



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología

Oliver Gerardo Perilla Suárez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Unidad de Hematología

Bogotá, Colombia

2018

Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología

Oliver Gerardo Perilla Suárez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Hematología

Director:

Doctor Marco Antonio Grajales
Especialista en Hematología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Unidad de Hematología
Bogotá, Colombia

2018

Dedicatoria

A todos los pacientes con cáncer, incluyendo mi madre, quienes siempre serán triunfadores y luchadores dignos de toda admiración, sin importar el desenlace que Dios y la vida les depare.

Agradecimientos

Especial gratitud al doctor Leonardo Enciso Olivera, médico hematólogo del Instituto Nacional de Cancerología, por haberme permitido recurrir a su capacidad, conocimiento científico y contar con su consejo y asesoría en todas las fases de la realización de este proyecto.

Al doctor Carlos Eduardo Bonilla, oncólogo clínico del Instituto y a la doctora Yenifeth Bello, médica radióloga, por sus sugerencias, apoyo y gran colaboración en la metodología del proyecto y búsqueda de casos.

A la doctora Pilar Cortés, médica hematóloga y a la doctora Angie Mejía, médica general, por admitir mi dedicación durante muchas tardes a la revisión de historias clínicas.

A todos los profesionales de hematología y oncología del Instituto, por permitirme desarrollar este proyecto con sus pacientes.

Resumen

Introducción: La trombosis venosa asociada a cáncer es una importante causa de morbilidad y complicaciones en los pacientes con neoplasias; no existe información nacional sobre las características demográficas, clínicas y desenlaces de estos pacientes.

Metodología: Estudio descriptivo de tipo cohorte retrospectivo de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad tromboembólica asociada a cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología atendidos en la consulta externa de hematología entre enero de 2015 y junio de 2017.

Resultados: Se incluyeron un total de 253 pacientes, 69,6% de sexo femenino con una mediana de edad de 61 años, con ECOG de 0 o 1 en un 87,6%. Los tumores primarios más frecuentes fueron: mama con un 15,8%, colorrectal con 11,5%, cuello uterino con 9,5%, estómago y próstata con un 9,1% cada uno. El 62,4% de los pacientes estaban en etapas avanzadas de enfermedad con clasificación TNM III o IV. La histología más frecuente fue el adenocarcinoma en un 65,2% de los casos. Los tumores con mayor incidencia de trombosis en los años 2015 y 2016 (tomando tumores con más de 100 casos totales) fueron próstata, pulmón, cuello uterino, útero, estómago y ovario. Los tipos más comunes de trombosis fueron la trombosis venosa profunda con un 53,7% de los casos y el tromboembolismo pulmonar con un 18,1%. Se encontró una alta frecuencia de uso (90,9%) de las heparinas de bajo peso molecular como tratamiento a largo plazo. Con una mediana de duración de la anticoagulación de 321 días, el sangrado mayor se presentó en el 5,1% de los pacientes siendo el más común el sangrado gastrointestinal y el ginecológico. El 11,5% de los pacientes presentaron retrombosis, el 65,5% de estos eventos ocurrieron mientras los pacientes se encontraban anticoagulados. La densidad de incidencia de retrombosis encontrada fue de 6,7 eventos/100 años paciente. El antecedente de trombosis, una trombosis inicial sintomática, un puntaje de Ottawa de alto riesgo y tener neoplasia de cérvix u ovario se identificaron como variables explicativas de

retrombosis. El 86,5% de los casos presentaban un puntaje de Khorana de bajo riesgo previo a la trombosis. Con una mediana de seguimiento de 1013 días se encontró una mortalidad de 20.9%.

Discusión: Las características demográficas, clínicas y las complicaciones de los pacientes con trombosis asociada a cáncer son similares a las reportadas en estudios internacionales. Sin embargo, a diferencia de lo reportado se encontró una mayor incidencia de trombosis en tumores de próstata y de cuello uterino, un mayor uso de las heparinas de bajo peso molecular y un muy bajo porcentaje de pacientes con puntajes de Khorana de alto riesgo previo a la trombosis. La presencia de neoplasia de ovario o cérvix y la presentación sintomática de la trombosis fueron variables asociadas al desarrollo de retrombosis previamente no descritas.

Palabras clave: trombosis venosa, cáncer, trombosis asociada a cáncer, heparinas de bajo peso molecular, tromboembolismo venoso, anticoagulantes.

Abstract

Introduction: Venous thrombosis associated with cancer is an important cause of morbidity and complications in patients with neoplasms; there is no national information on the demographic, clinical and outcome characteristics of these patients.

Methodology: A retrospective cohort descriptive study of patients older than 18 years with a diagnosis of thromboembolic disease associated with cancer treated at the National Institute of Cancerology attended in the outpatient clinic of hematology between January 2015 and June 2017.

Results: A total of 253 patients were included, 69.6% of females with a median age of 61 years, with ECOG of 0 or 1 in 87.6%. The most frequent primary tumors were: breast with 15.8%, colorectal with 11.5%, cervix with 9.5%, stomach and prostate with 9.1% each. 62.4% of patients were in advanced stages of disease with TNM classification III or IV. The most frequent histology was adenocarcinoma in 65.2% of the cases. The tumors with the highest incidence of thrombosis in the years 2015 and 2016 (taking tumors with more than 100 total cases) were prostate, lung, cervix, uterus, stomach and ovary. The most common types of thrombosis were deep vein thrombosis with 53.7% of cases and pulmonary thromboembolism with 18.1%. A high frequency of use (90.9%) of low molecular weight heparins was found as a long-term treatment. With a median duration of anticoagulation of 321 days, major bleeding occurred in 5.1% of patients, the most common being gastrointestinal bleeding and gynecological bleeding. 11.5% of the patients presented rethrombosis, 65.5% of these events occurred while the patients were anticoagulated. The incidence density of rethrombosis found was 6.7 events / 100 patient years. The history of thrombosis, a symptomatic initial thrombosis, a high-risk Ottawa score and having a cervical or ovarian neoplasm were identified as explanatory variables of rethrombosis. 86.5% of the cases presented a low risk Khorana score prior to thrombosis. With a median follow-up of 1013 days, a mortality of 20.9% was found.

Discussion: The demographic, clinical characteristics and complications of patients with thrombosis associated with cancer are similar to those reported in international studies. However, unlike previously reported, a higher incidence of thrombosis was found in prostate and cervical tumors, a greater use of low molecular weight heparins and a very low percentage of patients with high risk Khorana scores prior to thrombosis. The presence of ovarian or cervical neoplasm and the symptomatic presentation of thrombosis were variables associated with the development of rethrombosis previously undescribed.

Keywords: venous thrombosis, cancer, cancer-associated thrombosis, low molecular weight heparins, venous thromboembolism, anticoagulants.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	14
Lista de tablas	15
Lista de abreviaturas.....	16
Introducción	17
1. Planteamiento del problema y justificación	18
2. Objetivos.....	20
2.1 Objetivo General.....	20
2.2 Objetivos Específicos.....	20
3. Marco teórico.....	21
4. Materiales y métodos	36
5. Resultados.....	41
5.1 Características demográficas y clínicas	41
5.2 Características de laboratorio	44
5.3 Características de la neoplasia	45
5.4 Tasa de incidencia de trombosis general y discriminada por neoplasia	48
5.5 Características del evento tromboembólico venoso	51
5.6 Variables relacionadas con el tratamiento de la neoplasia	54
5.7 Tratamiento del evento tromboembólico venoso.....	57
5.8 Complicaciones de la anticoagulación	61
5.9 Puntaje de Khorana	65
5.10 Supervivencia global.....	66
5.11 Modelo de regresión de Cox explicativo de retrombosis	67
6. Discusión	69
7. Conclusiones.....	87
A. Anexo: Formato de recolección de datos.....	88
8. Bibliografía	95

Lista de figuras

	Pág.
Figura 5-1. <i>Distribución de la población por edad y sexo.</i>	42
Figura 5-2. <i>Distribución del IMC por sexo y para toda la población.</i>	43
Figura 5-3. <i>Sitio del tumor primario.</i>	46
Figura 5-4. <i>Distribución de la edad por cada tumor primario.</i>	47
Figura 5-5. <i>Clasificación TNM de las neoplasias.</i>	48
Figura 5-6. <i>Tipo de evento trombótico venoso.</i>	52
Figura 5-7. <i>Métodos diagnósticos de la trombosis.</i>	53
Figura 5-8. <i>Resultado del tratamiento de la neoplasia.</i>	57
Figura 5-9. <i>Cambio de tratamiento anticoagulante.</i>	59
Figura 5-10. <i>Razones de la suspensión de la anticoagulación.</i>	60
Figura 5-11. <i>Sitios anatómicos de la retrombosis.</i>	63
Figura 5-12. <i>Distribución del puntaje de Khorana en la población de pacientes con trombosis y cáncer.</i>	65
Figura 5-13. <i>Supervivencia global.</i>	66
Figura 5-14. <i>Supervivencia estratificada según la respuesta al tratamiento.</i>	67

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1. <i>Influencia del cáncer y su tratamiento en el riesgo inicial de eventos trombóticos.</i>	25
Tabla 3-2. <i>Modelo predictivo de Khorana de trombosis en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia.</i>	28
Tabla 3-3 <i>Factores de riesgo para evento tromboembólico recurrente en pacientes con cáncer.</i>	33
Tabla 3-4 <i>Puntaje de Ottawa para riesgo de TEV recurrente en pacientes con trombosis asociada a cáncer</i>	35
Tabla 5-1. <i>Histología del tumor primario.</i>	47
Tabla 5-2. <i>Pacientes atendidos por el servicio de oncología del INC durante los años 2015 y 2016 discriminados por tipo de tumor.</i>	49
Tabla 5-3. <i>Trombosis incidentes en los años 2015 y 2016 discriminadas por tumor primario.</i>	50
Tabla 5-4. <i>Incidencia acumulada de eventos tromboembólicos venosos discriminada por tipo de neoplasia durante los años 2015 y 2016 para tumores con más de 100 casos...</i>	51
Tabla 5-5. <i>Situaciones clínicas relacionadas con la trombosis.</i>	54
Tabla 5-6. <i>Uso de medicamentos de alto riesgo trombogénico.</i>	55
Tabla 5-7. <i>Uso de medicamentos de soporte potencialmente asociados con trombosis.</i>	56
Tabla 5-8. <i>Tratamiento de la trombosis.</i>	58
Tabla 5-9. <i>Causa del cambio de anticoagulante.</i>	59
Tabla 5-10. <i>Uso de medicamentos concomitantes que predisponen a sangrado.</i>	61
Tabla 5-11. <i>Tipo de sangrado mayor.</i>	62
Tabla 5-12. <i>Modelo de regresión de Cox multivariado explicativo del desenlace tiempo a retrombosis.</i>	68
Tabla 6-1. <i>Incidencia de trombosis estratificada por tipo de neoplasia en el presente estudio y dos cohortes comparadoras.</i>	72
Tabla 6-2. <i>Comparación de las características clínicas de los pacientes del estudio actual y cinco cohortes de la literatura.</i>	83

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
--------------------	----------------

ACCP	American College of Chest Physicians
ASA	Ácido acetil salicílico
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ASCO	American Society of Clinical Oncology
Cx	Cirugía
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-CSF	Factor estimulante de colonias granulocíticas.
GM-CSF	Factor estimulante de colonias granulocito macrófago
HTA	Hipertensión arterial
HR	Hazard ratio
HPTC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
IAM	Infarto agudo del miocardio
IL-6	Interleuquina 6
INC	Instituto Nacional de Cancerología
INR	Razón internacional normalizada
IMC	Índice de masa corporal
Max	Valor máximo
Min	Valor mínimo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos
NNH	Número necesario para hacer daño
NNT	Número necesario a tratar
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
PICC	Catéter central de inserción periférica
PF4	Factor plaquetario 4
RIETE	Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica
RIQ	Rango intercuartílico
TEV	Tromboembolismo venoso
TFPI	Inhibidor de la vía del factor tisular
TNM	Clasificación tumor, nodo, metástasis
TVP	Trombosis venosa profunda

Introducción

La trombosis venosa es una de las complicaciones más importantes y frecuentes en el paciente con cáncer. Se calcula que el 20 a 30% de las trombosis ocurren en estos pacientes. De acuerdo al tipo de tumor, su extensión, tipo de tratamiento y la presencia de otros factores de riesgo se ha calculado que el 1% a 25% de los pacientes con cáncer desarrollarán trombosis. Igualmente, las complicaciones derivadas del tratamiento anticoagulante son más comunes en estos pacientes.

En estudios internacionales se ha determinado una gran cantidad de factores de riesgo para el desarrollo de trombosis e incluso se han construido puntajes predictivos de trombosis para determinar, por ejemplo, qué pacientes eventualmente pudieran beneficiarse de estrategias de trombopprofilaxis primaria. En Colombia no existen estudios que describan esta complicación en los pacientes con cáncer.

El presente trabajo se propone describir una muestra de pacientes ambulatorios con cáncer y trombosis del Instituto Nacional de Cancerología en cuanto a sus características clínicas, demográficas, de laboratorio, tratamiento y las complicaciones derivadas del uso de anticoagulantes.

1. Planteamiento del problema y justificación

La trombosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer. Aproximadamente 20% de los casos de trombosis venosa ocurren en pacientes con cáncer y estos pacientes tienen cuatro a siete veces más probabilidad de desarrollar una trombosis comparados con pacientes sin cáncer. (1) En el registro multinacional RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica) se encontró que la tasa de mortalidad a tres meses luego de una trombosis fue significativamente más alta en pacientes con cáncer (26,4% vs 4,1%), la muerte relacionada con embolia pulmonar fue más alta en pacientes con cáncer (3% vs 1%) y la embolia pulmonar fue la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer con trombosis previa. (2)

La recurrencia de la trombosis y las complicaciones de sangrado son problemas principales en el paciente con cáncer. La incidencia acumulada de recurrencia a 12 meses de trombosis ha sido reportada en 20,7% vs 6,8% en pacientes sin cáncer. En este mismo estudio la incidencia acumulada de sangrado a 12 meses fue 12,4% en pacientes con cáncer y 4,9% en pacientes sin cáncer. La recurrencia y el sangrado se asociaron a la severidad del cáncer y ocurrieron predominantemente durante el primer mes de anticoagulación y no fueron explicadas por sobre o subanticoagulación. (3)

En cuanto a costos de atención se ha documentado que los pacientes con cáncer requieren tres veces más hospitalizaciones y días hospitalarios e incremento de los costos de atención por paciente (USD74.959 vs USD41.691) comparados con pacientes con cáncer sin trombosis. El incremento promedio ajustado de todos los costos fue de USD30.548 por paciente.(4)

En Colombia, Dennis et al (5) en población hospitalaria de 18 centros asistenciales, en una muestra de 740 pacientes detectaron una prevalencia de 11% de tromboembolia venosa (TEV) asociada a cáncer. Nuevamente Dennis en el 2008 (6) en 251 pacientes con embolia pulmonar encontró una prevalencia de cáncer de 9,7%. No existen otros estudios

a nivel nacional que aborden este tema. A nivel latinoamericano se encuentra un estudio en Chile en el cual se caracterizaron 27 pacientes con cáncer y trombosis de acuerdo al puntaje de Khorana encontrando que el 80% de los pacientes estaban en las categorías de mediano y alto riesgo. (7)

En resumen, los datos nacionales sobre una complicación tan importante y significativa para los pacientes con cáncer y para el sistema de salud son casi inexistentes. Se desconoce la epidemiología local y no se han corroborado los factores de riesgo para trombosis. Mucho menos se han validado o evaluado escalas ampliamente aplicadas para predecir el riesgo de tromboembolia en pacientes con cáncer como el puntaje de Khorana.

El presente estudio pretende realizar una descripción de algunas variables clínicas, demográficas, biomarcadores, factores propios de la enfermedad y variables como el tratamiento y sus complicaciones de pacientes con cáncer atendidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología (INC).

La hipótesis inicial de trabajo, teniendo en cuenta la complejidad social y de la propia enfermedad de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, es que los pacientes tienen una mayor frecuencia de comorbilidades, una menor adherencia al tratamiento antitrombótico y una más alta tasa de complicaciones (sangrado, retrombosis y muerte) que lo reportado por la literatura internacional.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General.

Describir las características clínicas, de laboratorio, tratamiento y complicaciones de una muestra de pacientes con trombosis venosa profunda asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología.

2.2 Objetivos Específicos.

- Describir en una muestra de pacientes con trombosis venosa asociada a cáncer las siguientes características clínicas: variables demográficas, estado funcional de acuerdo a la escala ECOG, tipo de neoplasia y estadificación, tratamiento recibido, tiempo de anticoagulación, causas de suspensión de la anticoagulación, comorbilidades y puntaje en la escala de Khorana.
- Calcular la incidencia de trombosis general y para cada tipo de neoplasia.
- Determinar en una muestra de pacientes con trombosis venosa asociada a cáncer las siguientes variables de laboratorio: recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina, recuento de leucocitos, nivel de creatinina sérica, niveles de albúmina, niveles de bilirrubina.
- Describir el tratamiento antineoplásico con medicamentos con conocida asociación a trombosis: uso de derivados de platino, gemcitabina, eritropoyetina, y bevacizumab.
- Determinar las complicaciones relacionadas con el uso de anticoagulación: sangrado mayor, muerte relacionada con sangrado.
- Calcular la tasa de retrombosis y las variables clínicas relacionadas con retrombosis a través de un análisis multivariado.

3.Marco teórico

Está ampliamente documentado y aceptado que los pacientes con cáncer tienen un riesgo más alto de tromboembolia venosa (TEV) comparado con la población general. La incidencia de trombosis varía de forma significativa en distintos subgrupos de pacientes e incluso en el mismo paciente durante el tiempo (8). El cáncer se encuentra en el 20% a 30% de los pacientes con un primer episodio de TEV. Los pacientes con cáncer tienen cuatro a siete veces más probabilidad de desarrollar un evento tromboembólico que los pacientes sin cáncer. Diversos estudios han encontrado una incidencia variable de TEV entre el 1% y el 8% (9).

La incidencia de complicaciones también es más alta en este grupo de pacientes. En el registro multinacional RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica) se encontró que la tasa de mortalidad a tres meses luego de una trombosis fue significativamente más alta en pacientes con cáncer (26,4% vs 4,1%), la muerte relacionada con embolia pulmonar fue más alta en pacientes con cáncer (3% vs 1%) y la embolia pulmonar fue la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer con trombosis previa (2). Adicionalmente la incidencia acumulada de recurrencia de trombosis a 12 meses ha sido reportada en 20,7% vs 6,8% en pacientes sin cáncer. En este mismo estudio la incidencia acumulada de sangrado a 12 meses fue 12,4% en pacientes con cáncer y 4,9% en pacientes sin cáncer. La recurrencia y el sangrado se asociaron a la severidad del cáncer y ocurrieron predominantemente durante el primer mes de anticoagulación y no fueron explicadas por sobre o subanticoagulación (3).

En cuanto a costos de atención se ha documentado que los pacientes con cáncer requieren tres veces más hospitalizaciones y días hospitalarios e incremento de los costos de atención por paciente (USD74.959 vs USD41.691) comparados con pacientes con cáncer sin trombosis. El incremento promedio ajustado de todos los costos fue de USD30.548 por paciente (4).

En Colombia, Dennis et al (5) en población hospitalaria de 18 centros asistenciales, en una muestra de 740 pacientes detectaron una prevalencia de 11% de tromboembolia venosa (TEV) asociada a cáncer. Nuevamente Dennis en el 2008 (6) en 251 pacientes con embolia pulmonar encontró una prevalencia de cáncer de 9,7%. No existen otros estudios a nivel nacional que aborden este tema. A nivel latinoamericano se encuentra un estudio en Chile en el cual se caracterizaron 27 pacientes con cáncer y trombosis de acuerdo al puntaje de Khorana encontrando que el 80% de los pacientes estaban en las categorías de mediano y alto riesgo (7).

Fisiopatología.

Se analizarán a continuación los mecanismos fisiopatológicos de generación de trombosis generales y específicos a ciertos tipos de cáncer.

Leucocitosis y trombosis asociada a cáncer. Algunos estudios han reportado la asociación entre leucocitosis y tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer. La leucocitosis es más frecuentemente encontrada en tumores pulmonares y colorrectales. Los reportes han mostrado frecuencias variables entre un 14% para cáncer de pulmón (10) hasta 28% de neutrofilia y 19% de monocitosis en sarcomas de tejidos blandos (11). Algunos de estos pacientes tienen niveles incrementados de citoquinas como el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocito macrófago (GM-CSF) e interleuquina 6 (10). Los neutrófilos aumentan la trombosis generando trampas extracelulares de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés); a su vez, los monocitos pueden aumentar la trombosis por su expresión de factor tisular.

Múltiples modelos animales han mostrado que las trampas extracelulares de neutrófilos capturan plaquetas y microvesículas que estabilizan el coágulo e incrementan la actividad del factor tisular uniendo elastasa y catepsina G que inactivan el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Se ha demostrado también que el G-CSF aumenta la habilidad de los neutrófilos para generar trampas extracelulares (12).

Trombocitosis. Juega papel importante tanto en la trombosis arterial como venosa. Se observa principalmente en neoplasias de origen gastrointestinal, pulmonar, mama y ovario. La trombocitosis es un factor de riesgo independiente para enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer, aumentando el riesgo en aproximadamente tres veces (13). En

cáncer de ovario estudios en modelos animales muestran que la IL-6 derivada del tumor incrementa la síntesis hepática de trombotocina y la trombocitosis (14) .

Estudios experimentales en modelos singénicos ortotópicos de cáncer pancreático han mostrado que el uso de clopidogrel reduce la unión de las microvesículas derivadas del tumor a los sitios de trombosis y reducen la activación plaquetaria luego de la inyección de factor tisular y microvesículas (15). Adicionalmente en modelos de cáncer pancreático niveles elevados de factor plaquetario 4 (PF4) se asociaron con un riesgo tres veces mayor de eventos tromboembólicos (16).

Por lo anterior, los antiplaquetarios pudieran ser útiles en prevenir la trombosis en algún subgrupo de pacientes con cáncer. En mieloma múltiple recibiendo lenalidomida o talidomida el uso de aspirina reduce el riesgo de eventos tromboembólicos en forma similar a las heparinas de bajo peso molecular. En otras neoplasias los datos son escasos, el uso de aspirina se ha asociado con una disminución marginal en el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer de ovario pero no en cáncer de mama (12).

