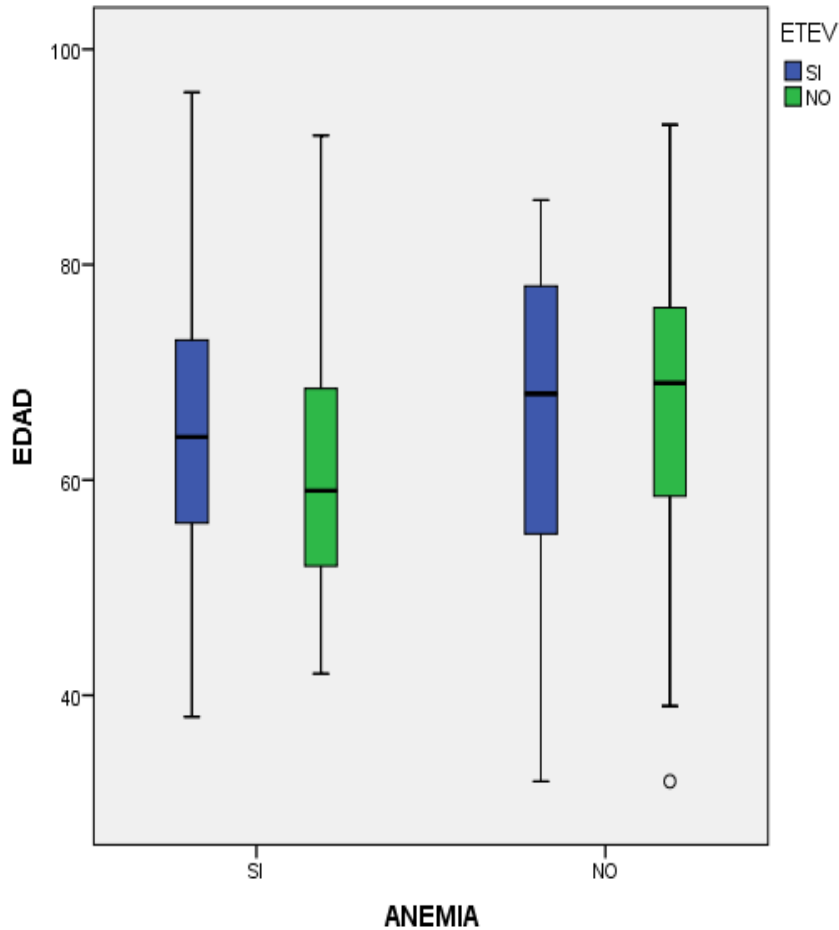
**OR 2.700 IC 95 % (1.342-5.434)**

**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.

**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019)

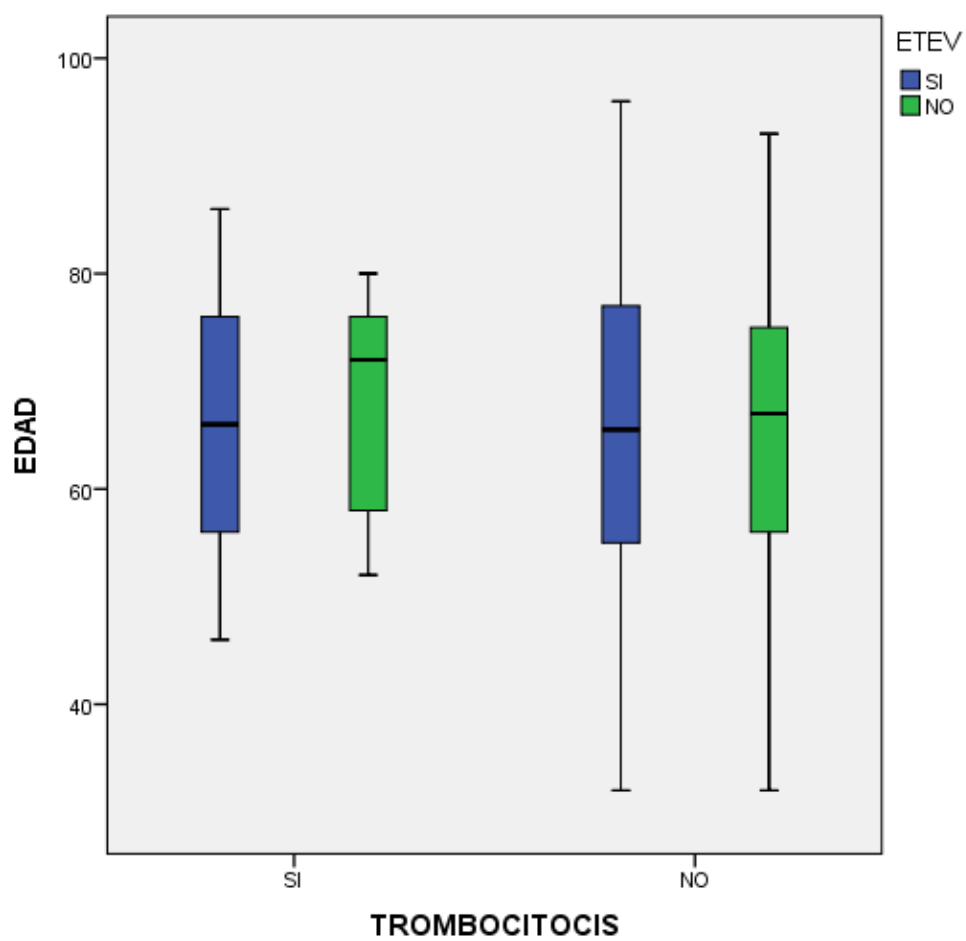
Analizando la media de edad, distribuidas por la presencia de anemia o no, se observa que no hay diferencia significativa en pacientes que presentan ETEV vs los pacientes que no la presentan, valor p 0.467 (Figura 14). Con relación a la edad y la presencia de trombocitosis, no existe diferencia significativa en promedios de edad en pacientes con ETEV comparándolos con la ausencia de enfermedad tromboembólica venosa, valor p 0.768. (Figura 15). Se corrobora la hipótesis de trombocitosis como factor de riesgo de ETEV, se identifica que la media de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa fue mayor que los pacientes que no presentaron esta patología, valor p 0.001.

**Figura 14.** Recorrido intercuatrílico de edad, asociado a anemia y estratificados por ETEV en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019)

**Figura 15.** Recorrido intercuatrílico de edad, asociado a trombocitosis y estratificados por ETEV en los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero de 2013 a diciembre del 2018.



**Fuente:** Historias clínicas AS 400 HCAM.  
**Elaborado por:** Baño, M., Huilca, V. (2019)

## CAPITULO V

### 5 DISCUSIÓN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEVE) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), múltiples factores tienen relación con estas patologías según la triada de Virchow, y en el caso de pacientes