P-selectina y trombosis asociada a cáncer. La P-selectina es expresada por células endoteliales y plaquetas y son responsables del reclutamiento de leucocitos. Su inhibición reduce la trombosis en modelos animales de neoplasia pancreática (12).

Hipofibrinólisis. Los niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) están asociados con trombosis. Hay pocos estudios evaluando el sistema fibrinolítico en trombosis asociada a cáncer. Un estudio en pacientes con cáncer pancreático sugiere que la elevación intermitente de PAI-1 pueden predisponer a los pacientes a trombosis (17).

Microvesículas positivas para factor tisular y trombosis venosa en cáncer pancreático. Los tumores pancreáticos humanos expresan altos niveles de factor tisular y su expresión se correlaciona con el grado histológico. En estudios de líneas celulares humanas de cáncer pancreático se encontró que el 50% de estas expresaba factor tisular y liberaban micropartículas positivas para factor tisular en el medio de cultivo (15). Se han encontrado micropartículas en otras variedades de cáncer incluyendo pulmón, estómago, mama y cerebro, pero las micropartículas más activas parecen ser las derivadas de los tumores pancreáticos (18). Las microvesículas positivas para factor tisular son responsables de un aumento del tamaño del trombo en modelos animales y es probable

que contribuyan a la trombosis en pacientes con cáncer pancreático. La inhibición de la liberación de las microvesículas o el bloqueo de su unión a los sitios de trombosis pueden ser estrategias novedosas para reducir la trombosis en pacientes con cáncer pancreático (12).

Factor tisular y expresión de podoplanina en glioblastoma multiforme. Se han encontrado diferencias significativas en los niveles de expresión de factor tisular en diferentes tipos de glioblastoma multiforme. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia que los niveles elevados de microvesículas con factor tisular se asocien con tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer.

La podoplanina es un ligando para el receptor plaquetario tipo-C tipo lectina e induce agregación plaquetaria. Su expresión se correlaciona de forma inversa con el conteo de plaquetas y positivamente con los niveles de dímero D. Se requiere estudios adicionales para valorar un posible incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa(12).

Factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer.

Factores de riesgo paciente específicos. Incluye la edad avanzada, pertenecer a un grupo humano en especial (pacientes afroamericanos tienen mayor riesgo), la presencia de comorbilidades y la historia de tromboembolia venosa (pacientes con antecedente de trombosis venosa tienen seis a siete veces más probabilidad de presentar un nuevo evento). La falla cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incrementan el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer (19).

Factores de riesgo específicos de la enfermedad. Incluyen tiempo desde el diagnóstico (en los primeros tres meses desde el diagnóstico se ubica el riesgo más alto de trombosis), sitio primario del tumor, tipo histológico y extensión de la enfermedad. El sitio primario del tumor es el factor de riesgo más importante de este grupo; el cáncer cerebral, de páncreas, estómago, hígado, pulmonar y renal muestran la asociación más alta con TEV. Mieloma, linfomas y leucemias tienen un riesgo similar.(20) Otras referencias clasifican al cáncer de pulmón en riesgo intermedio de trombosis junto al cáncer de colón, y consideran de bajo riesgo el cáncer de mama y próstata. (12) En cuanto al tipo histológico los adenocarcinomas tienen mayor riesgo de TEV que los tumores de células escamosas.(21) El cuanto al grado histológico los pacientes con tumores de alto grado tienen mayor riesgo

comparado con los de bajo grado (22). En cuanto a la extensión, los pacientes con metástasis tienen un riesgo de TEV 20 más alto que los pacientes sin metástasis; incluso el compromiso regional aumenta tres veces el riesgo de trombosis (23)(24).

Se resumen algunos de los factores de riesgo con sus riesgos relativos en la tabla 3-1.

Tabla 3-1. *Influencia del cáncer y su tratamiento en el riesgo inicial de eventos trombóticos.*

Característica clínica	Riesgo de TEV (95% IC)	Ref.
Sitio del cáncer		(25)
Todos los tipos de cáncer	IRR, 3,96 (3,69-4,27)	
Páncreas	IRR, 15,56 (10,50-23,6)	
Hematológico	IRR, 12,65 (10,04-15,94)	
Cerebro	IRR, 10,4 (5,98-18,08)	
Pulmón	IRR, 7,27 (5,93-8,91)	
Colorrectal	IRR, 3,93 (3,28-4,71)	
Próstata	IRR, 3,25 (2,56-4,13)	
Mama	IRR, 2,87 (2,30-3,58)	
Estadio del tumor		(26)
Estadio 1	aRR, 2,9 (1,5-5,5)	
Estadio 2	aRR, 2,9 (2,4-3,5)	
Estadio 3	aRR, 7,5 (6,0-9,4)	
Estadio 4	aRR, 17,1 (12,6-23,3)	
Grado tumoral		(22)
Grado tumoral	Alto vs bajo grado; HR 2,0 (1,1-3,5)	
Tiempo desde el diagnóstico		(27)
Mes 1 a 6	5 por 100 años persona	
Mes 7 a 12	1,4 por 100 años persona	
Mes 13 a 24	0,6 por 100 años persona	
Cirugía		(27)
Basal	6,7 por 1000 años persona (6,1-7,3)	
Durante hospitalización por cirugía	12,2 por 1000 años persona(3,1-48,9)	
Primer mes luego del alta	22,3 por 1000 años persona (15,0-33,3)	
Segundo mes luego del alta	26,9 por 1000 años persona (18,0-40,1)	

Tercer mes luego del alta	9,8 por 1000 años persona (4,9-19,6)
Quimioterapia	(27)
Durante quimioterapia	69,4 por 1000 años persona (55,4-87,1)
Primer mes luego de quimioterapia	48,0 por 1000 años persona (27,9-82,6)
Segundo mes luego de quimioterapia	22,3 por 1000 años persona (9,3-53,7)
Tercer mes luego de quimioterapia	14,6 por 1000 años persona (4,7-45,3)

Nota: IRR (incidence rate ratio), aRR (adjusted relative risk), HR (hazard ratio).

Factores de riesgo específicos del tratamiento. Incluyen cirugía, tipo de quimioterapia, necesidad de terapia hormonal adyuvante, radiación, uso de estimulantes de la eritropoyesis y la presencia de dispositivos como catéter venoso central o filtro de vena cava inferior. La trombosis postoperatoria puede verse entre el 22% y 52% de los pacientes llevados a cirugía mayor (riesgo cuatro veces mayor que la población general). (28) El uso de quimioterapia incrementa el riesgo de TEV más allá de riesgo conferido por la propia enfermedad (especialmente platinos y gemcitabina). (29) Nuevos medicamentos como el bevacizumab o la lenalidomida también incrementan el riesgo (8)(30).

Predictores de recurrencia luego de un primer episodio en paciente con tratamiento anticoagulante: edad temprana, intervalo menor de tres meses entre el TEV y el diagnóstico de cáncer, presencia de metástasis, leucocitosis, puntaje *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de dos. Recientemente se ha propuesto una escala de predicción de recurrencia en pacientes con cáncer y TEV que incluye cuatro variables (sexo, sitio del tumor primario, estadificación y TEV previo) (31).

Biomarcadores.

Se han identificado biomarcadores como: el conteo plaquetario prequimioterapia, el conteo de leucocitos elevados (32), los niveles elevados de dímero D (33), los niveles elevados de productos del clivaje de la trombina, la generación elevada de trombina (34), niveles elevados de micropartículas asociadas a factor tisular (35) y los niveles de p-selectina soluble (estos dos últimos basados en métodos no estandarizados) (36).

Escalas de riesgo.

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2013 (37) , no recomiendan el uso de factores de riesgo o biomarcadores individuales para identificar

pacientes de alto riesgo. El panel recomienda el uso del puntaje de Khorana. Las guías NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) y ESMO (*European Society for Medical Oncology*) también la recomiendan. El desarrollo de escalas de riesgo validadas tiene al menos tres ventajas desde el punto de vista clínico: genera una oportunidad para educar al paciente acerca de los signos de alarma de TEV, puede facilitar la búsqueda y diagnóstico de TEV oculto y pudiera predecir el beneficio de una estrategia de trombopprofilaxis reduciendo el número necesario a tratar para prevenir un evento de TEV dirigiendo la profilaxis a pacientes de alto riesgo (8).

La escala de Khorana fue publicada en 2008 (32) y se derivó a partir de 2701 pacientes ambulatorios con cáncer. Se identificaron cinco variables clínicas y de laboratorio que fueron predictoras independientes de eventos tromboembólicos sintomáticos en pacientes ambulatorios con cáncer que inician tratamiento con quimioterapia. Estas variables clínicas se combinaron en un modelo de determinación del riesgo que clasifica los pacientes en tres categorías. Este modelo de riesgo fue validado en una cohorte independiente de 1365 pacientes del mismo estudio. La tasa de eventos tromboembólicos sintomáticos durante una mediana de seguimiento de 2,5 meses fue de 0,3%, 2% y 6,7% en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. La escala fue validada externamente por el grupo Vienna CATS (*Cancer and Thrombosis Study*) en 819 pacientes con cáncer (38). En la tabla 3-2 se muestran este puntaje predictivo.

Biomarcadores como el dímero D y la P-selectina soluble se han adicionado a la escala de Khorana para constituir el Vienna CATS score. La probabilidad acumulativa de un evento tromboembólico luego de seis meses en pacientes con puntajes de alto riesgo (mayor o igual a 5) fue de 35%, 10,3% en riesgo intermedio (3 puntos) y 1% en pacientes con puntaje de cero. (38) En una publicación posterior el mismo grupo investigó la generación de trombina a través de la prueba de la determinación de generación pico de trombina encontrando que los pacientes con un pico de trombina elevado tenían una probabilidad acumulada de trombosis mayor a seis meses (11% vs 4% en aquellos con pico de generación de trombina bajo). (34) El uso individual de biomarcadores o su asociación a puntajes clínicos como el de Khorana mejora la estratificación de riesgo de los pacientes a un mayor costo. Se necesitan estudios adicionales para valorar la relación riesgo beneficio (38).

En el 2012 Verso et al (39) propusieron el puntaje Protecht el cual adiciona al puntaje de Khorana un punto si el paciente recibe tratamiento con cisplatino/carboplatino o con gemcitabina.

Recientemente se comparó de forma prospectiva el desempeño de los puntajes de Khorana, Viena, Protecht y Conko en 876 pacientes de los cuales 53 (6,1%) desarrollaron tromboembolismo. El estadístico c de los puntajes de riesgo estuvo entre 0,5 y 0,57. La incidencia de tromboembolismo venoso a seis meses iba desde 6.5% (95% IC, 2,8-12) para el puntaje de Khorana a 9,6% (95% IC, 6,6-13) para el puntaje Protecht. En la categoría de alto riesgo los hazard ratio para eventos tromboembólicos fueron mayores para el puntaje de Vienna (HR 1,7; 95% IC 1,0-3,1) y Protecht (HR 2,1; 95% IC 1,2-3,6). En general el desempeño de los puntajes para predecir trombosis en pacientes con cáncer es malo y se explica en parte porque los niveles de hemoglobina, leucocitos y plaquetas no se asociaron significativamente con tromboembolismo venoso, además de la baja prevalencia de índices de masa corporal mayores a 35. Igualmente la incidencia de trombosis en los pacientes de bajo riesgo a seis meses fue de 5-6%, comparado con 8 a 10% en pacientes de alto riesgo (40).

Tabla 3-2. *Modelo predictivo de Khorana de trombosis en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia.*

Característica del paciente	Puntaje de riesgo
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular)	1
Recuento de plaquetas prequimioterapia de $350 \times 10^9/L$ o mayor	1
Niveles de hemoglobina menores de 10 g/dl o uso de factores de crecimiento eritrocitario	1
Recuento de leucocitos prequimioterapia mayor de $11 \times 10^9/L$	1
Índice de masa corporal de 35 kg/m^2 o mayor	1

Nota: Categorías de riesgo: Bajo (puntaje de 0), intermedio (puntaje de 1 a 2), Alto (puntaje de 3 o más).

Papel de la tromboprofilaxis.

Las guías internacionales actuales no recomiendan de forma rutinaria la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes ambulatorios con cáncer. El uso de heparinas de bajo peso molecular en dosis profilácticas disminuye a la mitad el riesgo relativo de eventos tromboembólicos con una reducción absoluta del riesgo de 2-2,5%. Sin embargo, el número necesario a tratar de 40 a 50 es demasiado bajo para justificar el potencial incremento del riesgo de sangrado y la carga de inyecciones subcutáneas diarias por un tiempo prolongado. (40) Una revisión sistemática reciente del grupo Cochrane muestra que el uso de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo determinado por los puntajes de Vienna CATS o Protecht puede teóricamente generar una reducción en el riesgo absoluto de 4-5% con un número necesario a tratar de 20 a 25. La misma revisión sistemática mostró que la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular fue asociada con un aumento del riesgo de sangrado mayor de 44% con un NNH (número necesario a dañar) de 125, por lo cual este riesgo debe ser balanceado cuidadosamente con los beneficios (41).

Si bien el uso de profilaxis antitrombótica es casi universal en los pacientes hospitalizados con cáncer, no hay ensayos clínicos dirigidos a la profilaxis primaria de TEV en pacientes hospitalizados con complicaciones médicas y sólo una minoría de los pacientes de los estudios clásicos de tromboprofilaxis tenían cáncer. Por lo anterior la evidencia clínica es limitada (42). Las guías NCCN y ASCO recomiendan tromboprofilaxis de rutina en todos los pacientes hospitalizados con cáncer excepto en aquellos admitidos para un procedimiento menor o quimioterapia (43)(44).

En cuanto al uso de profilaxis antitrombótica luego de cirugía, el estudio RISTOS, estudio multicéntrico observacional prospectivo, analizó 2373 pacientes con cáncer y cirugía reciente. La incidencia de TEV sintomáticos a 30 días fue de 2,1%. La media de tiempo para desarrollar un TEV fue de 17 días. Más del 80% de los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica durante la hospitalización, 31% recibieron profilaxis luego del alta y 23% la continuaban luego del día 21. Se encontraron 41 fallecimientos en el postoperatorio de los cuales 19 estuvieron relacionados a eventos tromboembólicos venosos (46%) y 4 relacionados con sangrado (10%) (45).

Un metaanálisis de siete estudios prospectivos que evaluaban la profilaxis antitrombótica extendida después de cirugía abdominal o pélvica de cáncer encontró reducción de 56%

en todos los TEV (2,6% vs 5,6%; RR 0,44 (95% IC, 0,28-0,70)), reducción de TVP proximal en un 54% (1,4 vs 2,8%; RR 0,46 (95% IC, 0,23-0,91)). La reducción de riesgo para tromboembolia pulmonar no fue significativa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sangrado mayor (1,8% vs 1%) y mortalidad por todas las causas (4,2% vs 3,6%)(46). Por lo anterior las guías más recientes de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) y ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) recomiendan tromboprolifaxis con duración extendida para pacientes con cáncer con cirugías abdomino pélvicas de alto riesgo (43)(44).

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer.

El tratamiento para TEV asociado a cáncer puede ser dividido en tres fases: inicial (primeros 7-10 días de tratamiento), corto plazo (meses uno al seis) y largo plazo (más de seis meses).

Las heparinas de bajo peso molecular son la terapia estándar para el manejo de la trombosis venosa de los pacientes con cáncer activo. En el estudio CLOT (47) se demostró que la dalteparina fue más efectiva que el tratamiento oral con warfarina en reducir la tasa de eventos trombóticos recurrentes en los pacientes con cáncer: 50% de reducción en TEV comparado con warfarina (dalteparina 9% vs warfarina 17%; HR 0.48 (95% IC, 0,30-0,77)). No se encontró diferencia entre la dalteparina y la warfarina en la tasa de sangrado mayor o de cualquier sangrado: dalteparina 6% vs warfarina 5%; P= 0,9. La mortalidad fue similar en ambos grupos (dalteparina 39% vs warfarina 41%; P=0,53). Previamente un metaanálisis de trece estudios aleatorizados y controlados en pacientes con TEV con o sin cáncer, había demostrado que las heparinas de bajo peso molecular son al menos tan efectivas como la heparina no fraccionada en prevenir TEV recurrente (RR, 0,85 (95% IC, 0,65-1,12)). No se encontraron diferencias en sangrado mayor, sangrado menor o trombocitopenia. Se encontró una diferencia significativa en el riesgo de muerte. (48)

Más recientemente el estudio CATCH (Comparison of Acute Treatments in Cancer Hemostasis) aleatorizó 900 pacientes con trombosis y cáncer a tinzaparina 175 unidades por kilogramo diarias versus tinzaparina con transición a warfarina titulada para alcanzar un INR (razón interaccional normalizada) de 2 a 3. El riesgo de TEV recurrente fue porcentualmente menor en el grupo de tinzaparina vs warfarina aunque no alcanzó

significancia estadística (tinzaparina 7,2% vs warfarina 10,5%; HR, 0,65 (95% IC, 0,41-1,03) P=0,07). El riesgo de sangrado mayor y de muerte fueron similares (49).

Las diferencias en los resultados de los estudios CLOT y CATCH se explican porque las poblaciones son diferentes: los pacientes del estudio CATCH tenían menos enfermedad metastásica (55% para el CATCH y 67% para el CLOT), menos pacientes en el CATCH tenían un ECOG de 2 (23% vs 36%) y menos pacientes en el CATCH tenían historia previa de trombosis (6% vs 11%). Diferencias en la distribución geográfica, sitios de tumor primario y tratamientos anticáncer asociados pudieron también contribuir a diferentes resultados. El tiempo de anticoagulación efectiva fue similar en ambos grupos. La tasa de eventos trombóticos en el grupo de warfarina fue menor a la esperada lo cual disminuyó el poder de estudio para detectar diferencias (49).

La warfarina, usada con el objetivo de alcanzar un INR entre dos y tres, se considera un tratamiento aceptable en los pacientes con trombosis y cáncer, especialmente cuando no se dispone de heparinas de bajo peso molecular. En las guías del *American College of Chest Physicians* (50) el uso de warfarina para el tratamiento de trombosis en pacientes con cáncer tiene un grado de recomendación 2B (recomendación débil, pero no es un tratamiento contraindicado). Para el correcto uso de la warfarina se requiere una frecuente monitoría de laboratorio de la actividad anticoagulante con el INR, especialmente durante los primeros días de tratamiento mientras se encuentra la dosis anticoagulante adecuada que logre estabilizar el INR dentro del rango terapéutico (INR entre 2 y 3).

El Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica reportó 1502 pacientes con cáncer y trombosis que recibieron al menos seis meses de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular. Luego de seis meses, 763 continuaron las heparinas de bajo peso molecular mientras 739 fueron cambiados a warfarina. El riesgo de TEV recurrente (HR 0,67 (95% IC, 0,44-1,02)) y sangrado mayor (HR, 1,05 (95% IC, 0,79-1,55)) fueron similares. Los autores concluyen que la warfarina es una alternativa aceptable para el tratamiento en pacientes que no toleran el tratamiento a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular (51). Igualmente Marshall et al (52) reportaron un análisis retrospectivo de 236 pacientes con trombosis y cáncer manejados en una clínica de anticoagulación, de los cuales el 55,9% se manejaron a largo plazo con warfarina. La recurrencia a seis meses fue de 4% en el grupo de warfarina comparado con el 10,3% con dalteparina y las complicaciones de sangrado ocurrieron en el 10,6% de los pacientes que tomaban

warfarina versus 17% en enoxaparina, 27% con dalteparina y 14,3% con fondaparinux. Se concluye que la warfarina pudiera ser un tratamiento aceptable en algunos pacientes con cáncer y TEV; se requieren estudios adicionales para definir esta población de pacientes.

Respecto al uso de los nuevos anticoagulantes orales, se ha demostrado que son al menos tan efectivos como la terapia convencional con heparinas de bajo peso molecular/warfarina en la población general de pacientes con trombosis. La mayoría de estos estudios incluía un subgrupo muy pequeño de pacientes con cáncer, por lo cual no se pueden generalizar estos resultados. En un metaanálisis reciente (53) que incluyó seis estudios con 1.132 pacientes, que comparaba nuevos anticoagulantes orales con anticoagulación convencional (dos con dabigatrán, dos con rivaroxabán, uno con edoxabán y uno con apixaban), mostró recurrencia de TEV en 3,9% de pacientes con nuevos anticoagulantes versus 6% en pacientes con tratamiento convencional (OR, 0,63; 95% IC, 0,37-1,10; I2 0%). No se encontraron diferencias en sangrado mayor. Estos desenlaces son significativamente mejores que por ejemplo, los de los estudios CLOT y CATCH, por lo que las poblaciones no son comparables.

Un estudio unicéntrico retrospectivo de 118 pacientes con cáncer que recibieron rivaroxaban versus 178 pacientes con trombosis sin cáncer con el mismo tratamiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia de tromboembolismo venoso entre los dos brazos (3,3% en pacientes con cáncer y 2,8% en pacientes sin cáncer, $P=0,533$). La tasa de sangrado mayor fue de 2,5% en los pacientes con cáncer versus ningún eventos en los pacientes sin neoplasia. Combinando los desenlaces de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente significativo, la tasa fue significativamente más alta en los pacientes con cáncer (5,9% vs 0,6%, $P=0,008$) (54).

La información hasta el momento es limitada y las poblaciones estudiadas (la mayoría de bajo riesgo) no permiten hacer generalizaciones a todos los pacientes con cáncer. En consecuencia las guías de tratamiento de enfermedad tromboembólica y cáncer no recomiendan aún el uso de anticoagulantes orales directos hasta disponer de información adicional acerca de su eficacia (55).

Duración de la anticoagulación en pacientes con trombosis y cáncer.

La recomendación de las guías del ACCP, NCCN y ASCO (50)(43)(44), para el tratamiento de la tromboembolia venosa asociada a cáncer es la monoterapia con heparinas de bajo peso molecular por tres a seis meses. Los datos de seguridad y eficacia más allá de este tiempo son escasos. En este sentido, el estudio DALTECAN (multicéntrico, de un solo brazo, abierto) evaluó la seguridad de la dalteparina en pacientes recibiendo este tratamiento hasta por un año. De los 334 pacientes estudiados, 185 y 109 completaron seis y un año de tratamiento respectivamente. La frecuencia global de sangrado mayor fue de 10.2% distribuido en una incidencia de 3,6% el primer mes y entre 0,8% y 1,8% durante los meses dos a seis y 0% y 1,4% durante los meses siete a doce. Se registraron eventos tromboembólicos recurrentes en 37 pacientes (11,1%), distribuidos en una incidencia de 8,7% durante los meses uno al seis y 4,1% durante los meses siete a doce. Un total de 116 pacientes (33,8%) fallecieron durante los doce meses del estudio, 105 de cáncer, cuatro de embolia pulmonar y dos por sangrado. Después del evento de muerte, un evento adverso (26,2%) y retiro del consentimiento (18,3%) fueron las razones más importantes para el retiro del estudio (56).

Tabla 3-3 *Factores de riesgo para evento tromboembólico recurrente en pacientes con cáncer.*

Característica	Riesgo	Ref.
Estadio del cáncer		
TNM estadio 1 y 2	HR, 1,9 (0,8-4,2)	(3)
TNM estadio 3	HR, 5,3 (2,5-10,9)	
TNM estadio 4	HR, 4,6 (2,3-9,0)	
Enfermedad metastásica vs localizada	RR, 1,36 (1,06-1,74)	(57)
Cáncer pancreático estadio IV	HR, 6,38 (2,69-15,13)	(58)
Progresión del estadio	HR, 2,14 (1,30-3,52)	
Sitio del cáncer		
Pulmón	HR, 6,9 (3,0-15,9)	(3)
Gastrointestinal	HR, 5,1 (2,3-11,3)	
Genitourinario	HR, 3,7 (1,7-8,0)	
Hepatobiliar	HR, 2,9 (1,2-7,0)	(49)
Cáncer cerebral	HR, 4,57 (2,07-10,09)	(58)

Neoplasia mieloproliferativa o mielodisplásica	HR, 3,49 (1,59-7,68)	
Cáncer de ovario	HR, 3,22 (1,57-6,59)	
Otras características		
Niveles elevados de factor tisular (>64,6 pg/ml)	aHR, 3,4 (2,1-5,5)	(49)
Compresión venosa	HR, 2,96 (1,8-4,9)	
Enfermedad neurológica con paresia de miembros inferiores	HR, 2,38 (1,14-4,97)	(58)
Diagnóstico de cáncer dentro de los tres meses siguientes al evento trombótico	OR, 2,4 (1,5-3,6) para TVP OR, 2,0 (1,2-3,1) para TEP	(59)
Edad menor de 65 años	OR, 1,6 (1,0-2,4) para TVP OR, 3,0 (1,9-4,9) para TEP	
TEP sintomático en la presentación	OR, 1,9 (1,2-3,2) para TEP	

No existen estudios aleatorizados que hayan examinado la duración de la anticoagulación en pacientes con cáncer. La decisión se debe evaluar caso por caso teniendo en cuenta la evidencia objetiva de la persistencia del cáncer, marcadores tumorales, persistencia de factores de riesgo para TEV, preferencias del paciente, riesgo de sangrado con la anticoagulación y adherencia al tratamiento (43). La ecografía dúplex al sexto mes de tratamiento puede ser pronóstica dado que si es negativa se asocia con un riesgo significativamente más bajo de recurrencia según los datos del estudio DACUS (*Cancer Duration of Anticoagulation Based on Compression UltraSonography Study*), 2,8% vs 21,7%, P menor a 0,001 (casi un incremento de ocho veces el riesgo). Como ocurre en los pacientes sin cáncer, más del 20% de los eventos recurrentes comprometieron el miembro inferior contralateral, sugiriendo que la presencia de trombosis residual es un marcador de hipercoagulabilidad (60). La tabla 3-3 resume los factores de riesgo para evento tromboembólico recurrente en pacientes con cáncer.

Una de las herramientas para individualizar la duración del tratamiento anticoagulante sería el desarrollo de puntajes de predicción para TEV recurrentes. En este sentido el puntaje de Ottawa identificó cuatro factores predictores de recurrencia de TEV: sexo, sitio del tumor primario, estadio del tumor y evento tromboembólico previo en una cohorte de 543 pacientes. Se encontró una sensibilidad del 100%, 98,1% de valor predictivo negativo y un LR (*likelihood ratio*) de 0,16. Pacientes con puntajes menores o iguales a cero tenían bajo riesgo de recurrencia (menos del 4,5%) y pacientes con puntajes de 1 ó más se calificaban como de alto riesgo de recurrencia (mayor de 19%) (31). Los estudios de validación han reportado hallazgos mixtos, por lo cual aún no se considera su aplicación para definir la duración de la anticoagulación en pacientes con cáncer (55). En la tabla 3-4 se muestran las variables de este puntaje predictivo de retrombosis.

Tabla 3-4 *Puntaje de Ottawa para riesgo de TEV recurrente en pacientes con trombosis asociada a cáncer*

Variable	Puntos
Sexo femenino	1
Cáncer pulmonar	1
Cáncer de mama	-1
Estadio TNM	-2
Evento TEV previo	1

Nota: Probabilidad clínica: Baja (menor o igual a 0 puntos), alta (mayor o igual a 1 punto).

4. Materiales y métodos

Diseño del estudio.

Estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de pacientes con trombosis y cáncer.

Definición de sujetos del estudio.

Criterios de inclusión. Se incluirán pacientes que cumplan todas las tres siguientes características:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de cáncer confirmado por histología en cualquier etapa.
3. Diagnóstico de trombosis venosa en cualquier sitio corporal confirmada objetivamente por cualquier método diagnóstico (ecografía, doppler, tomografía, resonancia magnética, venografía, gamagrafía ventilación perfusión, hallazgos de autopsia) desde un año antes del diagnóstico o luego del diagnóstico de la neoplasia.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que reciben terapia citotóxica o biológica para otras enfermedades diferentes al cáncer.
- Pacientes con trombosis venosa superficial (a menos que concomitantemente presenten trombosis venosa profunda).
- Pacientes con tumores hematológicos (mieloma, linfomas, leucemias, etc).
- Pacientes embarazadas o en etapa de lactancia.

Descripción de las intervenciones. Por la naturaleza del estudio no se realizarán intervenciones directas a los pacientes incluidos.

Procedimientos.

Fuentes de recolección de la información. La fuente de información primaria será la historia clínica donde se tomarán las variables de estudio. Para la identificación de los casos se revisarán los registros de consulta externa de hematología desde enero de 2014, los registros de farmacia de formulación de heparinas de bajo peso molecular a dosis plenas y los registros de radiología de los diagnósticos de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa mesentérica, trombosis de venas suprahepáticas y trombosis venosa cerebral.

Instrumentos. Para la recolección de la información se diseñó un formulario de registro manual. Semanalmente los datos del formulario serán llevados a una base de datos diseñada en el programa SPSS versión 21 y R.

Actividades.

1. Elaboración de instrumento de recolección de la información.
2. Validación de la variabilidad intra-observador mediante un coeficiente kappa de Cohen, realizado en una muestra del 20% de del total de formatos de pacientes incluidos. Se estableció a priori una coeficiente $>$ al 70%, como una fuerza de concordancia aceptable para cada variable.
3. Diseño de una base de datos en SPSS versión 21 y R, donde serán transcritos los datos obtenidos en el instrumento de recolección.

4. Búsqueda de los casos en los registros de consulta externa de hematología, registro de farmacia (formulaciones de heparinas de bajo peso molecular a dosis plena, fondaparinux o warfarina), y en el registro de radiología y medicina nuclear.
5. Revisión de los registros de las historias clínicas de cada uno de los pacientes e identificación de los sujetos del estudio con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.
6. Diligenciamiento del instrumento de recolección de la información y transcripción de ésta a la base de datos.

La revisión de la historia clínica y el diligenciamiento del formulario serán llevados a cabo por los investigadores principales. Los mismos se encargarán del diseño y diligenciamiento de la base de datos. El sitio de acceso al sistema de información será aquel que el departamento de investigaciones autorice. La revisión de las historias se realizará los miércoles en la tarde (tarde asignada a labores de investigación para los residentes de la Universidad Nacional).

Plan de análisis.

Para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central (media), medidas de posición (mediana) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar y rango intercuartil) de acuerdo a si tienen o no distribución normal.

Definición de variables. Ver anexo 2.

Desenlaces. El estudio será netamente descriptivo y se partirá del desenlace para identificar los sujetos a describir.

Conducción del estudio

Sitio de investigación. El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Cancerología.

Manejo de sustancias o especímenes biológicos. No requiere.

Confidencialidad. La revisión de las historias clínicas se hará manteniendo estricta confidencialidad de la información obtenida y los datos de los pacientes. Solo el investigador principal tendrá acceso a la información de los pacientes para la revisión de historias y recolección de los datos. Desde el momento de diligenciamiento del instrumento, se asina un número serial a cada formato que será el ingresado a la base de datos de tal manera que en ella no haya ningún dato que permita identificar a los pacientes por particulares ajenos al estudio. Los instrumentos en físico se almacenarán en un archivador físico y la base de datos también se almacenará en el disco duro del computador del investigador principal.

Recolección de datos. Se construyó un instrumento para la recolección de los datos (ver anexo 2), como se explicó, el investigador principal será quien revise las historias y diligencia el instrumento de recolección de datos. Se realizará la validación de la variabilidad intra-observador mediante un coeficiente *kappa de Cohen*, realizado en una muestra del 20% de del total de formatos de pacientes incluidos, estableciendo un valor mayor al 70% como una fuerza de concordancia aceptable para cada variable. La información será consignada en la base de datos por el investigador principal.

El estudio estará abierto a la monitorización por parte de los entes correspondientes tanto de la Universidad como del Instituto Nacional de Cancerología durante todas sus fases de desarrollo.

Consideraciones éticas

Esta investigación se guiará por la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia, por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Al ser esta investigación un estudio descriptivo, en donde se emplearán el registro de datos a través de revisión de la historia clínica, se considera una investigación con riesgo mínimo, sin embargo, no se identificarán los participantes ni se tratarán aspectos sensitivos de su conducta.

La investigación se desarrollará luego de obtener la aprobación del proyecto por parte del comité de ética en investigación del INC y de la Universidad Nacional de Colombia.

De igual manera, el acceso a la información de la historia clínica, será previa autorización del comité de ética del INC y se garantizará el cumplimiento a los requisitos exigidos por la ley 1995 de 1999 para el manejo de la historia clínica con el fin de proteger la confidencialidad y la intimidad de este documento. Solo el investigador principal tendrá acceso a la historia clínica. En el formulario de investigación los pacientes serán identificados con un número, y la relación entre el número y la identidad del paciente sólo será conocida por el investigador principal. En el momento del análisis de la información y la presentación de resultados no se mencionarán en ningún momento las identidades de los participantes.

Seguridad. No aplica

Consideraciones ambientales. No aplica

Aseguramiento y control de la calidad. El protocolo de investigación deberá ser revisado y aprobado por el grupo de investigaciones del INC y el comité asesor de trabajos de investigación en hematología de la Universidad Nacional de Colombia.

5. Resultados

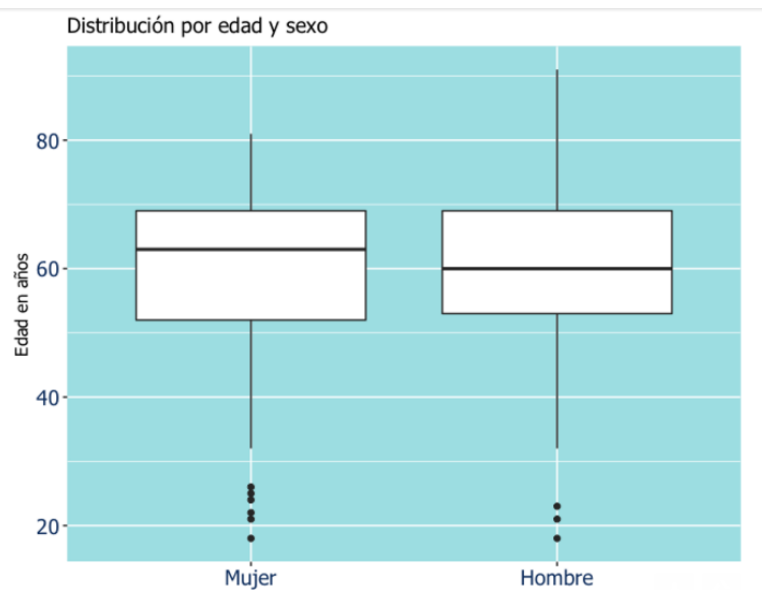
En los registros de consulta externa del servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2015 y junio de 2017, se identificaron 275 pacientes con trombosis y cáncer, de los cuales fueron excluidos 22 pacientes por las siguientes causas: 7 por tratarse de trombosis venosas superficiales, 8 pacientes por no contar con datos completos (ausencia de registro de fecha de trombosis, del tipo de trombosis o de registro claro del diagnóstico), cuatro pacientes por trombosis que antecedieron al diagnóstico de neoplasia en más de un año y tres pacientes con trombosis pero que no tenían un antecedente de neoplasia.

Finalmente se analizaron 253 pacientes. Todos los pacientes fueron remitidos de la consulta externa de oncología luego del diagnóstico de trombosis.

5.1 Características demográficas y clínicas

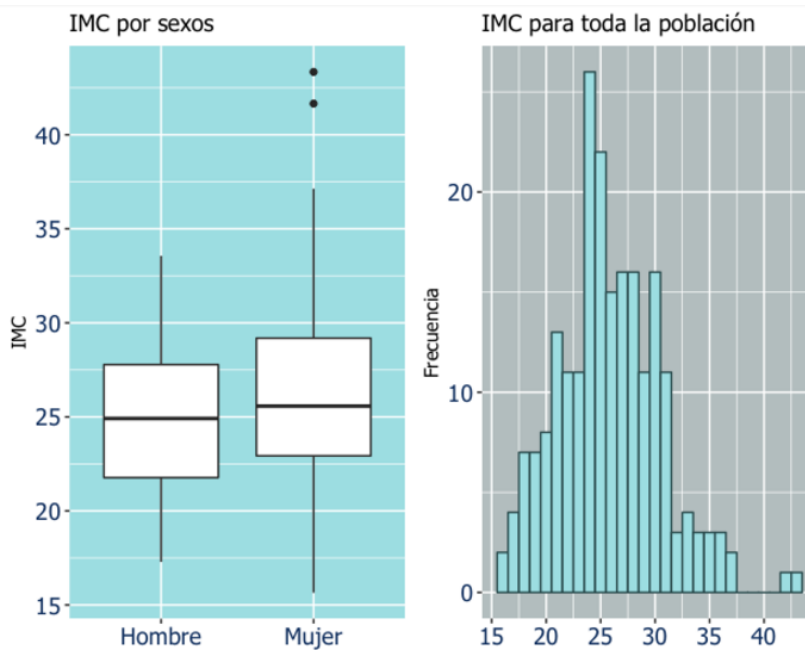
El 30,4% de los pacientes (n=77) eran de sexo masculino y el 69,6% (n=176) de sexo femenino. La mediana de edad fue de 61 años (RIQ=73, min 18, max 91) que distribuida por sexo fue de 63 años en los hombres (RIQ=63, min 18, max 81) y de 60 años en las mujeres (RIQ=73, min 18, max 91). Los pacientes mayores de 65 años constituían el 44,7% de la muestra (n=113). Ocho pacientes tenían 80 años o más. La figura 5-1 muestra la distribución de la población por edad y sexo.

Figura 5-1. *Distribución de la población por edad y sexo.*



El peso y el índice de masa corporal (IMC) mostraron distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,352$ y $0,749$ respectivamente). La media del peso fue de 64,4 kg y su desviación estándar (DS) fue de 13,0. El IMC tuvo una media de 25,77 con una desviación estándar de 4,74, con un valor mínimo de 15,65 y máximo de 43,4. La variable IMC tuvo 37 valores perdidos por falta de registro en la historia clínica inicial. La figura 5-2 muestra la distribución del IMC por sexo y para toda la población.

Figura 5-2. Distribución del IMC por sexo y para toda la población



En cuanto a la funcionalidad medida por la escala ECOG en la primera valoración, el 29,9% de los pacientes tenían ECOG 0, el 57,7% ECOG 1, el 9,2% ECOG de 2 y el 2,8% ECOG de 3. Sólo hubo dos valores perdidos por falta de registro.

El régimen de seguridad social de los pacientes se distribuía de la siguiente forma: 61,1% de los pacientes estaban afiliados al régimen contributivo y el 38,9% al régimen subsidiado. Se presentaron nueve datos perdidos explicados por registros temporales de atención particular o por no claridad en la historia clínica del tipo de régimen.

El 59,3% de los pacientes (n=150) presentaba algún antecedente. Dentro de este grupo de pacientes la hipertensión arterial (60,7%), el antecedente de tabaquismo (30,7%), de

enfermedad pulmonar (10%), cirugía dentro del mes anterior a la trombosis (10%) y la diabetes (9,3%) fueron los antecedentes más frecuentes.

Tomando toda la muestra de pacientes (n=253), el 2% (n=5) había presentado enfermedad cerebrovascular, el 36% (n=91) hipertensión arterial, el 2,8% (n=7) enfermedad renal crónica, el 2,4% (n=6) enfermedad cardíaca previa de los cuales cinco pacientes habían presentado IAM o enfermedad coronaria, el 0,8% de los pacientes (n=2) había presentado otro tipo de trombosis arteriales, el 5.9% (n=15) enfermedad pulmonar, el 5,5% (n=14) diabetes mellitus y el 18,2% (n=46) tenía antecedente de tabaquismo.

El 4% de los pacientes (n=10) había presentado trombosis que antecedían por más de un año al diagnóstico de neoplasia, el 2% (n=5) tenían antecedente de positividad en alguna prueba de anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico, dos pacientes (0,8%) tenían antecedente de lupus y un paciente (0,4%) tenía antecedente de artritis reumatoide.

Nueve pacientes (3,6%) habían tenido diagnóstico de neoplasias previas al evento actual.

El 5.9% (n=15) de los pacientes tuvieron una cirugía dentro del mes anterior a la trombosis.

5.2 Características de laboratorio

En cuanto a las variables del hemograma, la mediana del recuento de leucocitos fue de 7.730 células/microlitro (RIQ=25.820, min 2440 max 28.260), hubo 56 valores perdidos por falta de registro en la historia clínica. La mediana del conteo de neutrófilos fue de 4.750 células/microlitro (RIQ=24.220, min 1.090 max 25.310) con 58 valores perdidos. El recuento de plaquetas tuvo una mediana de 324.000 células/microlitro (RIQ=721.000, min 155.000 max 876.000) con 56 valores perdidos. La hemoglobina mostró una distribución normal con una media de 13,2 gramos/decilitro y una desviación estándar de 2,74 con 56 valores perdidos.

En cuanto a la concentración sérica de creatinina se encontró una mediana de 0,79 miligramos/decilitro (RIQ=5,85, min 0,16 max 6,01). La mediana de la concentración de

albúmina fue de 3,86 gramos/decilitro (RIQ=3,61, min 1,37 max 4,98). La concentración de bilirrubina mostró una mediana de 0,5 miligramos/decilitro (RIQ=3,40, min 0,1 max 3,5). El número de valores perdidos fue de 61, 143 y 148 para la creatinina, albúmina y bilirrubina respectivamente.

5.3 Características de la neoplasia

Los ocho sitios de tumor primario más frecuentes en orden descendente fueron: mama con un 15,8% (n=40), colorrectal con un 11,5% (n=29), cuello uterino 9,5% (n=24), gástrico y próstata con un 9,1% cada uno (n=23 en cada grupo), pulmón 5,9% (n=15), ovario 5,5% (n=14) y útero con un 4,7% (n=12). En la figura 5-3 se muestran los datos completos de frecuencia de cada tumor y en la figura 5-4 se muestra la distribución de edad por tumor primario.

Las histologías del tumor primario se detallan en la tabla 5-1; las más frecuentes fueron: adenocarcinoma con un 65,2% de los casos (n=165), carcinoma escamocelular 13% (n=33), sarcoma 4,7% (n=12), tumor neuroendocrino 3,6% (n=9), carcinoma papilar de tiroides 2% (n=5) y melanoma 1,6% (n=4).

En cuanto a la presencia de metástasis el 27,3% de los pacientes (n=69) las presentaba. De acuerdo a la clasificación TNM dos pacientes estaban en estadio 0, 23 pacientes (9%) estaban en estadio I, 48 pacientes estaban en estadio II (18,9%), 84 pacientes fueron clasificados como estadio III (33,2%) y 74 pacientes estaban en estadio IV (29,2%). No se logró clasificar o estadificar con los datos de la historia clínica al 8,7% de los pacientes (n=22). En la figura 5-5 se muestra la clasificación TNM en mayor detalle.