oncológicos el estado de hipercoagulabilidad adquirido, secundario a múltiples factores moleculares y endocrinos lleva a la presentación frecuente de ETEVE. En este estudio se corroboró la alta prevalencia de ETEVE en pacientes oncológicos, donde la TVP fue la forma de presentación más habitual con el 90% de los casos, mientras que la TEP se presentó únicamente en el 20% de los casos, estos resultados se acercan a otros estudiados presentados (Eltling et al., 2014), donde la TVP se manifiesta en más del 80% de los pacientes analizados con ETEVE. La edad fue otro factor importante en nuestro estudio, puesto que la mayoría de la población fueron adultos mayores, es decir la edad fue directamente proporcional a los eventos embólicos venosos, hecho que concuerda con las series internacionales (Gussoni et al., 2013) puesto que también es más frecuente en el mismo grupo las patologías oncológicas, el encamamiento y la movilidad disminuida, es decir, factores que inciden directamente en el riesgo tromboembólico. Estos datos coinciden con el estudio en Tromsø, Noruega (2018), donde un factor que aumentó el riesgo de presentar una ETEVE fue la edad, Worcester (2010). Estos datos enfatizan la importancia de prevenir la ETEVE en pacientes oncológicos adultos mayores, y sobre todo de TVP que es su principal forma de presentación en este grupo, que consecuentemente, puede llevar a desarrollar una EP con una mortalidad mucho más elevada. Por tanto, la malignidad activa y la ETEVE están estrechamente relacionadas, siendo el cáncer el causante de casi 1 de cada 5 casos de ETEVE (Rogers et al., 2012)