Figura 5-3. *Sitio del tumor primario.*

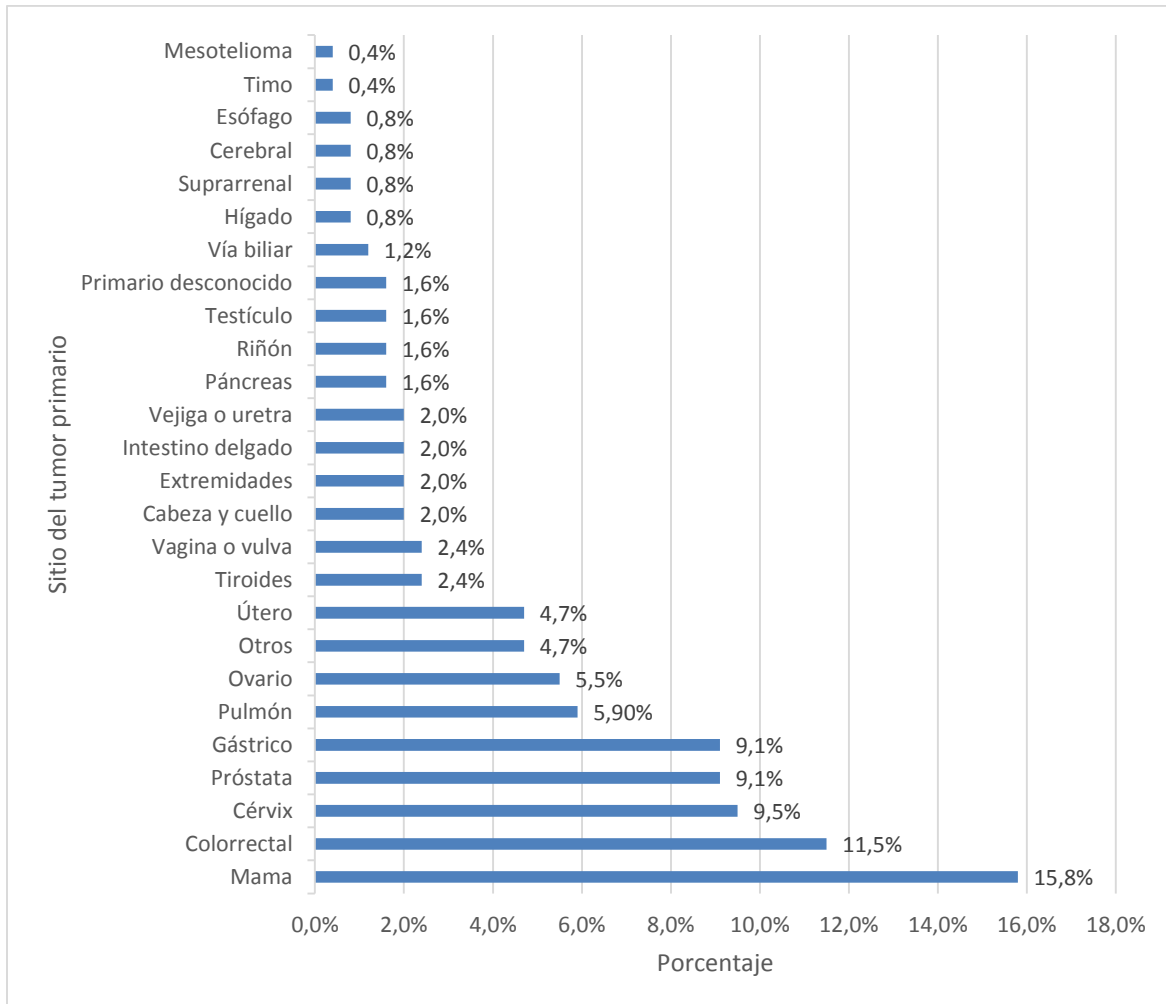
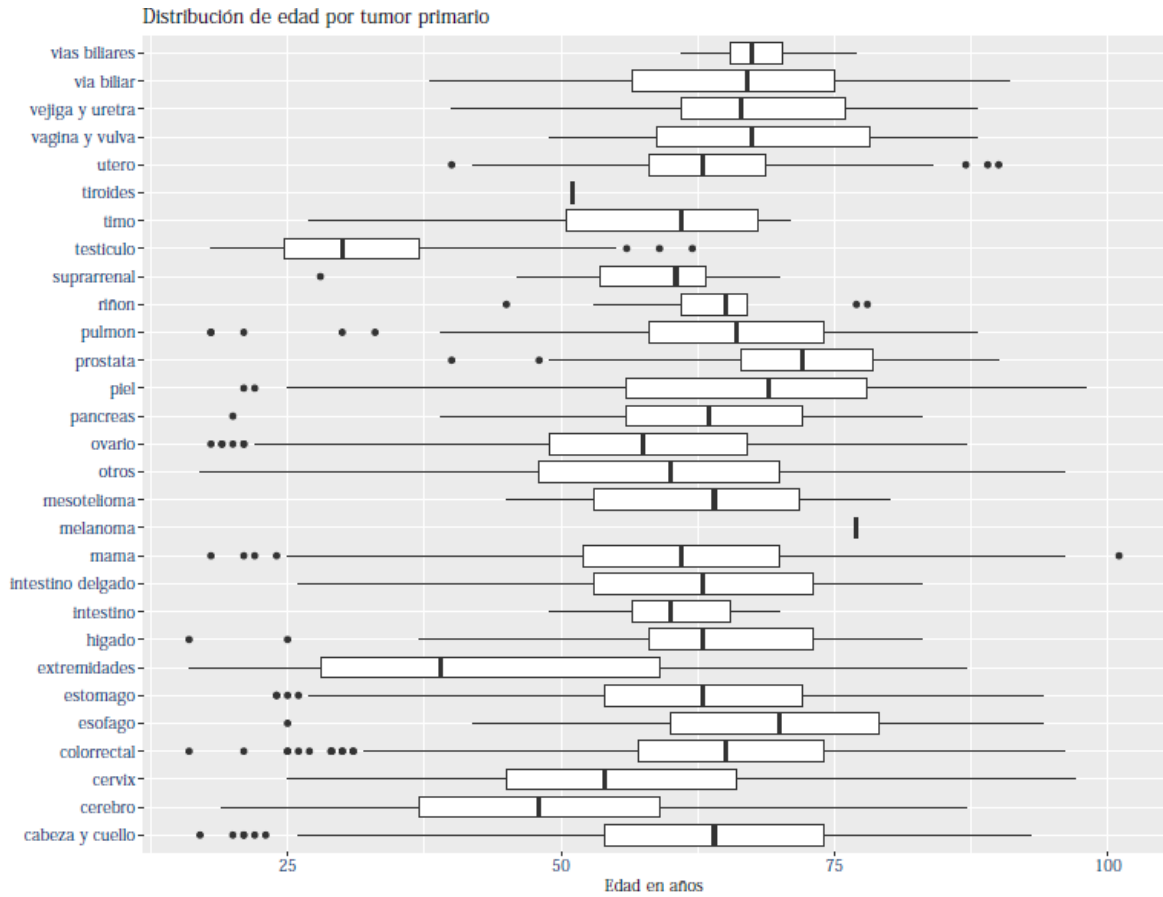
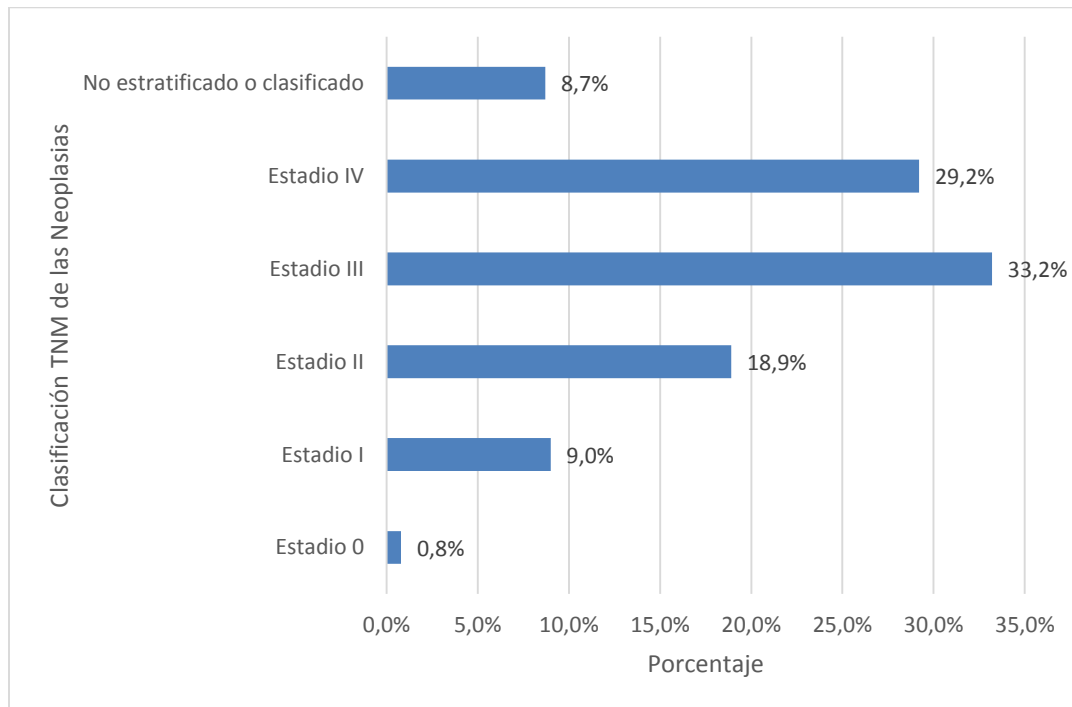


Figura 5-4. *Distribución de la edad por cada tumor primario.*Tabla 5-1. *Histología del tumor primario.*

Histología	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Adenocarcinoma	165	65.2	65.2
Carcinoma de células escamosas	33	13.0	78.3
Sarcoma	12	4.7	83.0
Melanoma	4	1.6	84.6
Células transicionales	3	1.2	85.8
Células claras	3	1.2	87.0
Glioblastoma	1	.4	87.4
Tumor neuroendocrino	9	3.6	90.9
Tumor de células germinales	4	1.6	92.5
Carcinoma medular de tiroides	1	.4	92.9
Carcinoma papilar	5	2.0	94.9

Otras histologías	7	2.8	97.6
Otros carcinomas	6	2.4	100.0
Total	253	100.0	

Figura 5-5. Clasificación TNM de las neoplasias.



5.4 Tasa de incidencia de trombosis general y discriminada por neoplasia

Dado que se contó con la información del total de pacientes atendidos por servicio de oncología en los años 2015 y 2016 (n=8924) (tabla 5-2) y también con los eventos tromboembólicos venosos diagnosticados durante ese período de tiempo (n=85) (tabla 5-3) se calculó la incidencia acumulada de trombosis por cada neoplasia para ese período de tiempo, datos que se muestran en la tabla 5-4.

Tabla 5-2. *Pacientes atendidos por el servicio de oncología del INC durante los años 2015 y 2016 discriminados por tipo de tumor.*

Tipo de tumor	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cabeza y cuello	313	3.5	3.5
Cerebro	176	2.0	5.5
Cérvix	626	7.0	12.5
Colorrectal	1166	13.1	25.6
Esófago	178	2.0	27.6
Estómago	845	9.5	37.0
Extremidades	75	.8	37.9
Hígado	57	.6	38.5
Intestino	68	.8	39.3
Mama	2823	31.6	70.9
Melanoma	178	2.0	72.9
Mesotelioma	21	.2	73.1
Otros	604	6.8	79.9
Ovario	304	3.4	83.3
Páncreas	88	1.0	84.3
Piel	140	1.6	85.9
Próstata	256	2.9	88.7
Pulmón	291	3.3	92.0
Riñón	105	1.2	93.2
Suprarrenal	8	.1	93.3
Testículo	103	1.2	94.4
Tiroides	99	1.1	95.5
Útero	237	2.7	98.2
Vagina y vulva	33	.4	98.5
Vejiga y uretra	61	.7	99.2
Vía biliar	69	.8	100.0
Total	8924	100.0	

Tabla 5-3. *Trombosis incidentes en los años 2015 y 2016 discriminadas por tumor primario.*

Tipo de tumor	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Pulmón	8	9.4	9.4
Cérvix	8	9.4	18.8
Colorrectal	11	12.9	31.8
Gástrico	10	11.8	43.5
Próstata	9	10.6	54.1
Mama	6	7.1	61.2
Hígado	2	2.4	63.5
Páncreas	2	2.4	65.9
Cabeza y cuello	2	2.4	68.2
Cerebral	1	1.2	69.4
Ovario	3	3.5	72.9
Útero	4	4.7	77.6
Primario desconocido	2	2.4	80.0
Vía biliar	1	1.2	81.2
Vejiga y uretra	1	1.2	82.4
Suprarrenal	1	1.2	83.5
Testículo	1	1.2	84.7
Mesotelioma	1	1.2	85.9
Riñón	1	1.2	87.1
Vagina o vulva	3	3.5	90.6
Intestino delgado	1	1.2	91.8
Otros	6	7.1	98.8
Extremidades	1	1.2	100.0
Total	85	100.0	

Tabla 5-4. *Incidencia acumulada de eventos tromboembólicos venosos discriminada por tipo de neoplasia durante los años 2015 y 2016 para tumores con más de 100 casos.*

Tipo de tumor	Proporción de casos de trombosis/total de tumores	Incidencia acumulada
Próstata	9/256	.0351
Pulmón	8/291	.0274
Cérvix	8/626	.0127
Útero	4/237	.0122
Gástrico	10/845	.0118
Ovario	3/304	.0098
Testículo	1/103	.0097
Riñón	1/105	.0095
Colorrectal	11/1166	.0094
Cabeza y cuello	2/313	.0063
Cerebral	1/176	.0056
Mama	6/2823	.0021
Todos los tumores	85/8924	.009

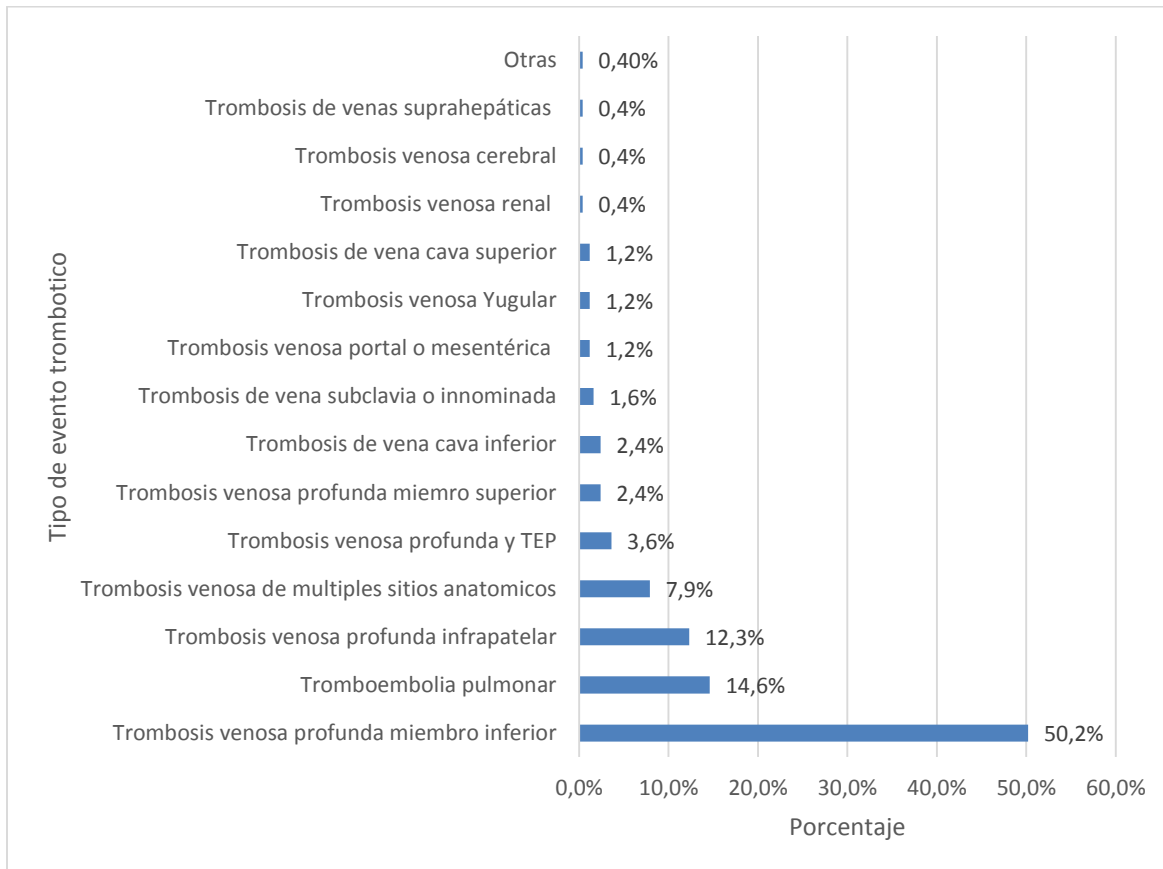
5.5 Características del evento tromboembólico venoso

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la trombosis fue de 391,5 días (RIQ=1041, min 0, max 9285). Esta variable presentó 27 valores perdidos.

El evento tromboembólico venoso más común fue la trombosis venosa profunda de miembro inferior en el 50,2% de los pacientes (n=127). Le siguen en frecuencia: la tromboembolia pulmonar en el 14,6% (n=37), la trombosis venosa profunda de miembro inferior infrapatelar en el 12,3% (n=31), la trombosis venosa de múltiples sitios anatómicos en el 7,9% (n=20), la asociación de trombosis venosa profunda de miembro inferior y TEP documentadas en el mismo evento en el 3,6% (n=9) y con una frecuencia idéntica la trombosis venosa profunda de miembro superior y la trombosis de vena cava inferior cada una con el 2,4% (n=6 pacientes en cada categoría). Si sumamos los nueve casos de trombosis venosa profunda y TEP a cada una de estas categorías se obtiene un porcentaje de trombosis venosa profunda de 53,7% (n=136) y de tromboembolismo pulmonar de 18,1% (n=46). Otros tipos de trombosis (trombosis venosa portal o mesentérica,

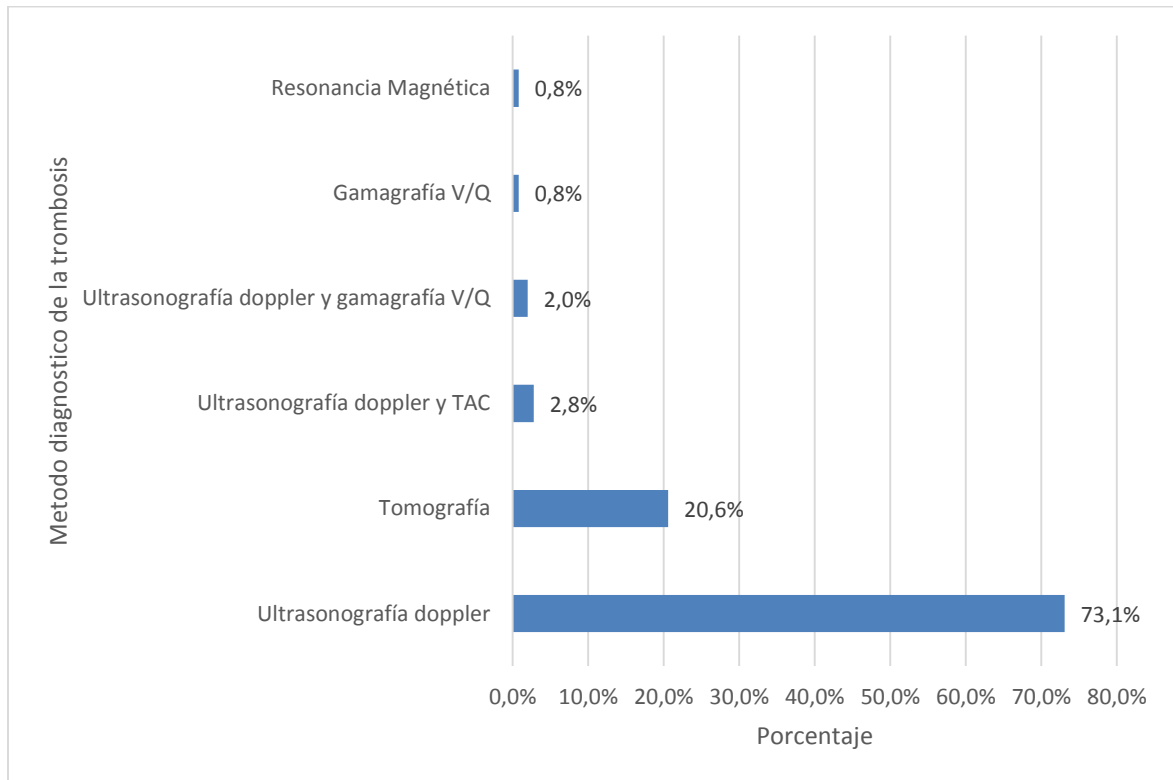
suprahepáticas, renal, cava superior, yugular, etc) tuvieron frecuencias menores al 2% y se muestran en la figura 5-6.

Figura 5-6. *Tipo de evento trombótico venoso.*



El 79,4% de los pacientes (n=201) presentó manifestaciones clínicas relacionadas con la trombosis.

La gran mayoría de las trombosis se diagnosticaron con ultrasonografía doppler (73,1%, n=185). La tomografía fue diagnóstica en el 20,6% de los pacientes (n=52). La trombosis fue documentada tanto por ecografía como por tomografía en el 2,8% de los eventos (n=7) y por ecografía y gamagrafía ventilación perfusión en el 2,0% de los pacientes (n=5). Sólo hubo dos casos (0,8%) diagnosticados por resonancia magnética y dos casos diagnosticados por gamagrafía ventilación perfusión únicamente. En la figura 5-7 se muestra la distribución de frecuencias de los métodos diagnósticos.

Figura 5-7. *Métodos diagnósticos de la trombosis.*

En cuanto a situaciones clínicas relacionadas con la trombosis el 11,9% de los eventos (n=30) estuvieron relacionados temporalmente con una cirugía mayor, el 3,2% (n=8) relacionado con la colocación de catéter venoso central, el 2,8% (n=7) tuvo relación temporal con hospitalización (cuando no se evidenciaba ningún otro evento adicional a la estancia hospitalaria, y complicación infecciosa e inmovilidad tuvieron relación temporal con un caso cada uno (0,4% en cada categoría). En la gran mayoría de los casos (81,4%, n=206) no se registró situación clínica relacionada a la trombosis. En la tabla 5-5 se detallan todas las situaciones clínicas relacionadas.

Tabla 5-5. *Situaciones clínicas relacionadas con la trombosis.*

Situación clínica	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cirugía mayor	30	11.9	11.9
Hospitalización	7	2.8	14.6
Complicación infecciosa	1	.4	15.0
Inmovilidad	1	.4	15.4
Colocación de catéter venoso central, PICC o catéter implantable	8	3.2	18.6
No se registró situación clínica relacionada	206	81.4	100.0
Total	253	100.0	

En el 9,9% de los casos (n=25) la trombosis precedió al diagnóstico de neoplasia hasta por un año. En este grupo de casos la mediana de tiempo desde el diagnóstico de trombosis al diagnóstico de neoplasia fue de 61 días (RIQ=141, min 3 max 578).

5.6 Variables relacionadas con el tratamiento de la neoplasia

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la quimioterapia fue de 99 días (RIQ: 211, min 0 max 4.607). Esta variable presentó 62 valores perdidos.

La mediana de ciclos de quimioterapia recibidos fue de 6 (RIQ: 7,75, min 0 max 131), con un total de 1817 ciclos de quimioterapia analizados. Esta variable presentó 65 valores perdidos.

La mediana de ciclos de quimioterapia recibidos antes de la trombosis fue de 2,5 (RIQ 6, min 0 max 112), con 65 valores perdidos. La mediana de tiempo entre el inicio de la quimioterapia y la trombosis fue de 345 días (RIQ= 1000, min 0 max 7554).

La intención del tratamiento fue la curación en el 69,6% de los pacientes (n=176). En el 29,2% (n=74) la intención fue paliativa y la intención fue desconocida o no consignada en tres pacientes (1,2%).

El 75,5% (n=191) de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia o medicamento biológico. El 74,7% (n=189) requirió realización de alguna cirugía relacionada con su enfermedad neoplásica y el 48,2% (n=122) requirió radioterapia como parte del tratamiento.

En cuanto al uso de medicamentos antineoplásicos asociados a trombosis, se encontró en orden descendente que el 19,8% (n=50) de los pacientes usaron cisplatino, el 6,7% (n=17) fluorouracilo, el 5,1% (n=13) tamoxifeno, el 3,6% (n=9) reportaba uso de gemcitabina. Inhibidores de aromatasa y bevacizumab representaban cada uno el 3,2% de los casos (n=8 en cada categoría). En el 45,8% de los pacientes (n=116) no se usaron medicamentos potencialmente relacionados con trombosis. Otros medicamentos empleados con alto riesgo trombogénico se muestran en la tabla 5-6.

Tabla 5-6. *Uso de medicamentos de alto riesgo trombogénico.*

Medicamento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cisplatino	50	19.8	19.8
Gemcitabina	9	3.6	23.3
Cisplatino y gemcitabina	4	1.6	24.9
Fluorouracilo	17	6.7	31.6
Mitomicina	1	.4	32.0
Tamoxifeno	13	5.1	37.2
Inhibidores de aromatasa	8	3.2	40.3
Bevacizumab	8	3.2	43.5
Fluorouracilo con bevacizumab	3	1.2	44.7
Anastrozole con bevacizumab	2	.8	45.5
Tamoxifeno y anastrozole	22	8.7	54.2
Ninguno de los anteriores	116	45.8	100.0
Total	253	100.0	

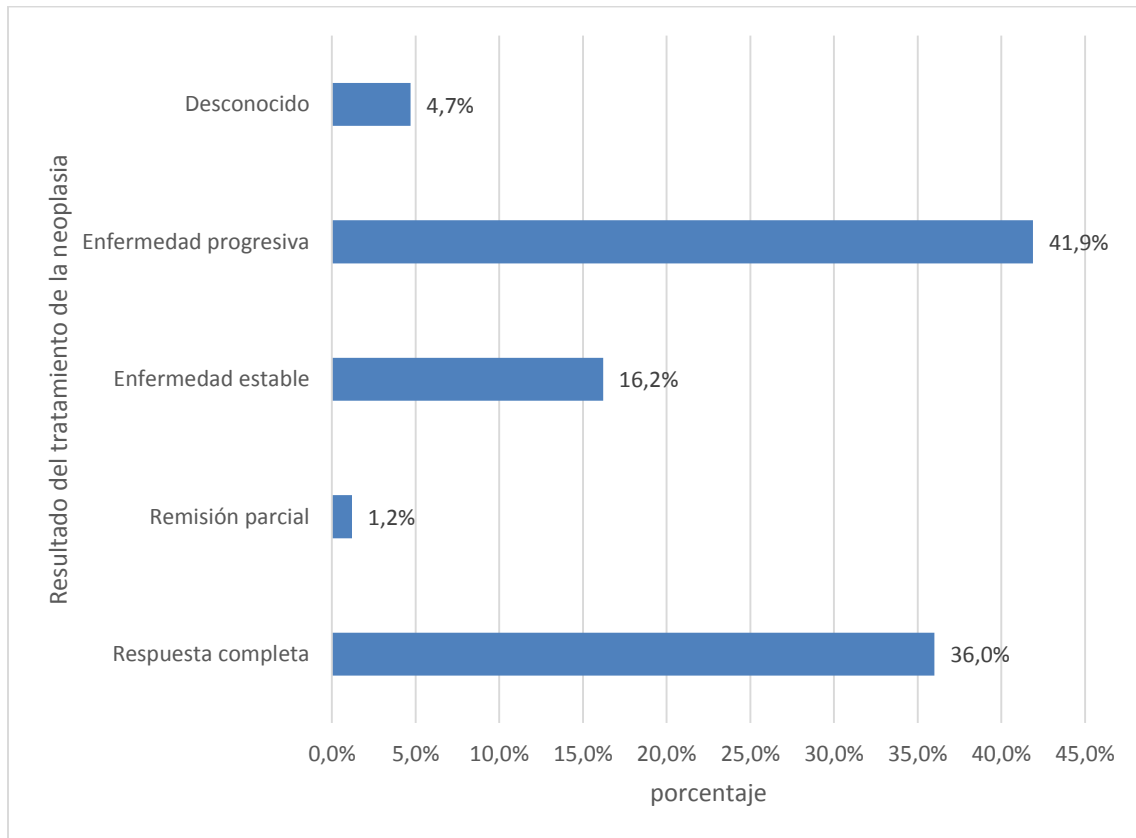
En el 24,9% de los pacientes (n=63) se usaron factores estimulantes de colonias granulocíticas (filgrastim o pegfilgrastim) como soporte al tratamiento antineoplásico. En un paciente adicional se encontró uso conjunto de eritropoyetina y pegfilgrastim (0,4%) y en otro paciente uso de derivados hormonales. En la tabla 5-7 se detalla el uso de medicamentos de soporte potencialmente trombogénicos.

Tabla 5-7. *Uso de medicamentos de soporte potencialmente asociados con trombosis.*

Medicamento de soporte	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Filgrastim o pegfilgrastim	63	24.9	24.9
Derivados progestágenos o de estrógenos	1	.4	25.3
Eritropoyetina con filgrastim o pegfilgrastim	1	.4	25.7
Ninguno de los anteriores	188	74.3	100.0
Total	253	100.0	

Como respuesta al tratamiento el 36% (n=91) tuvo respuesta oncológica completa, en tres pacientes (1,2%) se clasificó como respuesta parcial, enfermedad estable en 16.2% (n=41) y enfermedad progresiva en 106 pacientes (41,9%). En 12 pacientes el resultado del tratamiento fue desconocido (4,7%). En la figura 5-8 se muestran estos resultados.

Figura 5-8. Resultado del tratamiento de la neoplasia.



5.7 Tratamiento del evento tromboembólico venoso

Las heparinas de bajo peso molecular fueron usadas como tratamiento a largo plazo en el 90,9% de los pacientes (n=230). Dentro de éstas la dalteparina se empleó en el 87,4% de estos casos (n=221) y la enoxaparina en 7,9% (n=20). En algunos pacientes se presentaron cambios de la heparina empleada.

Otros medicamentos empleados como plan inicial de tratamiento a largo plazo incluyeron warfarina en el 6,7% de los pacientes (n=17) y anticoagulantes orales directos en 4 casos (1,6%). Sólo en un paciente no se prescribió tratamiento por razones de riesgo beneficio. Las frecuencias de los diferentes tratamientos se muestran en la tabla 5-8.

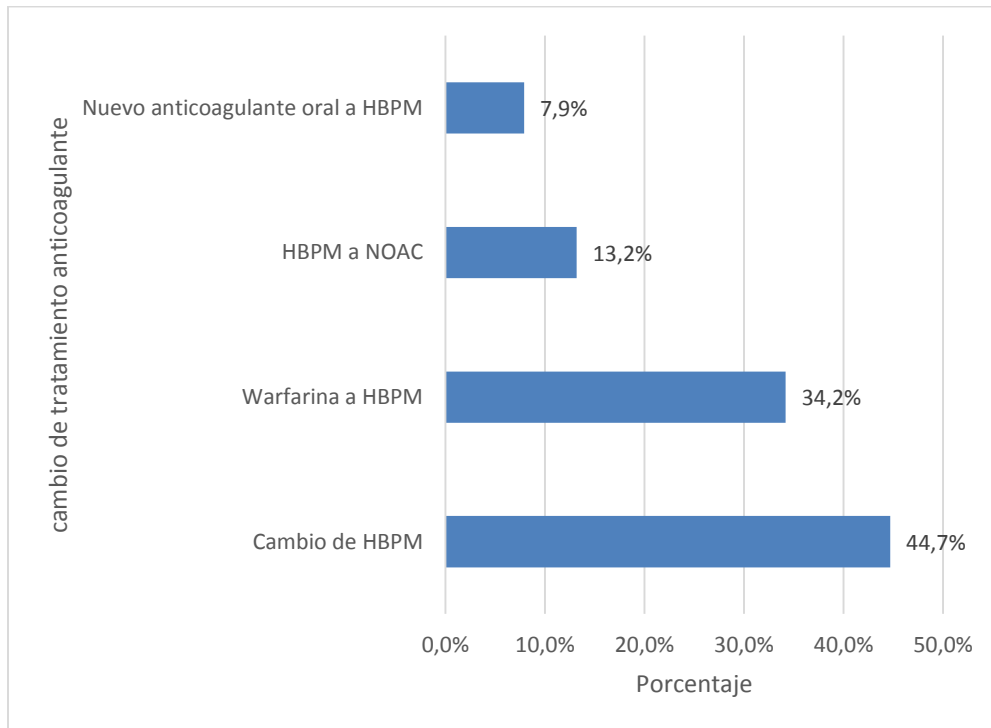
Tabla 5-8. *Tratamiento de la trombosis.*

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Heparinas de bajo peso molecular	230	90.9	90.9
Warfarina	17	6.7	97.6
Anticoagulantes orales directos	4	1.6	99.2
No se prescribió tratamiento por razones médicas o de riesgo/beneficio	1	.4	99.6
Otro (filtro de vena cava)	1	.4	100.0
Total	253	100.0	

Dentro de los anticoagulantes orales directos, el rivaroxaban se empleó en cinco casos (2%) y el dabigatrán en un caso (0,4%). Aquí se tuvieron en cuenta tanto el uso como plan de tratamiento inicial así como su empleo en algún otro momento de su evolución clínica.

En 38 pacientes (15%) se cambió el anticoagulante inicialmente empleado. Las modificaciones más frecuentes fueron: cambio entre heparinas de bajo peso molecular en 17 pacientes (6,7%), cambio de warfarina a heparina de bajo peso molecular en 13 pacientes (5,1%), cambio de heparina de bajo peso molecular a anticoagulantes orales directos en cinco pacientes (2,0%) y de anticoagulante oral directo a heparina de bajo peso molecular en tres pacientes (1,2%). En la figura 5-9 se muestra la distribución de frecuencias de los cambios.

Figura 5-9. Cambio de tratamiento anticoagulante.



Las causas más frecuentes del cambio de anticoagulante fueron: el diagnóstico de la neoplasia en el 54,1% (n=20), preferencia del médico que no cumple otros criterios para el cambio en el 16,2% (n=6), retrombosis en 4 pacientes (10,8%) y causa desconocida también en 4 pacientes. En la tabla 5-9 se especifican todas las causas. La entrega impuntual de la medicación por el asegurador sólo fue causa de suspensión en 1 paciente.

Tabla 5-9. Causa del cambio de anticoagulante.

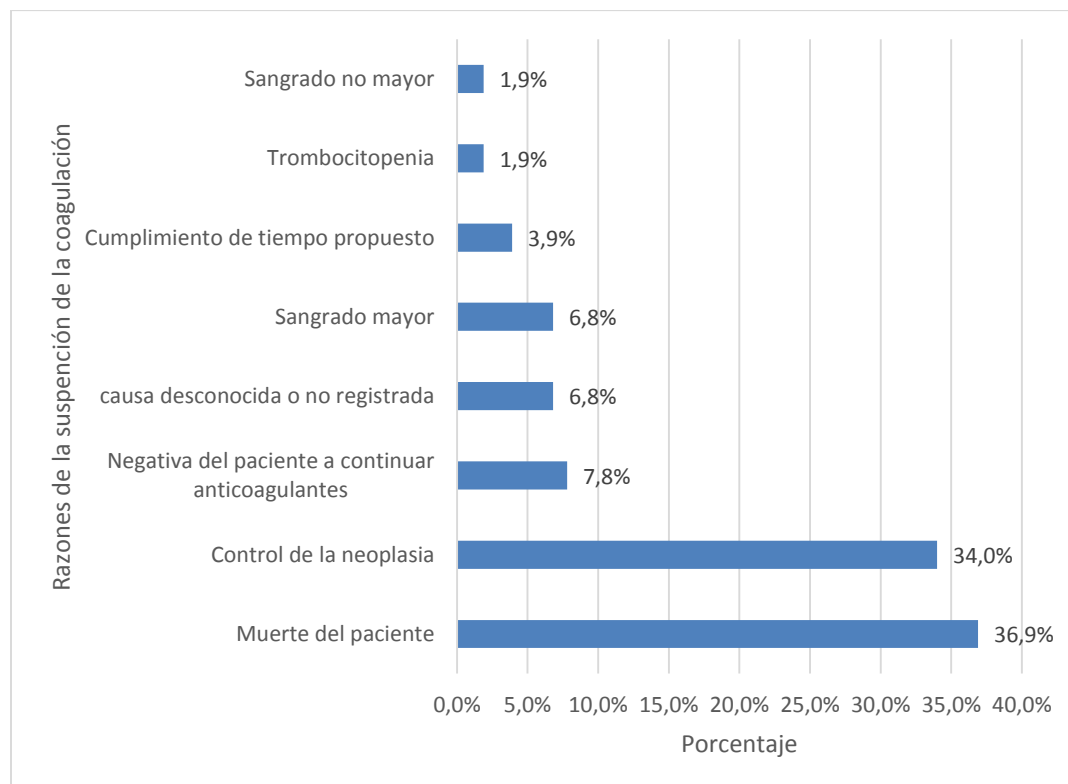
Causa del cambio	Frecuencia	Porcentaje del total	Porcentaje válido
Retrombosis	4	1.6	10.8
Intolerancia	1	.4	2.7
Dificultades en la monitoria de anticoagulación	1	.4	2.7
Entrega inadecuada o impuntual del medicamento por su asegurador	1	.4	2.7
No se anota la causa	4	1.6	10.8
Diagnóstico de la neoplasia	20	7.9	54.1

Preferencia del médico que no cumpla los criterios anteriores	6	2.4	16.2
Total	37	14.6	100.0
No se realizó cambio	216	85.4	
Total	253	100.0	

En cuanto a la adherencia a la anticoagulación, en el 80,2% (n=203) fue adecuada (ausencia de registro de suspensiones). En 26 casos no se logró determinar la adherencia en la historia clínica (10,3%) y en 23 casos (9,1%) fue irregular o mala.

El 42,3% (n=107) de los pacientes suspendieron la anticoagulación. Las causas más comunes de suspensión fueron: muerte del paciente en 15% (n=38), control de la neoplasia en 13,8% (n=35), negativa del paciente a continuar anticoagulado en 3,2% (n=8) y sangrado mayor en 7 pacientes (2,8%). El resto de causas de suspensión se especifican en la figura 5-10.

Figura 5-10. Razones de la suspensión de la anticoagulación.



Se implantó un filtro de vena cava inferior en el 5,5% de los pacientes (n=14). La causa de colocación más común fue la contraindicación temporal de la anticoagulación por cirugía o procedimiento invasivo en siete pacientes (50%), otras causas o no especificadas en tres casos (21,4%), y con un caso cada una de las siguientes categorías: contraindicación de la anticoagulación por sangrado, contraindicación permanente de la anticoagulación, TEP masivo y trombocitopenia que contraindicaba la anticoagulación. No hay registro en la historia clínica de intento de retiro del filtro en ningún caso.

Sólo cuatro pacientes (1,6%) venían siendo tratados con tromboprolifaxis previo al desarrollo de la trombosis. Dos de ellos usaban heparinas de bajo peso molecular, uno fondaparinux y un paciente tenía profilaxis mecánica.

En cuanto al uso de medicamentos adicionales a la anticoagulación que predisponen a sangrado, el más usado fue el ácido valproico en un 8,3% (n=21), seguido por el uso de ácido acetilsalicílico en tres pacientes (1,2%) e inhibidores de la recaptación de serotonina en dos pacientes (0,8%). En la tabla 5-10 se especifican los medicamentos identificados.

Tabla 5-10. *Uso de medicamentos concomitantes que predisponen a sangrado.*

Tipo de medicamento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
ASA	3	1.2	1.2
Clopidogrel o prasugrel o ticagrelor	1	.4	1.6
ISRS	2	.8	2.4
Ácido valproico	21	8.3	10.7
Ácido valproico y AINES	1	.4	11.1
ASA y Clopidogrel	1	.4	11.5
Ninguno de los anteriores	224	88.5	100.0
Total	253	100.0	

5.8 Complicaciones de la anticoagulación

La mediana de duración de la anticoagulación fue de 321 días (RIQ: 422, mín 0 max 3123) y el seguimiento total fue de 109.536 días de anticoagulación. El 5,1% (n=13) de los pacientes presentaron un episodio de sangrado mayor. La mediana de tiempo entre el

inicio de la anticoagulación y el sangrado fue de 166 días (RIQ=270,25, min 0 max 495) excluyendo un caso que presentó sangrado antes del inicio de la anticoagulación. La hemorragia de vías digestivas altas y bajas cada una con tres casos y el sangrado de origen ginecológico con dos casos fueron los tipos más comunes de sangrado mayor. En la tabla 5-11 se detallan las causas.

Tabla 5-11. *Tipo de sangrado mayor.*

Tipo de sangrado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Hemorragia de vías digestivas altas	3	1.2	23.1
Hemorragia de vías digestivas bajas	3	1.2	23.1
Hemoptisis	1	.4	7.7
Sangrado abdominal y/o retroperitoneal	1	.4	7.7
Hematuria	1	.4	7.7
Sangrado relacionado con procedimiento o cirugía	1	.4	7.7
Sangrado de origen ginecológico	2	.8	15.4
Sangrado de múltiples órganos o sitios anatómicos	1	.4	7.7
Total	13	5.1	100.0
No presentaron sangrado	240	94.9	
Total	253	100.0	

Tres pacientes (1,2%) presentaron más de un episodio de sangrado mayor.

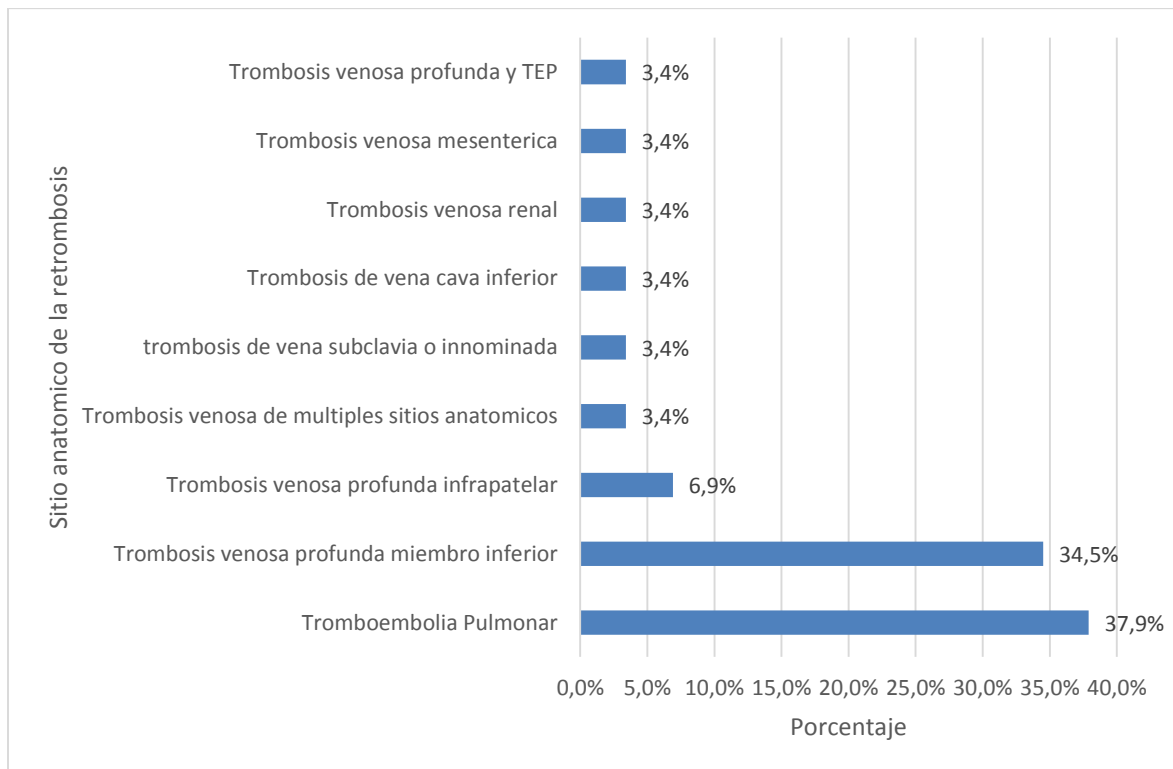
El 11,5% (n=29) de los pacientes presentaron retrombosis. 19 pacientes (7,5%) presentaron la retrombosis mientras se encontraban en esquema de anticoagulación. Cuatro pacientes (1,6%) presentaron retrombosis asociada a suspensión temporal de la anticoagulación. En un paciente la retrombosis se asoció a la realización de cirugía mayor (0,4%).

En nueve pacientes (31% de los casos de retrombosis) la retrombosis se presentó en el mismo sitio de la trombosis inicial. El 75% (n=22) de los casos de retrombosis fueron sintomáticos.

Los sitios anatómicos más comunes de retrombosis fueron la tromboembolia pulmonar con 11 casos (37,9% de los casos de retrombosis), la trombosis venosa profunda con diez casos (34,5%). Se registró un caso con TVP y TEP en el mismo evento (3,4%). La trombosis venosa profunda infrapatelar se observó en dos casos de retrombosis (6,9%). En la figura 5-11 se muestran los sitios de retrombosis.

Se calculó la incidencia de retrombosis entre enero de 2015 y junio de 2017 (30 meses), tiempo en el cual se documentaron 22 eventos en 243 pacientes a riesgo (pacientes que habían desarrollado trombosis y no habían presentado retrombosis). La incidencia de retrombosis fue de 9,05%. Para los pacientes que continuaban anticoagulados la tasa de incidencia fue de 6,17% en el mismo tiempo de observación. Con un seguimiento total de 156991 días, equivalente a 430,11 años de supervivencia desde trombosis, se calculó una densidad de incidencia de 6,7 eventos de retrombosis / 100 años paciente.