Y aunque no está claramente descrito, no existe una asociación directa entre la ETEVE y el género en los pacientes oncológicos, pues más allá de la relevancia del género, lo importante es el tipo de cáncer que se atribuye a los órganos reproductivos propios de cada grupo (Abdel-Razeq, y otros, 2018). Hecho que nuevamente concuerda

con los hallazgos de nuestro estudio, pues no hubo una diferencia significativa entre la distribución de cáncer y ETEV entre hombres y mujeres.

Con respecto a las comorbilidades, en varios estudios (Chamberlain et al., 2018) (Ageno et al., 2018), se encontró que las comorbilidades se asocian a un mayor riesgo de presentar un primer episodio de ETEV, la hipertensión arterial como la diabetes mellitus, aumentaron el riesgo en casi 1.5 veces de presentar un ETEV. Estos datos coinciden con los resultados de este estudio, donde se encontró que la hipertensión arterial fue un factor de riesgo que se relacionó significativamente con un mayor riesgo de presentar un ETEV, la diabetes mellitus tuvo también una relación directa de presentar una ETEV, sin embargo, no hubo una diferencia significativa. Se desconoce si el tratamiento y control de estas patologías puede reducir el riesgo de presentar una ETEV, sin embargo, el hecho de presentarlas aumenta el riesgo de desarrollar una ETEV lo que nos llevaría a considerar a estos pacientes en protocolos de prevención de enfermedades tromboembólicas.

Los resultados relacionados con la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) de este estudio indican que el riesgo de presentar un ETEV aumenta 1.5 veces en pacientes con problemas renales crónicos, concuerda con el estudio LITE de 19,071 pacientes de donde se demostró un riesgo relativo de TEV de 1.7 (IC 95% 1.2-2.5) para pacientes con enfermedad renal crónica. Los pacientes en estadio avanzado son los que más riesgo de presentar una ETEV tienen (Ocak et al., 2014), en el caso de este estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre enfermedad renal crónica y el aumento en el riesgo de presentar una ETEV, posiblemente se debió a que no se agruparon a los pacientes según la gravedad de su ERC.

En este estudio se hizo la agrupación de las comorbilidades más prevalentes por lo que no se identificaron comorbilidades como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide como factores de riesgo (Rogers et al., 2012), (G. Ocak et al., 2013), las patologías poco prevalentes se agruparon como “otras comorbilidades”, por lo que se desconoce si estos pacientes presentaron un ETEV relacionado con estas patologías.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue la clasificación tan amplia de las patologías oncológicas, puesto que en los grupos no se detalló con exactitud el origen primario del cáncer en cada uno de nuestros pacientes. Hecho que se evidenció en la distribución no significativa de los grupos de acuerdo al tipo de cáncer, en donde la mayoría fue de tipo ginecológico (25,3%). Los tumores endocrinos (18%),

hematológicos(17.3%) e intestinales (15%) mostraron una incidencia menor en nuestra población que las series reportadas en los últimos años (Scheres et al., 2018) que describen a los tumores digestivos como los de más alto riesgo en las escalas de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa, sobre todo cáncer gástrico y cáncer de páncreas.