Figura 5-11. *Sitios anatómicos de la retrombosis.*



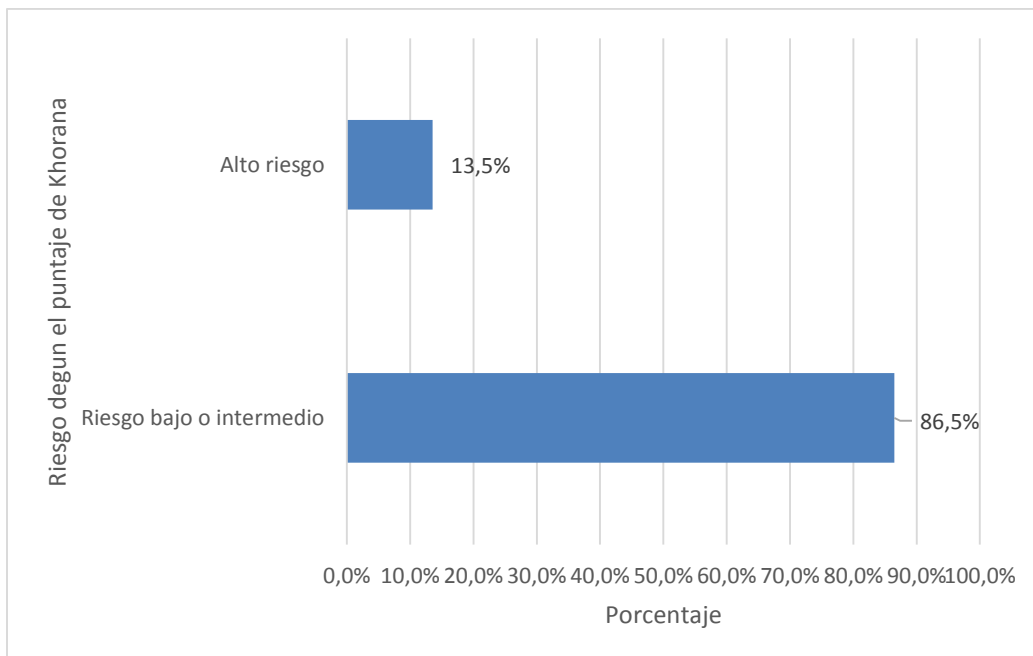
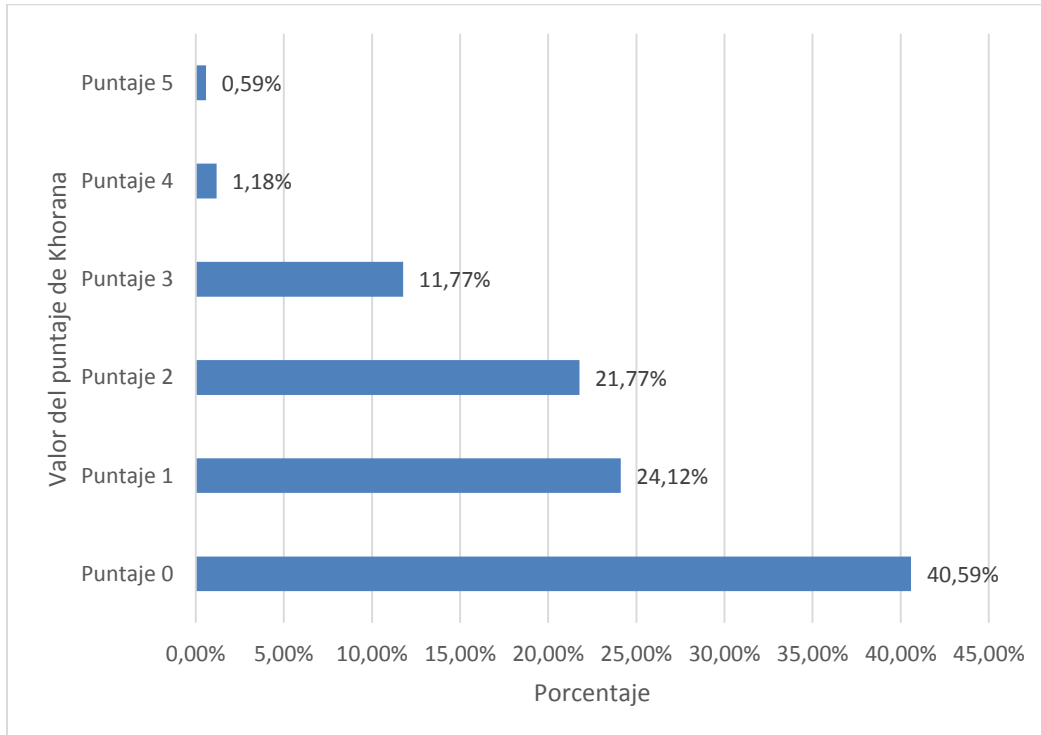
El 17,2% de los pacientes con retrombosis (n=5) presentaron más de 1 evento de retrombosis (todos estos pacientes presentaron dos eventos).

En cuanto a las muertes durante el seguimiento, 53 pacientes (20,9%) fallecieron. En 4 pacientes (1,6% del total y 7,54% del total de fallecimientos) se pudo determinar que la muerte estuvo relacionada con sangrado. No se logró demostrar que ninguna muerte estuviera asociada a trombosis.

En cuanto a complicaciones crónicas de la enfermedad tromboembólica venosa, se pudo documentar síndrome postrombótico en el 10,3% del total de los pacientes (n=26), lo que constituye el 17,8% de los que desarrollaron TVP (tanto como presentación inicial como en la recurrencia: 136 pacientes). La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se documentó en 4 casos (1,6%), de los cuales tres pacientes tuvieron el TEP como presentación clínica inicial y un paciente que como evento inicial tuvo TVP y como evento de retrombosis presentó TVP asociada a TEP.

5.9 Puntaje de Khorana

Figura 5-12. Distribución del puntaje de Khorana en la población de pacientes con trombosis y cáncer.

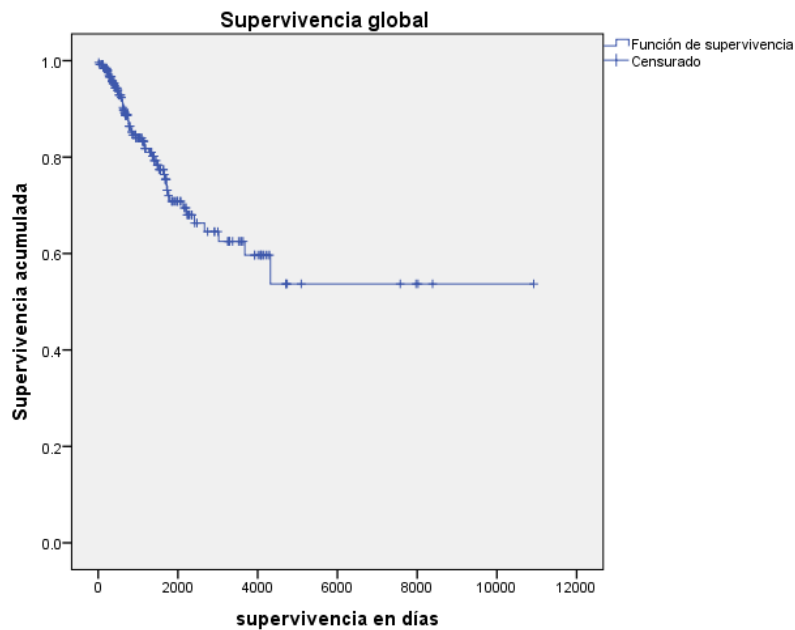


Con 83 valores perdidos por falta de alguno de los ítems de la escala de Khorana, se estableció que el 40,6% (n=69) tenían un puntaje de Khorana de cero, el 24,1% (n=41) tenían un puntaje de uno, el 21,8% (n=37) tenían un puntaje de dos, el 11,8% (n=20) presentaron un puntaje de tres, el 1,2% (n=2) presentaron un puntaje de cuatro y el 0,6% (n=1) tenían un puntaje de cinco. El 86,5% de los casos presentaron un puntaje de Khorana menor de 3 (bajo riesgo). Los detalles se muestran en la figura 5-12.

5.10 Supervivencia global

Definida como el tiempo en días desde el diagnóstico de la neoplasia hasta la muerte o el último control vivo. Con una mediana de seguimiento de 1013 días (rango de 10909, min 16 max 10925), y un seguimiento total de 369.794 días, se detectaron 53 eventos de muerte y 200 censuras. No se alcanzó la mediana de supervivencia, y se encontró una media estimada de supervivencia 6725,21 días (IC 95%, 5580,34 – 7870,08). En la figura 5-13 se muestra la gráfica de Kaplan Meier de supervivencia global.

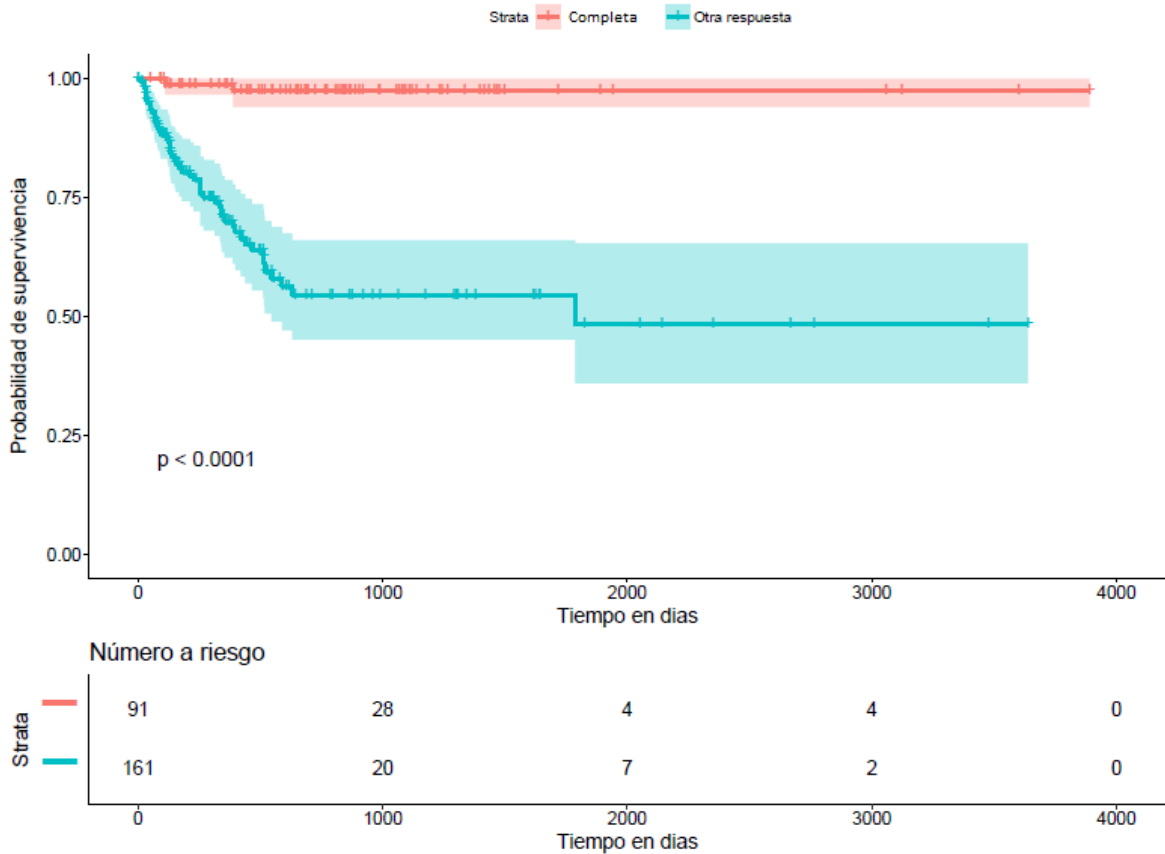
Figura 5-13. *Supervivencia global.*



Se analizó el efecto de la respuesta al tratamiento sobre la supervivencia global, categorizada como respuesta completa versus otras respuestas (ver figura 5-14). Se

encontraron 91 eventos de respuesta completa con dos muertes y 162 eventos de otras respuestas con 51 muertes. En el grupo de respuesta completa no se alcanzó la mediana de supervivencia, mientras que en el grupo de otras respuestas se encontró una mediana de 3.021 días (IC 95%, 1414,95-4627,04) con un Log Rank (Mantel-Cox) de 0,000.

Figura 5-14. *Supervivencia estratificada según la respuesta al tratamiento.*



5.11 Modelo de regresión de Cox explicativo de retrombosis

Se seleccionaron las siguientes variables como posiblemente explicativas de la variable tiempo a retrombosis: antecedente de trombosis (trombosis ocurridas hasta un año antes del diagnóstico de la neoplasia), trombosis sintomática, puntaje de Ottawa (dicotomizado en alto y bajo riesgo) y neoplasia ginecológica (incluidos tumores de cuello uterino y ovario). Se aplicó el modelo de regresión de Cox obteniendo los siguientes resultados (tabla 5-12):

Tabla 5-12. *Modelo de regresión de Cox multivariado explicativo del desenlace tiempo a retrombosis.*

Variable	B	Error típico	Chi ² Wald	Signifi cancia	OR	95.0% IC para OR	
						Inferior	Superior
Antecedente de trombosis	1.116	.531	4.420	.036	3.053	1.079	8.643
Trombosis sintomáticas	1.546	.745	4.313	.038	4.694	1.091	20.199
Puntaje de Ottawa de alto riesgo	.943	.443	4.533	.033	2.567	1.078	6.112
Neoplasia ginecológica (cérvix, ovario)	.952	.406	5.502	.019	2.592	1.170	5.744

Las cuatro variables seleccionadas tuvieron significancia estadística en el modelo de regresión de Cox multivariado y se consideran explicativas del desenlace tiempo a retrombosis.

6. Discusión

En el presente estudio se realizó una descripción de 253 pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer entre los años 2015 y mediados de 2017 atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología en cuanto a sus características demográficas y clínicas, variables de laboratorio, características de la neoplasia, características del evento tromboembólico venoso, las variables relacionadas con el tratamiento de la neoplasia y el tratamiento de la trombosis y las complicaciones de la anticoagulación. Adicionalmente, con base en el registro de todos los pacientes atendidos por el servicio de oncología en ese mismo período de tiempo se calcularon tasas de incidencia de trombosis para las principales neoplasias. Se determinó además, la supervivencia global y la supervivencia global estratificada de acuerdo a la respuesta al tratamiento. Se calcularon tasa y densidad de incidencia de retrombosis y mediante un modelo de regresión de Cox se determinaron cuatro variables estadísticamente significativas como explicativas de los eventos de retrombosis. Finalmente, se determinó como se distribuían los puntajes de Khorana en nuestra población de pacientes con trombosis y cáncer.

En cuanto a la edad, la mediana de nuestro estudio fue de 61 años, lo cual es comparable a los datos de otras cohortes (56)(47)(49)(3), excepto la de Sørensen (61) cuya mediana de edad reportada fue de 72 años. En todas las cohortes anteriores se encuentra un predominio del sexo femenino, aunque en nuestros pacientes el porcentaje de mujeres fue más alto que lo reportado previamente (69,6% de mujeres).

La media de peso encontrada fue de 64,4 kg con una desviación estándar de 13,0. La cohorte de Francis (56) que incluía pacientes de Estados Unidos, Canadá y Europa reporta una media de peso de 79,1 kg. La media de IMC del presente estudio fue de 25,77 con una desviación estándar de 4,74; la prevalencia de obesidad definida como un IMC mayor o igual a 30 fue de 15% (n=38). El 9,9% (n=25) de nuestros pacientes tuvieron un IMC menor o igual a 20 y un 5,1% (n=13) tuvieron valores de IMC menores a 18,5 clasificados por la OMS como desnutrición. Estos valores fueron concordantes con la serie chilena de

27 pacientes reportada por Kramer (62), en la cual la mediana de IMC fue de 24,95. Dada la baja prevalencia de desnutrición en nuestros pacientes las diferencias antropométricas con otras poblaciones son explicables por diferencias de grupos físicos o raciales. Khorana et al (32), encontraron que un IMC mayor o igual a 35 era un predictor de trombosis relacionada con neoplasia e incluyeron esta variable dentro de su puntaje predictivo de trombosis.

La funcionalidad medida a través de la escala EGOG mostró que el 87,6% de nuestros pacientes se clasificaban en las categorías de 0 (29,9%) y 1 (57,7%). Es decir, en su mayoría se trataba de pacientes o totalmente asintomáticos o con síntomas que les impedían realizar trabajos arduos. Esto coincide con los datos de las dos series de Lee (47)(49) y la de Francis (56), aunque en estos estudios el porcentaje de pacientes con un ECOG de 2 comparativamente era mayor y se reportaba entre un 20,7% y un 35,5%. En un estudio prospectivo, 31% de pacientes con cáncer pulmonar y pobre estado funcional en quimioterapia tuvieron un evento tromboembólico venoso comparado con 15% de pacientes con buena funcionalidad (63). El bajo estado funcional se ha asociado también con una más alta tasa de TEV recurrente en pacientes con cáncer. (64)

Los factores de riesgo cardiovasculares usualmente coexisten con el cáncer. El riesgo aumentado de trombosis venosa puede estar asociado a aumento del estado inflamatorio y a hipercoagulabilidad. El 59,3% de nuestros pacientes (n=150) presentaba algún antecedente siendo el más prevalente la hipertensión arterial (60,7%), seguido de tabaquismo (30,7%), enfermedad pulmonar (10%), cirugía dentro del mes anterior a la trombosis (10,0%) y la diabetes (9,3%). Zhang et al (65) demostró que la hipertensión arterial incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer pulmonar de reciente diagnóstico. En población general se ha documentado una relación entre consumo de cigarrillo y tromboembolismo venoso provocado, potencialmente mediado a través de condiciones comórbidas como el cáncer.(66) En cuanto al resto de comorbilidades, en la literatura se encuentra que tanto la presencia como el número de comorbilidades influyen el riesgo de tromboembolismo venoso. Comorbilidades como la infección, el tromboembolismo arterial, la enfermedad renal, la enfermedad pulmonar, la anemia y la obesidad han demostrado aumentar el riesgo de trombosis específicamente en pacientes con cáncer pulmonar, de mama y colorrectal. (20)

Considerando el antecedente de trombosis venosa previa, un 4% de nuestros pacientes la presentaron (hasta un año antes del diagnóstico de la neoplasia). Lee (47)(49) reporta antecedentes de trombosis previa en sus dos cohortes entre un 6,3 y 11%, aunque no es claro si su definición de trombosis previa coincide con la de nuestro estudio.

En cuanto a las características de la neoplasia los sitios más frecuentes del tumor primario fueron: mama con un 15,8% (n=40), colorrectal con un 11,5% (n=29), cuello uterino 9,5% (n=24), gástrico y próstata con un 9,1% cada uno (n=23 en cada grupo), pulmón 5,9% (n=15), ovario 5,5% (n=14) y útero con un 4.7% (n=12). La distribución de neoplasias es muy variable en las distintas cohortes con el cáncer de mama predominando en el estudio de Lee del 2003 (47) con una frecuencia muy similar a la del presente estudio (15,9%). Otros estudios reportan como neoplasia más frecuente el cáncer de pulmón (56), los tumores ginecológicos (49) y genitourinarios (3). El cáncer colorrectal es reportado como el segundo tipo de neoplasia más común en tres cohortes (47) (49) (56) con porcentajes entre el 12,0% y el 13,3% comparado con un 11,5% en nuestro estudio. Para el resto de neoplasias la frecuencia es variable en los distintos estudios, pero llama la atención la menor representación en el presente estudio del cáncer de pulmón comparado con las series foráneas y la presencia de categorías independientes para el cáncer de cuello uterino, gástrico y próstata cada una con frecuencias de alrededor del 9,0% y que en las series comparadoras no están representados o lo hacen bajo los grupos de genitourinario o gastrointestinal alto como se observa en la tabla 6-2.

La información aislada de la frecuencia de cada neoplasia dentro del total de trombosis tiene la limitación de que esta depende de la frecuencia total del tumor. Por lo anterior el cálculo de la incidencia acumulada brinda una información más completa sobre el riesgo particular de trombosis en cada tipo de neoplasia. En la tabla 6-1 se comparan las incidencias encontradas.

Tabla 6-1. *Incidencia de trombosis estratificada por tipo de neoplasia en el presente estudio y dos cohortes comparadoras.*

Tipo de tumor	Chew (67) 2006	Levitan (68)1999	Estudio actual
Próstata	0,9%	0,55%	3,51%
Pulmón	2,4%	0,61%	2,74%
Cérvix	-	0,49%	1,27%
Útero	1,6%	0,44%	1,22%
Gástrico	4,5%	0,85%	1,18%
Ovario	3,3%	1,2%	0,98%
Testículo	-	-	0,97%
Riñón	3,5%	0,84%	0,95%
Colorrectal	2,3%	1,38%	0,94%
Cabeza y cuello	-	0,16%	0,63%
Cerebral	6,9%	1,17%	0,56%
Mama	0,9%	0,22%	0,21%
Todos los tumores	-	-	0,9%

En el registro de California (67) los cánceres con más alta incidencia fueron páncreas, cerebro, estómago y ovario, mientras próstata, mama y melanoma tuvieron una incidencia mucho más baja. En el registro publicado por Levitan (68) a partir del registro Medicare las neoplasias con las más altas incidencias fueron las de riñón, estómago, páncreas, cerebro, ovario y los linfomas. Las de incidencia más baja fueron cabeza y cuello, vejiga, mama, esófago, útero y cérvix. Según el metaanálisis de Horsted et al (69) en el cual se incluyeron 38 estudios observacionales los tumores de páncreas (59 por 1000 persona-años) y cerebro (48 por 1000 persona-años) fueron asociados con mayor riesgo de tromboembolismo venoso. El cáncer de próstata se asoció con un bajo riesgo (8 por 1000 persona-años) y cáncer de mama con el menor riesgo (5 por 1000 persona-años). Los pacientes con cáncer colorrectal y pulmón tuvieron un riesgo intermedio. En el estudio actual los tumores con más alta incidencia de trombosis fueron próstata, pulmón, cérvix, útero y estómago. Esto marca una diferencia con los registros internacionales, en donde próstata y cérvix no son tumores con alta incidencia de trombosis. Esta diferencia se puede explicar porque nuestro estudio se basaba en los pacientes atendidos por el servicio de

oncología a los que usualmente llegan pacientes con neoplasias de próstata y cérvix en etapas avanzadas. Por ejemplo el 69,5% de los pacientes con cáncer de próstata y un 45,8% de las mujeres con cáncer de cérvix estaban en una etapa TNM III o IV. Por tanto la incidencia en estos dos tumores se deba interpretar más como incidencia en etapas avanzadas de la enfermedad. Por otra parte, es llamativa la baja incidencia de trombosis de los tumores cerebrales posiblemente por error aleatorio dado el bajo número de casos y la más baja incidencia de trombosis de los tumores colorrectales. La incidencia calculada es similar a la reportada en los tumores de mama, riñón, ovario y estómago.

El riesgo de trombosis se ha asociado con el tipo histológico del tumor, por ejemplo, los adenocarcinomas productores de mucina (estómago, páncreas, pulmón y ovario) tienen un riesgo más alto de trombosis que otras neoplasias.(70) En la serie de Kadlec (70) de 950 pacientes con cáncer, el diagnóstico de adenocarcinoma presentó un OR de 3,79 (1,13-12,73) para el desarrollo de trombosis. Ninguna otra histología mostró asociación estadística significativa. En la serie actual el 65,2% de los pacientes presentaron adenocarcinoma, seguido muy de lejos por el carcinoma escamocelular con un 13,0% y el sarcoma con un 4,7%. No se recolectó la información del grado tumoral, el cual en algunas series se ha asociado con un riesgo elevado de trombosis venosa en el caso de tumores grado tres y cuatro. (71)

En cuanto a la etapa de la neoplasia, la mayoría de nuestros pacientes estaban en estadios tres o cuatro (62,4%). Esto coincide con las series revisadas en la cual la mayoría de los pacientes se presentaron en estadio cuatro con frecuencias entre un 44% a un 67,3% (61) (47). En el registro danés con 55.000 pacientes con cáncer y más de 285.000 controles el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer estuvo fuertemente asociado con la etapa de la neoplasia, con RR ajustado de 2,9, 2,9, 7,5 y 17,1 para pacientes con estadios I, II, III y IV respectivamente. (26) En el registro de cáncer de California la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico fue el predictor más fuerte de trombosis subsecuente. (67)

La trombosis venosa profunda con el 53,7% de los casos fue el evento tromboembólico con mayor frecuencia en nuestra serie de pacientes. Esto coincide con las series revisadas, en la cual este evento es el más prevalente, con frecuencias de 49,1% (56), 56,7% (49) , 45,3% (3) y 68,7% (47). El 79,4% de los eventos fueron sintomáticos.

La tromboembolia pulmonar se presentó en el 18,1% de los pacientes. Esta frecuencia es inferior a la reportada en otras series donde se encontró un 21,0%, 31,2% y 38,9% de

prevalencia. Dado que nuestro estudio incluyó todos los eventos trombóticos venosos (y no solo TEP o TVP) a diferencia de las otras series, la representación porcentual del TEP fue posiblemente menor por esta razón. Adicionalmente hay otro grupo de casos de TEP incluidos dentro de las categorías de trombosis de múltiples sitios anatómicos (7,9%). Estudios basados en autopsias de pacientes con trombosis y cáncer han mostrado una frecuencia mayor de embolia pulmonar a la reportada cuando sólo se tienen en cuenta los casos sintomáticos. (72)

La trombosis venosa profunda infrapatelar fue la tercera en frecuencia en nuestro estudio (12,3%). Recientemente la cohorte multicéntrica OPTIMEV mostró que comparados con pacientes con TVP proximal asociada a cáncer, aquellos con TVP distal tienen un riesgo similar de muerte y de sangrado mayor, y un riesgo más alto de TEV recurrente. (73) Esto refuerza la idea de tratar las TVP distales en cáncer de forma similar a las TVP proximales, conducta que se evidenció en los pacientes de nuestro estudio.

La trombosis de múltiples sitios anatómicos se presentó en el 7,9% de los pacientes. No es fácil encontrar en las series de la literatura descripciones de trombosis múltiples más allá de los reportes de casos aislados. La trombosis bilateral de miembros inferiores (como causa especial de trombosis de múltiples lechos venosos) es más frecuente en pacientes con cáncer comparados con pacientes no oncológicos. (74) En el registro MASTER (75) la incidencia de TVP bilateral fue mayor en pacientes con cáncer (8,5% vs 4,6%) así como la presencia de trombosis iliacava (22,6% vs 14%) y trombosis de miembro superior (9,9% vs 4,8%). La frecuencia de trombosis de miembro superior en nuestro estudio fue del 2,4%. Llamativamente ninguna de estas trombosis estuvo asociada a la colocación de catéter venoso central o PICC (catéter central de inserción periférica). En la literatura gran parte de estas trombosis están explicadas por el uso frecuente de catéteres venosos centrales. (76) De las cuatro trombosis de vena subclavia o innominada, tres estuvieron asociadas a la presencia de catéter venoso central. La presencia de catéter venoso central también estuvo relacionada con la trombosis venosa yugular en dos de tres pacientes y con la trombosis de múltiples sitios anatómicos en tres de 17 casos.

Las trombosis de sitios inusuales (portal, mesentérica, renal, cerebral, suprahepáticas) tienen frecuencias menores de 1,2% en nuestra población. La trombosis venosa esplácnica se asocia con cáncer en aproximadamente 22% a 27% de los pacientes. (77)

El cáncer es reportado frecuentemente en formas raras de trombosis como el síndrome de Budd Chiari (un caso en nuestra serie), trombosis venosa portal y mesentérica (tres casos), sin que en nuestra búsqueda encontráramos series que reporten la frecuencia de estos eventos en los pacientes con neoplasias.

En el registro MASTER (75) la frecuencia de implantación de filtro de vena cava fue mayor en pacientes con cáncer comparado con aquellos sin neoplasia (7,3% vs 4,1%, p menor de 0,005). En el presente estudio el filtro de vena cava inferior se implantó en el 5,5% de los pacientes (n=14). En ningún paciente se retiró el filtro luego de que se resolviera la contraindicación de la anticoagulación. La causa más común de implantación del filtro fue la contraindicación temporal de la anticoagulación por cirugía o procedimiento invasivo en la mitad de los pacientes. En el registro de Coombs et al (78), de 317 con TEV a quienes se les implantó filtro de vena cava se observó una tendencia hacia una mayor recurrencia de la trombosis en los pacientes con filtro, con un riesgo similar de embolia pulmonar recurrente. Los pacientes con filtro presentaron una mayor mortalidad (7,3 meses vs 13,2 meses). Otro estudio reporta una recurrencia de eventos trombóticos del 32%. Dado la alta incidencia de recurrencias se recomienda que en los pacientes con cáncer el filtro debe ser removido tan pronto como no se necesite, lo cual no ocurrió en ninguno de los pacientes del estudio actual.

Considerando los factores desencadenantes de la trombosis, el principal fue la cirugía mayor en el 11,9% de los pacientes. La trombosis es una complicación común de la cirugía de cáncer. En el estudio de Agnelli et al, se encontró una incidencia de 2,3% en cirugía general, 2,0% en cirugía ginecológica y 0,87% en cirugía urológica. Se identificaron en ese estudio cinco factores de riesgo para trombosis en pacientes quirúrgicos con cáncer: la edad mayor de 60 años, un evento tromboembólico previo, cáncer avanzado, duración de la anestesia mayor de dos horas y reposo en cama mayor de tres días. En nuestro estudio 13 de 30 casos de trombosis asociada a cirugía ocurrieron en etapas III y IV de la neoplasia. Llamativamente, la mayor parte de estos eventos ocurrieron en pacientes menores de 65 años (20 de 30 eventos). La gran mayoría de los casos (81,4%, n=206) no tuvieron un desencadenante identificable adicional a la neoplasia.

El 75,5% de los pacientes recibieron algún medicamento quimioterápico. Esta cifra es concordante con las series de pacientes revisadas en las cuales el uso de quimioterapia va entre un 42,4% a un 77%. (46)(48) En el 54,2% de los pacientes se usó algún

medicamento potencialmente asociado a trombosis en algún momento de su enfermedad (no necesariamente precediendo a la trombosis), dentro de estos el cisplatino fue el más utilizado en el 19,8% de los casos, seguido de flurouracilo con el 6,7% y tamoxifeno en el 3,6%. En la literatura se muestra que la quimioterapia es asociada con aumento del riesgo de trombosis entre dos y seis veces. En un estudio prospectivo, los esquemas basados en platino estuvieron significativamente asociados a TEV, especialmente cuando se usaba cisplatino. (79) En el registro danés, el riesgo relativo ajustado para hospitalización por evento tromboembólico venoso fue 19 veces mayor en aquellos que recibían quimioterapia comparado con la población general. (26)

Encontramos, de forma llamativa, que a sólo un paciente se le formularon estimulantes del receptor de eritropoyetina. En una revisión sistemática de estudios aleatorizados se encontró un riesgo relativo de 1,7 (95% IC, 1,4-2,1) para el desarrollo de eventos tromboembólicos con el uso de darbopoyetin o epoietin. (80) Dentro de otros tratamientos de soporte al 24,9% de los pacientes se les prescribió factores estimulantes de colonias granulocíticas. La evidencia de la asociación del uso de estos factores con trombosis venosa no es conclusiva.(81)

En cuanto a la respuesta al tratamiento el 36% de los pacientes presentó una respuesta completa. Las otras categorías con mayor representación fueron enfermedad estable en el 16,2% y enfermedad progresiva en el 41,9%. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la categoría de la respuesta (respuesta completa vs otra categoría de respuesta) sobre la supervivencia global en el modelo de regresión de Cox ($p=0,0001$).

Las heparinas de bajo peso molecular fueron los medicamentos más usados para el tratamiento de la trombosis en el 90,9% de los pacientes. Dentro de este grupo farmacológico la dalteparina se usó en 221 de 230 casos. Sólo en un 6,7% de los pacientes se usó warfarina en algún momento de su tratamiento y en cuatro casos se usaron anticoagulantes orales directos. Esto refleja una alta adherencia de los profesionales a las guías de manejo de la trombosis asociada a cáncer de la ACCP, NCCN y ASCO (50)(43)(44). Las cifras de uso de heparina son incluso más altas que las reportadas en estudios observacionales europeos como el de den Exter et al, en el cual se comparó el uso de heparinas versus warfarina antes y después del año 2008, encontrando en 381

pacientes con trombosis asociada a cáncer el uso de heparina en 23% de los casos antes de esa fecha comparado con un 67% luego de 2008. (82) Mahé y colaboradores (83) encontraron una adherencia global al uso de heparinas en el 52% de los casos en un hospital francés; la adherencia caía aún más luego del tercer mes de tratamiento y en Estados Unidos Khorana (84) et al reportó en 2016 que la warfarina era el anticoagulante más frecuentemente usado (50%), seguido de las heparinas de bajo peso molecular (40%) y otros anticoagulantes (10%). Las guías de tratamiento de enfermedad tromboembólica y cáncer no recomiendan aún el uso de anticoagulantes orales directos hasta disponer de información adicional acerca de su eficacia (55). En el estudio actual, el cumplimiento de los pacientes al tratamiento se juzgó como adecuado (basado en la ausencia de registro de suspensiones) en un 80,2% de los casos. Durante el seguimiento la suspensión de la anticoagulación ocurrió en el 42,3% de los pacientes, las dos causas más comunes de suspensión fueron la muerte del paciente y el control de la neoplasia.

El uso de medicamentos concomitantes que pueden potenciar el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados se presentó en un bajo porcentaje de pacientes (11,5%). El medicamento más usado fue el ácido valproico en 22 pacientes seguido de antiagregantes plaquetarios solos o en combinación (cinco pacientes).

En lo referente a las complicaciones de la anticoagulación el 5,1% de los pacientes (n=13) presentaron sangrado mayor. El 46,2% de estos eventos fueron hemorragias del tracto digestivo tanto altas como bajas. En las series evaluadas las frecuencias de sangrado mayor fueron de 4,5% (47), 2,4% (49) y 10,2% (56). Prandoni et al (3), reportaron una incidencia acumulada de sangrado mayor a doce meses de 12,4% vs 4,9% en pacientes sin cáncer, calculando un HR de 2,2 (95% IC, 1,2-4,1). En el registro internacional RIETE (85), en el cual 20% de los pacientes tenían diagnóstico de cáncer, se encontró en el análisis multivariado que el sangrado mayor reciente, una creatinina mayor de 1,2 mg/dl, la presencia de anemia, el diagnóstico de cáncer activo y la embolia pulmonar sintomática como presentación del evento inicial fueron asociados con un incremento del riesgo de sangrado mayor. Como en el presente estudio, el sitio más común de sangrado en la cohorte de validación fue el tracto gastrointestinal (47%); le siguieron en frecuencia el tracto genitourinario (19%), y cerebral (8,3%).

El 11,5% (n=29) de los pacientes presentaron retrombosis, el 65,5% (n=19) de esos pacientes se encontraban anticoagulados en el momento de la retrombosis. El patrón de

distribución anatómica de la retrombosis difirió de la presentación inicial del primer evento trombótico, siendo el TEP la primera causa con el 37,9% de los eventos, seguido de la trombosis venosa profunda con el 34,5%. La mayoría de los eventos recurrentes fueron sintomáticos (75%). En las cohortes comparadoras de Lee (46), Lee (48) y Francis (55), se reporta una incidencia de retrombosis de 11,8% a seis meses, 8% y 9,3% a doce meses respectivamente. En el CATCH trial (48), la enfermedad metastásica, el tratamiento activo con quimioterapia, la hospitalización dentro de los últimos tres meses y un estado funcional ECOG de dos fueron los predictores clínicos más prevalentes de trombosis recurrente. En el estudio prospectivo de Prandoni en 181 pacientes con cáncer se encontró una incidencia de tromboembolismo venoso recurrente en pacientes anticoagulados de 20,7% vs 6,8% en paciente sin cáncer (HR 3,2, 95% IC 1,9-5,4). La frecuencia de las recurrencias aumentó de acuerdo a la etapa del cáncer (54,1 por 100 pacientes año en etapa IV vs 14,5 en etapa I) y fue mayor en neoplasias pulmonares y gastrointestinales comparado con otros primarios. (3) En una revisión sistemática de cuatro estudios retrospectivos y seis prospectivos, de 4791 pacientes se observaron 331 eventos tromboembólicos recurrentes (7%); en esta revisión la presencia de enfermedad metastásica fue predictora de retrombosis. (86)

La tasa de incidencia de retrombosis en 30 meses de observación (enero de 2015 a junio 2017) fue de 9,05% tomando conjuntamente la población que continuaba anticoagulada y la que había suspendido anticoagulantes. Para los pacientes que continuaban anticoagulados la tasa de incidencia fue de 6,17% en el mismo tiempo de observación. Igualmente, se calculó una densidad de incidencia de 6,7 eventos de retrombosis / 100 años paciente. En el registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica) durante tres meses de observación en 3805 pacientes con cáncer, se identificaron 5% de eventos recurrentes (2,4% de TEP y 2,6% de TVP) (59). En la cohorte de derivación del puntaje de Ottawa luego de un seguimiento de seis meses se encontró un 9,5% de eventos recurrentes en el grupo de warfarina comparado con un 10,5% en el grupo de heparinas de bajo peso molecular (31). En la búsqueda de la literatura no se encontraron estudios que mostraran densidades de incidencia. Las diferencias en las incidencias reportadas con el estudio actual posiblemente están relacionadas con los distintos perfiles de riesgo de las poblaciones. En el presente estudio el 75% de los casos de retrombosis fueron sintomáticos, los demás fueron encontrados de forma incidental

usualmente en estudios de reevaluación de la neoplasia. Es posible plantear, que así como en los eventos trombóticos iniciales se ha reportado un gran porcentaje de casos asintomáticos (en algunos informes hasta del 50%), el porcentaje de recurrencias sería más alto si se realizara búsqueda activa de la retrombosis. La importancia de estas estrategias aún no está definida.

En el presente estudio, se realizó una regresión de Cox multivariada para encontrar variables explicativas del desenlace tiempo a retrombosis. Se encontró que el antecedente de trombosis hasta un año antes del diagnóstico de neoplasia (OR 3,05), la presentación sintomática del evento trombótico inicial (OR 4,69), el puntaje de riesgo de Ottawa de alto riesgo (OR 2,56) y la neoplasia ginecológica (cérvix y ovario) con un OR de 2,59 tuvieron significancia estadística para explicar el desenlace de la retrombosis. De estas variables la presentación sintomática del evento trombótico inicial y la neoplasia de origen ginecológico no las encontramos descritas previamente como explicativas de retrombosis en nuestra búsqueda de la literatura y son hallazgos novedosos del presente estudio.

El puntaje de Ottawa se derivó de una cohorte de 543 pacientes con trombosis y cáncer, y encontró cuatro factores independientes de retrombosis (sexo, sitio del tumor primario, etapa de la neoplasia y evento tromboembólico previo) (31). Los estudios de validación de este puntaje han tenido resultados conflictivos (87). En el presente estudio el 50,2% (n=127) de los pacientes presentaron un puntaje de bajo riesgo (menor o igual a cero), y el 49,8% presentó un puntaje de alto riesgo (mayor o igual a uno). De los pacientes retrombosados (n=29), el 68,9% (n=20) presentaban un puntaje de Ottawa de alto riesgo (mayor o igual a uno). El 31,1% (n=9) presentaba un puntaje de bajo riesgo. La supervivencia libre de retrombosis fue significativamente menor en los pacientes con puntajes de Ottawa de alto riesgo versus bajo riesgo. La mediana de supervivencia libre de retrombosis fue de 3353 días (IC 95%, 1373-5332) en el grupo de bajo riesgo comparada con una mediana de 2397 días (IC 95%, 439 – 4354) en el grupo de alto riesgo, con un log rank test 0,005.

Con un seguimiento total de 156991 días (días de supervivencia desde el diagnóstico de la trombosis), se detectaron 53 muertes (20,94%). No se alcanzó la mediana de supervivencia y la media de supervivencia (desde el diagnóstico de la trombosis) fue de 2810,109 días (IC 95%, 2512,10 – 3108,11). Se calculó una densidad de incidencia de 12,32 muertes/100 años persona. Estimados de mortalidad en Noruega (76) encuentran

una densidad de incidencia de muerte de 55/100 años persona para los pacientes con tromboembolia asociada a cáncer. Nuestro estimado es más bajo posiblemente en relación al gran número de censuras en el seguimiento, que hacen subestimar el número de eventos y la densidad de incidencia.

A través de la revisión de la historia clínica y los registros de muerte, se pudo determinar que el 7,5% del total de fallecimientos estuvo relacionado con algún episodio de sangrado mayor y en las historias no se adjudicó ninguna muerte a un evento trombótico. Es de anotar que un porcentaje importante de las muertes ocurrió en el domicilio del paciente y que no se realizó autopsia en ningún caso, por lo cual las causas trombóticas de muerte están subestimadas del todo. En la literatura se describe a la trombosis como la causa principal de muerte en pacientes con cáncer siendo la embolia pulmonar fatal tres veces más común que en los pacientes sin cáncer.(2)

En 26 pacientes se encontró en la historia clínica diagnóstico de síndrome posttrombótico. Esto constituye un 18,7% de los pacientes con trombosis venosa profunda tanto como evento inicial como en la recurrencia (139 pacientes totales). En pacientes con cáncer activo, los datos de la evaluación del síndrome posttrombótico son limitados debido a la pobre supervivencia. Sin embargo, el riesgo de síndrome posttrombótico no parece estar influenciado por la causa de la trombosis venosa profunda. (88) En la población general se encuentra que el síndrome posttrombótico se desarrolla aproximadamente en 20% a 50% de los pacientes luego de una trombosis venosa profunda y que es uno de los principales determinantes de la calidad de vida a largo plazo. (89) La prevalencia calculada en el presente estudio es menor a la reportada y este hallazgo está en relación a que el diagnóstico se hizo con base en lo consignado en la historia clínica, es decir, no se realizó búsqueda activa del síndrome.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) se documentó en cuatro casos (1,6% del total), de los cuales tres pacientes tuvieron el TEP como presentación clínica inicial y un paciente que como evento inicial tuvo TVP y como evento de retrombosis presentó TVP asociada a TEP. En total se encontraron 55 eventos pacientes con TEP tanto como presentación inicial como recurrencia, por lo que cuatro casos constituyen una prevalencia de 7,27%. Varios estudios han intentado determinar el porcentaje de pacientes que desarrollan HPTC luego de una embolia pulmonar aguda en población general, y se

estima un rango entre el 0,5% y 4% de los pacientes. (90) Nuevamente, el diagnóstico se hizo con base en lo consignado en la historia clínica y no se realizó una búsqueda activa ni del evento inicial de TEP ni de la hipertensión pulmonar en el seguimiento, por lo cual esta alta prevalencia debe interpretarse con precaución.

En cuanto a la clasificación con la escala de Khorana, el presente estudio mostró que el 86,5% de los pacientes que desarrollaron trombosis presentaban al ingreso del seguimiento un puntaje de Khorana de bajo riesgo (menor de tres). Es decir, el puntaje de Khorana no fue un predictor de trombosis en la gran mayoría de nuestros pacientes haciendo sospechar un muy bajo valor predictivo positivo. El estudio original de Khorana(32) mostraba tasas de enfermedad tromboembólica en las cohortes de derivación y validación de 2,6% en el grupo de bajo riesgo y 13,8% en el grupo de alto riesgo coincidente con el bajo valor predictivo positivo del estudio actual. Estos datos, junto con el hecho de que la mayoría de los pacientes del estudio de Khorana tuvieron un buen estado funcional y además hubo una pobre representación de tumores de alto potencial trombogénico como los cerebrales (91), hacen dudar de la utilidad clínica del puntaje de Khorana.

Como limitaciones del presente estudio encontramos las pérdidas de seguimiento de un gran porcentaje de pacientes y el desconocimiento de la causa específica de la pérdida del seguimiento, situación que puede subvalorar la mortalidad de la cohorte.

Adicionalmente en neoplasias como las de próstata y las ginecológicas, sólo se pudo contar con el dato de los pacientes atendidos por el servicio de oncología (usualmente etapas avanzadas de enfermedad), sin sumar los pacientes atendidos por las especialidades de urología y ginecología, por lo cual las incidencias de trombosis calculadas corresponden a neoplasias más avanzadas y no son representativas de toda la población.

En cuanto a variables como la adherencia o cumplimiento con el tratamiento anticoagulante, no se encontró una escala específica para calificarla en los pacientes, por lo cual su determinación sólo se basó en encontrar registro de las suspensiones de la medicación en la historia clínica.

Discusión

Tabla 6-2. Comparación de las características clínicas de los pacientes del estudio actual y cinco cohortes de la literatura.