Con relación a la trombocitosis, en el estudio denominado marcadores biomoleculares en tromboembolia asociada al cáncer (Khorana et al., 2015), se habla de la trombocitosis como factor de riesgo para una ETEV, en el estudio denominado Awareness of Neutropenia in Chemotherapy, también se observó una asociación directa entre la trombocitosis y el incremento de ETEV en 3304 pacientes ambulatorios que recibían quimioterapia, de igual manera el CATS (Viena Cancer and Trombosis Study) con un seguimiento de un año, también calculo el riesgo de 3.4 veces mayor de ETEV en pacientes con trombocitosis, todos estos datos están en relación con los hallazgos encontrados en el presente estudio, donde la trombocitosis se asoció a 3.72 veces más riesgo de presentar una ETEV. Si bien la trombocitosis es un estado paraneoplásico consecuencia de las células oncológicas y que no tienen un tratamiento específico, este biomarcador de laboratorio nos permite clasificar a los pacientes oncológicos ambulatorios como de alto riesgo, para que una vez identificados reciban una adecuada tromboprolifaxis, con el fin prevenir futuros eventos tromboembólicos.

En relación a la anemia como factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa, tal como lo describen grandes metanálisis (Bryer et al., 2018) que reportan un OR de 2.09 (IC 95% 1.21-3.61), sobre todo en asociación al uso de eritropoyetina; en nuestro estudio se demostró con un OR de 2.86 (IC 95% 1.787-4.597) un mayor riesgo para ETEV en aquellos pacientes oncológicos con anemia, y que además, mientras más severa fue su anemia, de acuerdo a la clasificación de la OMS, mayor fue la probabilidad de presentar un evento embólico venoso.

Con todos los datos contrastados se aprecia que los factores de riesgo para ETEV fueron la edad mayor a 65 años, género masculino, comorbilidades como la HTA, diabetes mellitus tipo 2 y ERCT, además se corroboró la hipótesis relacionada con anemia y trombocitosis que incrementan el riesgo de ETEV.

## CAPITULO VI

### 6 CONCLUSIONES

1. La presencia de anemia y trombocitosis se asoció a Enfermedad Tromboembólica venosa (ETEVE) en los pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia de forma ambulatoria en el Hospital Carlos Andrade Marín, periodo enero de 2013 a diciembre de 2018, la anemia se asocia a 2.86 veces más de riesgo para ETEVE, mientras que la trombocitosis se asocia a 3.72 veces más riesgo de ETEVE.
2. Los tipos de cáncer más frecuentes asociados a ETEVE en los pacientes oncológicos recibiendo quimioterapia ambulatoria fueron: ginecológico y el endocrinológico.
3. Casi la mitad de los pacientes evaluados presentaron anemia, mientras que la trombocitosis se presentó en 1 de cada 10 pacientes evaluados. La anemia fue mucho más prevalente que la trombocitosis y con casi el mismo riesgo de presentar una ETEVE.
4. La ETEVE se presentó con mayor frecuencia en las mujeres. Los pacientes mayores de 65 años también presentaron un riesgo aumentado, en ambos casos hubo una diferencia significativa.
5. En el caso de las comorbilidades todas excepto el hipotiroidismo, aumentaron el riesgo de presentar una ETEVE, sin embargo, únicamente la hipertensión arterial aumentó el riesgo de forma significativa.
6. Tanto la anemia como la trombocitosis aumentaron el riesgo de presentar un evento tromboembólico venoso, las dos tuvieron un riesgo casi tres veces mayor con respecto a los que no tuvieron anemia o trombocitosis, los resultados fueron estadísticamente significativos.

## CAPITULO VII

### 7. RECOMENDACIONES

1. Al existir una relación entre anemia y trombocitosis y ETEV, se recomienda tomar en cuenta estos factores para el uso de protocolos de tromboprofilaxis.
2. Se recomienda que el HCAM, al ser un hospital de especialidades debería ser pionero en la implementación de protocolos de tromboprofilaxis en pacientes oncológicos ambulatorios debido al riesgo incrementado de ETEV, se debe individualizar a los pacientes para el uso adecuado fármacos antitrombóticos y medidas mecánicas.
3. Considerando que en este estudio hay más de 44% de pacientes con anemia se debe considerar el tratamiento de esta patología de manera oportuna y por un especialista hematólogo.
4. Se debe considerar que la ETEV fue más frecuente en mujeres, por lo que se recomienda considerar al género femenino como factor de riesgo importante para presentar una ETEV.
5. Los pacientes con comorbilidades como la HTA, DM y ERCT tuvieron un riesgo aumentado de presentar ETEV, por lo que se recomienda control estricto de estas patologías mediante el manejo multidisciplinario.
6. Reconocer los factores de riesgo y registrarlos en la historia clínica es indispensable para el manejo y prevención de la ETEV en el paciente oncológico, por lo que se recomienda un mejor registro de los datos en la historia clínica.
7. Debe considerarse que este estudio fue retrospectivo, por lo que se recomienda nuevos estudios para validar los hallazgos encontrados en este trabajo.

## BIBLIOGRAFIA:

- Ageno, W., Becattini, C., Brighton, T., Selby, R., & Kamphuisen, P. W. (2018). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation*, *117*(1), 93–102. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204>
- Agnelli, G., George, D. J., Kakkar, A. K., Fisher, W., Lassen, M. R., Mismetti, P., ... Turpie, A. G. G. (2012). Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. *New England Journal of Medicine*, *366*(7), 601–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108898>
- Bezemer, I. D., Van Der Meer, F. J. M., Eikenboom, J. C. J., Rosendaal, F. R., & Doggen, C. J. M. (2009). The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Archives of Internal Medicine*, *169*(6), 610–615. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.589>
- Brækkan, S. K., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Wilsgaard, T., Størmer, J., & Hansen, J. B. (2018). Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: The Tromsø study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *6*(11), 1851–1857. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03102.x>
- Caine, G., Lip, G., & Blann, A. (2004). Platelet-derived VEGF, Flt-1, Angiopoietin-1 and P-selectin in breast and prostate cancer: further evidence for a role of platelets in tumour angiogenesis. *Annals of Medicine*, *36*(4), 273–277. <https://doi.org/10.1080/07853890410026098>
- Chamberlain, A. M., Folsom, A. R., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., & Cushman, M. (2018). High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Blood*, *112*(7), 2675–2680. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-157412>
- Connolly, G. C., Dalal, M., Lin, J., & Khorana, A. A. (2012). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*, *78*(3), 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.09.007>
- Di Nisio, M., van Es, N., & Büller, H. R. (2016). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*, *388*(10063), 3060–3073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1)
- Douketis, J. D., Gu, C., Piccioli, A., Ghirarduzzi, A., Pengo, V., & Prandoni, P. (2019). The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *7*(4), 546–551. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03268.x>
- Elting, L. S., Escalante, C. P., Cooksley, C., Avritscher, E. B. C., Kurtin, D., Hamblin, L., ... Rivera, E. (2014). Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Archives of Internal Medicine*, *164*(15), 1653–1661. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1653>
- Elyamany, G., Alzahrani, A. M., & Bukhary, E. (2014). Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, *8*, CMO.S18991. <https://doi.org/10.4137/CMO.S18991>
- Engbers, M. J., van Hylckama Vlieg, A., & Rosendaal, F. R. (2010). Venous thrombosis in the elderly: Incidence, risk factors and risk groups. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *8*(10), 2105–2112. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x>
- FARGE, D., DEBOURDEAU, P., BECKERS, M., BAGLIN, C., BAUERSACHS, R. M., BRENNER, B., ... BÜLLER, H. R. (2013). International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *11*(1), 56–70.

- <https://doi.org/10.1111/jth.12070>
- Gardiner, C., Harrison, P., Belting, M., Bö Ing, A., Campello, E., Carter, B. S., ... Nieuwland, R. (n.d.). Extracellular vesicles, tissue factor, cancer and thrombosis – discussion themes of the ISEV 2014 Educational Day. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26901>
- Gerotziafas, G. T., Taher, A., Abdel-Razeq, H., AboElnazar, E., Spyropoulos, A. C., El Shemmari, S., ... COMPASS–CAT Working Group. (2017). A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. *The Oncologist*, 22(10), 1222–1231. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0414>
- J., L., & A.A., K. (2012). *Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. Lung Cancer*. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52233288%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.09.007%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01695002&id=doi:10.1016%2Fj.lungcan.2012.09.007&atitle=Incidence+and+>
- J., V., M.J., M., A., M., J., M., R., P., E., W., ... A.B., S. (2014). Identifying incidence and risk factors for venous thromboembolism (VTE) among radical prostatectomy patients for prostate cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 219(3), S145. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71606286%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.349%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10727515&id=doi:10.1016%2Fj.jamcollsurg.2014.07.349&atitle=Identi>
- Jimenez-Fonseca, P., Carmona-Bayonas, A., Calderon, C., Fontcuberta Boj, J., Font, C., Lecumberri, R., ... Pérez Segura, P. (2017). FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clinical and Translational Oncology*, 19(8), 997–1009. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1632-3>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., ... Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*, 149(2), 315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Khorana, A. A., Dalal, M., Lin, J., & Connolly, G. C. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 119(3), 648–655. <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>
- Khorana, A. A., & Francis, C. W. (2018). Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thrombosis Research*, 164(January), S70–S76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.036>
- Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., Kuderer, N. M., & Lyman, G. H. (2007). Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*, 110(10), 2339–2346. <https://doi.org/10.1002/cncr.23062>
- Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., & Lyman, G. H. (2015). Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*, 104(12), 2822–2829. <https://doi.org/10.1002/cncr.21496>
- Lindqvist, P. G., Epstein, E., & Olsson, H. (2019). The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: A report from the MISS study. *British Journal of Haematology*, 144(2), 234–240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07460.x>

- Lucassen, W., Geersing, G., Erkens, P. M. G., Reitsma, J. B., Moons, K. G. M., Bu, H., & Weert, H. C. Van. (2014). Review Annals of Internal Medicine Clinical Decision Rules for Excluding Pulmonary Embolism : *Annals of Internal Medicine*, 155, 448–460.
- Marco, P., & Marco, A. (2015). Marcadores biomoleculares en la tromboembolia asociada al cáncer. *Medicina Clinica*, 144(S1), 21–25.  
[https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(15\)30014-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(15)30014-2)
- Morrone, D., & Morone, V. (2018). Acute pulmonary embolism: Focus on the clinical picture. *Korean Circulation Journal*, 48(5), 365–381.  
<https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0314>
- Muñoz, A. J., Viñolas, N., Cubedo, R., & Isla, D. (2011). SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 13(8), 592–596. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0703-0>
- Noble, S., & Pasi, J. (2010). Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British Journal Of Cancer*, 102, S2. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>
- Ocak, G., Vossen, C. Y., Lijfering, W. M., Verduijn, M., Dekker, F. W., Rosendaal, F. R., & Cannegieter, S. C. (2014). Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function. *Circulation*, 129(6), 683–691.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002385>
- Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer the Center for RNA Interference and Non-Coding RNA (. (2012). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>
- Pylayeva-Gupta, Y. (2011). Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer: Focus on Burden of Disease and Benefits of Thromboprophylaxis. *Cancer*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- R.L., S., K.A., B., M., C., C.T., E., W.B., E., & R.P., T. (2017). Venous thrombosis in the elderly: More questions than answers. *Blood*, 110(9), 3097–3101.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-096545.BLOOD>
- Razak, N. B. A., Jones, G., Bhandari, M., Berndt, M. C., & Metharom, P. (2018). Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*, 10(10), 1–21. <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
- Rogers, M. A. M., Levine, D. A., Blumberg, N., Flanders, S. A., Chopra, V., & Langa, K. M. (2012). Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*, 125(17), 2092–2099.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467>
- Rupa-Matysek, J., Brzeźniakiewicz-Janus, K., Gil, L., Krasiński, Z., & Komarnicki, M. (2018). Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Medicine*, 7(7), 2868–2875.  
<https://doi.org/10.1002/cam4.1540>
- Sheth, R. A., Niekamp, A., Quencer, K. B., Shamoun, F., Knuttinen, M.-G., Naidu, S., & Oklu, R. (2017). Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 7(S3), S178–S185.  
<https://doi.org/10.21037/cdt.2017.11.02>
- Sierko, E., & Wojtukiewicz, M. Z. (2004). Platelets and Angiogenesis in Malignancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 30(1), 95–108. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822974>
- Simanek, R., Vormittag, R., Ay, C., Alguel, G., Dunkler, D., Schwarzingler, I., ... Pabinger, I. (2010). High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS).

- Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(1), 114–120.  
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x>
- Šimková, I., Jurkovičová, O., & Gašpar, L. (2015). Comment on 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Cardiology Letters*, 24(6), 417–424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
- SØRENSEN, H. T. (2014). The New England Journal of Medicine  
 PROGNOSIS OF CANCERS ASSOCIATED WITH VENOUS  
 THROMBOEMBOLISM. *Massachusetts Medical Society*.
- Stark, K., Schubert, I., Joshi, U., Kilani, B., Hoseinpour, P., Thakur, M., ... Massberg, S. (2018). Distinct Pathogenesis of Pancreatic Cancer Microvesicle–Associated Venous Thrombosis Identifies New Antithrombotic Targets In Vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(4), 772–786.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310262>
- Thomas, G. M., Panicot-Dubois, L., Lacroix, R., Dignat-George, F., Lombardo, D., & Dubois, C. (2009). Cancer cell–derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(9), 1913–1927. <https://doi.org/10.1084/jem.20082297>
- Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H., & Cannegieter, S. C. (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*, 122(10), 1712–1723. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
- Trombosis, S. S., & Cáncer, A. A. (n.d.). Documento De Consenso Multidisciplinar Semi-.
- Wattanakit, K., Cushman, M., Stehman-Breen, C., Heckbert, S. R., & Folsom, A. R. (2018). Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(1), 135–140.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007030308>
- Wojtukiewicz, M. Z., Sierko, E., Hempel, D., Tucker, S. C., & Honn, K. V. (2017). Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(2), 249–262. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9673-1>
- Wu, L. Q., Zhang, W. J., Niu, J. X., Ye, L. Y., Yang, Z. H., Grau, G. E., & Lou, J. N. (2008). Phenotypic and Functional Differences between Human Liver Cancer Endothelial Cells and Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Journal of Vascular Research*, 45(1), 78–86. <https://doi.org/10.1159/000109079>
- Abdel-Razeq, H., Mansour, A., Abdulelah, H., Al-Shwayat, A., Makoseh, M., Ibrahim, M., Ismael, Y. (2018). Thromboembolic events in cancer patients on active treatment with cisplatin-based chemotherapy: another look! *Thrombosis Journal*, 1-7.
- Bryer, E., & Henry, D. (2018). Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*, 21-31.
- De Cicco, M. (2004). The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 187–196.
- Deng, A., Galanis, T., & Graham, M. (2016). Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *CLINICAL FOCUS: ONCOLOGY*, 24-33.
- Di Cato, M., Plawny, L., & Diederich, M. (2010). Anemia in Cancer. *Annals of Oncology*.
- Gussoni, G., Frasson, S., La Regina, M., Di Micco, P., & Monreald, M. (2013). Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thrombosis Research*, 24-30.

- Khorana , A. A., Dalal , M., Lin, J., & Connolly, G. C. (2013). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 648-655.
- Potaczek, D., Jankowska, E., Wypasek, E., & Undas, A. (2016). Iron deficiency: a novel risk factor of recurrence in patients after unprovoked venous thromboembolism. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ*, 159-165.
- Scheres, L. J., Lijfering, W. M., & Cannegieter, S. C. (2018). Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 199-208.
- Tagalakis, V., Patenaude, V., Kahn, S. R., & Suissa, S. (2013). Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *The American Journal of Medicine*, 832.e13–832.e21.
- Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H., & Cannegieter, S. C. (2013). Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood Journal*, 1712-1723.