Cohorte	Sorensen (61) 2000	Prandoni(3) 2002	Lee (47) 2003	Lee (49) 2015	Francis (56) 2015	Estudio actual
n=	668	181	676	900	334	253
Sexo (F/M)	305/363	97/84	348/328	535/365	171/163	176/77
Edad (media o mediana)	72 años (15-100)	64,7 años (31-90)	62,5 años (+-12)	59 años (SD 12,7)	63,8 años	61 años (RIQ=73, min 18, max 91)
Funcionalidad	No reportada	No reportada	ECOG 0 (21%) ECOG 1 (42,1%) ECOG 2 (35,5%) ECOG 3 (1,1%)	ECOG 0 o 1 (76,7%) ECOG 2 (30,9%)	ECOG 0 (29,6%) ECOG 1(48,8%) ECOG 2(20,7%) ECOG 3 (0,5%)	ECOG 0 (29,9%) ECOG 1 (57,7%) ECOG 2 (9,2%) ECOG 3 (2,8%)
Antecedentes	No reportado	No reportado	Tabaquismo (11%) Historia TEV (11%) Cirugía reciente (19%)	ERC (1,1%) Inmovilidad (8,6%)	ERC (1,3%)	TEV previo (4%) Neoplasias previas (3,6%) HTA (36%)

84 Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a
cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología

			Catéter venoso central (12,7%)	Historia previa de trombosis (6,3%)		Tabaquismo (18,2%) Diabetes (5,5%) Cx reciente (5,9%)
Tipos principales de neoplasia	Pulmón (15,1%)	Genitourinario (26%)	Mama (15,9%) Colorrectal (15,9%)	Ginecológico (22,5%) Colorrectal (13,2%)	Pulmón (16,8%) Colorrectal (12%) Mama (9,3%)	Mama (15,8%) Colorrectal (11,5%) Cérvix (9,5%)
	Páncreas (9,6%)	Gastrointestinal (20,4%)	Pulmón (13,3%)	Gastrointestinal alto (11,6%)	Páncreas (9,3%)	Gástrico (9,1%) Próstata (9,1%)
	Colon-recto (8,1%)	Mama (15%) Pulmonar (13,3%)	Genitourinaria (12,7%)	Pulmón (11,5%)	Hematológico (8,4%)	Pulmón (5,9%)
	Riñón (7,9%)	Hematológico (13,3%)	Hematológico (10,3%)	Genitourinario (10,4%)		
	Próstata (6,9%)	Ginecológico (10%)	Ginecológico (10%)	Hematológico (10,4%)		
Estadio	No diseminado (32,5%) Diseminación regional (23,4%)	Menos extenso (40,9%) Moderadamente extenso (22,1%) Extenso (37%)	Sin evidencia clínica de enfermedad (10,2%)	Metástasis (54,6%)	Metástasis (62,6%)	TNM I (9%) TNM II (18,9%) TNM III (33,2%) TNM IV (29,2%)

	Metástasis (44%)	Localizada (12,1%) Metastásis(67,3%)				
Tipo de trombosis	No reportado	Trombosis venosa proximal 45,3%	Trombosis venosa profunda (68,7%)	TVP sintomática (56,7%)	TVP (49,1%)	TVP (50,2%)
		Femoral y distal 34,8%	Embolia pulmonar con o sin TVP (31,2%)	TVP sintomática con TEP incidental (19,1%)	TEP (38,9%)	TVP y TEP (3,6%)
		Distal 6,1%		TEP sintomático (21%)	TVP y TEP (12%)	TEP (14,6%)
		Femoral y/o ilíaca 5,5%				TVP infrapatelar (12,3%)
Tratamiento antitrombótico	No reportado	Heparina no fraccionada (67,4%)	Dalteparina (50%) Warfarina (50%)	Tinzaparina (49,8%) Warfarina (50,1%)	Dalteparina (100%)	Heparinas de bajo peso (90,9%) Warfarina (6,7%) Anticoagulantes orales directos (1,6%)
Tratamiento antineoplásico	No reportado	No reportado	Quimioterapia (77%)	Quimioterapia (42,4%)	No reportado	Quimioterapia (75,5%)

86 Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a
cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología

				Radiación (10,2%) Cirugía (6,8%)		Radiación (48,2%) Cirugía (74,7%)
Mortalidad	53% a 1 año	No reportada	40% a 6 meses	32% a 6 meses	33,8% a 12 meses	20,9%
Retrombosis	No reportado	30 eventos/100 años paciente	11,8% a 6 meses	8%	9,3% a 12 meses	11,5%
Sangrado mayor	No reportado	15,7/100 años paciente	4,5%	2,4%	10,2% a 12 meses	5,1%

7. Conclusiones

- Las características demográficas y clínicas de los pacientes analizados con trombosis asociada a cáncer son similares a las reportadas en las series internacionales.
- La frecuencia y el tipo de sangrados mayores son similares a los reportados en registros de otras latitudes.
- Los tumores de próstata y de cuello uterino mostraron una tasa de incidencia de trombosis mucho más alta que la reportada previamente.
- Los tumores de origen ginecológico (cérvix y ovario) y la presentación sintomática de la trombosis inicial tuvieron asociación estadística significativa con el evento de retrombosis. Se verificó esta asociación también para el puntaje de Ottawa.
- El uso de heparina de bajo peso molecular para el tratamiento de las trombosis asociadas a cáncer es superior a la registrada en la literatura médica internacional.
- La utilidad del puntaje de Khorana en nuestra población es cuestionable.

A. Anexo: Formato de recolección de datos

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ASOCIADA A CÁNCER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

1. Consecutivo en la base de datos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
<i>Las primeras cinco preguntas serán registradas de acuerdo a los datos de la primera valoración por oncología o hematología.</i>		
<i>Encierre con un círculo el número correspondiente, o rellene con los valores correspondientes el cuadrado según corresponde. Utilice lapicero de tinta negra.</i>		
<i>En las preguntas correspondientes a fechas, si no se conoce el día exacto del mes asuma como respuesta el día 15.</i>		
2. Género: 0.Masculino 1.Femenino		
3. Edad en años cumplidos: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
4. Peso exacto en kg: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg		
5. Talla exacta en cm: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm		
6. ECOG: (como esté registrado en la historia clínica)		
0.ECOG 0		
1.ECOG 1		
2.ECOG 2		
3.ECOG 3		
4.ECOG 4		
5.ECOG 5		
7. Régimen de seguridad social:		
0. Contributivo.		
1. Subsidiado.		
2. Atención particular.		
ANTECEDENTES (marcar con X sí o no)		
8. Enfermedad cerebrovascular:	0. No	1. Sí
9. Hipertensión arterial	0. No	1. Sí
10. Enfermedad renal crónica:	0. No	1. Sí
11. Cardiopatía:	0. No	1. Sí
12. Enfermedad pulmonar crónica:	0. No	1. Sí
13. Diabetes:	0. No	1. Sí
14. Tabaquismo:	0. No	1. Sí
15. Cirugía dentro del mes anterior a la trombosis:	0. No	1. sí
16. Trombosis venosas previas (Desde un año antes del diagnóstico de neoplasia):	0. No	1. Sí

17. Enfermedad coronaria / Infarto agudo de miocardio	0. No	1. Sí
18. Otras trombosis arteriales	0.No	1. Sí
19. Lupus	0. No	1. Sí
20. Artritis Reumatoide	0. No	1. Sí
21. Anticuerpos antifosfolípidos positivos	0. No	1. Sí
22. Otras trombofilias	0. No	1. Sí
23. Neoplasias previas a la actual	0. No	1. Sí
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (marque con X el número correspondiente)		
24. Sitio del tumor primario:		
0. Pulmonar.	1. Cérvix.	2. Colorrectal.
4. Próstata.	5. Mama	6. Hepático.
8. Cabeza y cuello.	9. Esófago.	10. Cerebral.
11. Ovario.	12. Útero.	13. Melanoma.
15. Vía biliar	16. Vejiga y uretra	17. Suprarrenal
19. Mesotelioma	20. Timo	21. Riñón
23. Tiroides	24. Intestino	25. Extremidades
3. Gástrico.	7. Páncreas.	14. Primario desconocido.
		18. Testículo.
		22. Vagina y vulva
		26. Otros
25. Histología:		
0. Adenocarcinoma.		
1. Carcinoma de células escamosas.		
2. Sarcoma.		
3. Melanoma		
4. Células transicionales		
5. Carcinoma de células claras		
6. Carcinoma cromóforo		
7. Glioblastoma		
8. Astrocitoma		
9. Oligodendroglioma		
10. Meduloblastoma		
11. Leiomioma		
12. Tumor neuroendocrino		
13. Tumor de células germinales		
14. Carcinoma medular de tiroides		
15. Carcinoma folicular		
16. Carcinoma papilar		
17. Otras histologías (aclarar):		
18. Otros carcinomas		
26. Presenta metástasis: 0. No 1. Sí		
27. Estadio TNM:		
0. Estadio 0		
1. Estadio IA		
2. Estadio IB		
3. Estadio IIA		
4. Estadio IIB		
5. Estadio IIC		
6. Estadio IIIA		
7. Estadio IIIB		
8. Estadio IIIC		
9. Estadio IV		

10. No estadificado o no clasificado.	
28. Antes de la trombosis recibía trombopprofilaxis:	0. No 1. Sí
29. Si la respuesta fue "Sí" a la pregunta anterior, señalar el tipo de trombopprofilaxis:	
0. Heparinas de bajo peso molecular	
1. Fondaparinux	
2. Compresión neumática	
3. Otra (especificar):	
30. La trombosis antecedió al diagnóstico de la neoplasia: 0. No 1. Sí	
31. Fecha del diagnóstico de la neoplasia (registro de patología, o si no se cuenta con el registro de patología fecha de la consulta en la cual se formuló el diagnóstico):	
Día:	<input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
32. Fecha del diagnóstico de la trombosis (fecha en que se realizó el examen de imagen, o si no se cuenta con este dato la fecha de la consulta en la cual se consignó e diagnóstico):	
Día:	<input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
33. Recibió tratamiento con quimioterapia o medicamento biológico: 0. No 1. Sí	
Si su respuesta es No pase a la pregunta 38.	
34. Fecha de inicio de la quimioterapia (fecha de aplicación del primer ciclo):	
Día:	<input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
35. Número de ciclos de quimioterapia recibidos: <input type="text"/> <input type="text"/>	
36. Cuántos ciclos de quimioterapia recibió antes de presentar el evento trombótico:	
37. Recibió tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos:	
0. Cisplatino	
1. Gemcitabina	
2. Cisplatino y gemcitabine	
3. Fluorouracilo	
4. Bleomicina	
5. Mitomicina	
6. Tamoxifeno	
7. Inhibidores de aromatasa (anastrozole)	
8. Bevacizumab	
9. Fluorouracilo y bevacizumab	
10. Anastrozole y bevacizumab	
11. Tamoxifeno y anastrozole.	
12. Ninguno de los anteriores.	
38. Recibió tratamiento de soporte con alguno de los siguientes medicamentos:	
0. Eritropoyetina y sus derivados	
1. Filgrastim o pegfilgrastim	
2. Derivados progestágenos o estrogénicos.	
3. Eritropoyetina y filgrastrim-pegfilgrastim	
4. Ninguno de los anteriores	
39. Requirió cirugía oncológica como parte del tratamiento: 0. No 1. Sí	
40. Recibió radioterapia 0. No 1. Sí	
41. Intención del tratamiento oncológico:	

<p>0. Paliativo</p> <p>1. Curativo</p> <p>2. No consignado</p>
<p>42. Resultado del tratamiento oncológico:</p> <p>0. Remisión completa</p> <p>1. Remisión parcial</p> <p>2. Enfermedad estable</p> <p>3. Enfermedad progresiva</p> <p>4. Desconocido.</p>
<p>PARACLÍNICOS (anote el valor obtenido de la valoración previa al inicio de la quimioterapia o de la primera valoración médica luego del diagnóstico si no fue tributario de quimioterapia)</p>
<p>43. Recuento de leucocitos / μL: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>44. Recuento de neutrófilos / μL: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>45. Concentración de Hemoglobina (g/dl): <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>46. Recuento de Plaquetas / μL: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>47. Creatinina sérica mg/dl: <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>48. Albúmina mg/dl: <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>49. Niveles de bilirrubina mg/dl: <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>TROMBOSIS VENOSA</p>
<p>50. Presentó trombosis relacionada con alguna de las siguientes situaciones clínicas:</p> <p>0. Cirugía mayor.</p> <p>1. Procedimiento quirúrgico menor.</p> <p>2. Hospitalización en el mes previo a la ocurrencia de la trombosis (no cumple ningún otro criterio).</p> <p>3. Complicación infecciosa.</p> <p>4. Inmovilidad.</p> <p>5. Reposo prolongado.</p> <p>6. Complicación cardiovascular.</p> <p>7. Trauma sin fractura.</p> <p>8. Descompensación de sus enfermedades de base.</p> <p>9. Colocación de catéter venoso central, PICC o catéter implantable.</p> <p>10. No se registró situación clínica relacionada.</p>
<p>51. Método diagnóstico:</p> <p>0. Ultrasonografía – doppler.</p> <p>1. Tomografía.</p> <p>2. Resonancia magnética.</p> <p>3. Venografía.</p> <p>4. Gamagrafía V/Q.</p> <p>5. Autopsia.</p> <p>6. Diagnóstico por alta sospecha clínica con métodos de imagen negativos o no concluyentes.</p> <p>7. Ultrasonografía y tomografía.</p> <p>8. Ultrasonografía doppler y gamagrafía V/Q</p>
<p>52. Presentó manifestaciones clínicas asociadas a la trombosis: 0. No 1. Sí</p>
<p>53. Tipo de evento trombótico: (puede marcar más de una en el caso de trombosis asociada a catéter)</p> <p>0. Trombosis venosa profunda de miembro inferior</p> <p>1. Trombosis venosa profunda de miembro superior</p> <p>2. Tromboembolia pulmonar.</p> <p>3. Trombosis venosa profunda de extremidad y tromboembolia pulmonar.</p> <p>4. Trombosis venosa mesentérica.</p> <p>5. Trombosis de venas suprahepáticas.</p> <p>6. Trombosis venosa cerebral.</p> <p>7. Trombosis venosa renal.</p> <p>8. Trombosis venosa profunda de miembro inferior infrapatelar</p> <p>9. Trombosis de vena cava inferior</p>

<ul style="list-style-type: none"> 10. Trombosis de vena cava superior 11. Trombosis venosa yugular 12. Trombosis de vena subclavia o innominada 13. Trombosis venosa de múltiples sitios anatómicos (excepto tvp miembro inferior y tep) 14. Otra: (aclarar) 				
TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS (marque con X el número correspondiente)				
<p>54. Tipo de tratamiento a largo plazo (marque el medicamento usado más del 80% del tiempo de tratamiento):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0. Heparinas de bajo peso molecular. <ul style="list-style-type: none"> 1. Fondaparinux. 2. Warfarina. 3. Anticoagulantes orales directos. 4. No se prescribió tratamiento farmacológico por razones médicas o de riesgo/beneficio. 5. Otro <p>Si su respuesta fue 0 conteste la pregunta 55, de lo contrario pase a la 57. Si su respuesta fue 3 pase a la pregunta 56, de lo contrario pase a la 57.</p>				
<p>55. Cuál fue la heparina de bajo peso molecular usada:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">0. Dalteparina.</td> <td style="width: 50%;">1. Enoxaparina.</td> </tr> <tr> <td>2. Nadroparina.</td> <td>3. Otra.</td> </tr> </table>	0. Dalteparina.	1. Enoxaparina.	2. Nadroparina.	3. Otra.
0. Dalteparina.	1. Enoxaparina.			
2. Nadroparina.	3. Otra.			
<p>56. Qué anticoagulante oral directo se empleó:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">0. Dabigatrán.</td> <td style="width: 50%;">1. Rivaroxabán.</td> </tr> <tr> <td>2. Edoxabán.</td> <td>3. Apixabán.</td> </tr> </table>	0. Dabigatrán.	1. Rivaroxabán.	2. Edoxabán.	3. Apixabán.
0. Dabigatrán.	1. Rivaroxabán.			
2. Edoxabán.	3. Apixabán.			
<p>57. Durante su evolución requirió cambio en el tipo de anticoagulante empleado: 0. No 1. Sí Si la respuesta es sí conteste las preguntas 58 y 59, de lo contrario pase a la 60.</p>				
<p>58. Cuál fue el cambio realizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0. Heparinas de bajo peso molecular a warfarina. 1. Heparinas de bajo peso molecular a fondaparinux. 2. Heparinas de bajo peso molecular a nuevos anticoagulantes orales. 3. Warfarina a heparinas de bajo peso molecular. 4. Warfarina a fondaparinux. 5. Warfarina a nuevos anticoagulantes orales. 6. Fondaparinux a heparinas de bajo peso molecular. 7. Fondaparinux a warfarina. 8. Fondaparinux a nuevos anticoagulantes orales. 9. Nuevo anticoagulante oral a heparina de bajo peso molecular. 10. Nuevo anticoagulante oral a warfarina. 11. Nuevo anticoagulante oral a fondaparinux. 12. Cambio de heparina de bajo peso molecular 				
<p>59. Cuál fue la causa del cambio del anticoagulante:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0. Evento de sangrado. 1. Retrombosis. 2. Preferencia del paciente. 3. Intolerancia. 4. Dificultades en la monitoría del efecto terapéutico anticoagulante. 5. Inadecuada o impuntual entrega del medicamento por parte del asegurador. 6. No se anota la causa del cambio. 7. Diagnóstico de la neoplasia 8. Preferencia del médico que no cumpla los criterios anteriores 				
<p>60. Recibe concomitantemente alguno de los siguientes medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0. Ácido acetilsalicílico. 1. Clopidogrel. 2. AINES 3. Inhibidores de la recaptación de serotonina. 4. Ácido valproico. 5. Gingko biloba, Ginseng o suplementos de ajo. 6. Ácido acetil salicílico + AINES 7. Inhibidores de la recaptación de serotonina + ASA ó clopidogrel 				

<ul style="list-style-type: none"> 8. Inhibidores de la recaptación + AINES 9. Ácido valproico + ASA ó clopidogrel 10. Ácido valproico + AINES 11. ASA + clopidogrel 12. Ninguno de los anteriores
61. Fecha de inicio de la anticoagulación: Día: <input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
62. Suspendió la anticoagulación? 0. No 1. Sí
63. Fecha de suspensión de la anticoagulación o del último control en el cual se formuló: Día: <input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
64. En los pacientes en quienes se suspendió la anticoagulación, ¿Cuál fue la causa? <ul style="list-style-type: none"> 0. Sangrado mayor. (hospitalización, requerimiento transfusional de 2 o más unidades de glóbulos rojos, disminución de más de 2 g/dl en la Hb inicial). 1. Sangrado no mayor. 2. Cumplimiento de un tiempo específico propuesto. 3. Control de la neoplasia. 4. Negativa del paciente a continuar el tratamiento. 5. Trombocitopenia 6. No se registra causa. 7. Muerte del paciente.
65. Requirió inserción de filtro de vena cava?: 0. No 1. Sí
66. Cuál fue el motivo para considerar la utilización de filtros de vena cava: <ul style="list-style-type: none"> 0. Contraindicación temporal de la anticoagulación por sangrado. 1. Contraindicación temporal de la anticoagulación por cirugía u otro procedimiento. 2. Contraindicación permanente de la anticoagulación. 3. Recurrencia de evento trombotico a pesar de manejo anticoagulante. 4. TEP masivo. 5. TEP en paciente con baja reserva cardiopulmonar. 6. Otro
67. En los pacientes que requirieron inserción del filtro de vena cava: <ul style="list-style-type: none"> 0. No se intentó retiro 1. Se intentó retiro pero no se logró 2. Se retiró
68. Durante el tiempo de anticoagulación, en la historia clínica se juzgó la adherencia como: <ul style="list-style-type: none"> 0. Buena o excelente (no hay registro de suspensiones) 1. Irregular 2. Mala 3. No se definió la adherencia
COMPLICACIONES:
69. Presentó Sangrado mayor (hospitalización, requerimiento transfusional de 2 o más unidades de glóbulos rojos, disminución de más de 2 g/dl en la Hb inicial): 0. No 1. Sí
70. Fecha del sangrado mayor o último control sin sangrado (si hubo más de un episodio de sangrado mayor registrar el primero): Día: <input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
71. Tipo de sangrado mayor: <ul style="list-style-type: none"> 0. Hemorragia cerebral. 1. Hemorragia de vías digestivas altas. 2. Hemorragia de vías digestivas bajas. 3. Hemoptisis. 4. Sangrado abdominal / retroperitoneal: 5. Sangrado profundo en extremidades. 6. Hematuria. 7. Sangrado relacionado con procedimiento o cirugía. 8. Sangrado de origen ginecológico. 9. Sangrado de múltiples órganos o sitios. 10. Otro tipo de sangrado: (aclarar):
72. Presentó más de un episodio de sangrado mayor durante el tratamiento anticoagulante: 0. No 1. Sí

73. Presentó retrombosis: 0. No 1. Sí Si la respuesta es sí conteste las preguntas 74 a 80, si la respuesta es no pase a la pregunta 81.
74. Presentó retrombosis mientras recibía tratamiento anticoagulante: 0. No 1. Sí
75. Número de retrombosis presentadas: <input type="text"/> <input type="text"/>
76. Presentó retrombosis relacionada con alguna de las siguientes situaciones clínicas: 0. Cirugía mayor. 1. Procedimiento quirúrgico menor. 2. Hospitalización (no cumple ningún otro criterio). 3. Complicación infecciosa. 4. Inmovilidad. 5. Reposo prolongado. 6. Complicación cardiovascular. 7. Trauma sin fractura. 8. Trauma con fractura. 9. Descompensación de sus enfermedades de base. 10. No se registró situación clínica relacionada. 11. Suspensión temporal de la anticoagulación. 12. Colocación de catéter venoso central, PICC o catéter implantable.
77. Fecha del diagnóstico de la retrombosis (fecha de realización del método diagnóstico o en su defecto de la consulta donde se diagnosticó) o último control sin retrombosis: Día: <input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
78. El sitio de la retrombosis fue el mismo que el evento trombótico inicial: 0. No 1. Sí
79. La retrombosis fue sintomática: 0. No 1. Sí
80. Sitio de la retrombosis: 0. Trombosis venosa profunda de miembro inferior 1. Trombosis venosa profunda de miembro superior 2. Tromboembolia pulmonar. 3. Trombosis venosa profunda de extremidad Y tromboembolia pulmonar. 4. Trombosis venosa mesentérica. 5. Trombosis de venas suprahepáticas. 6. Trombosis venosa cerebral. 7. Trombosis venosa renal. 8. Trombosis de extremidades o de troncos venosos principales relacionadas con catéter venoso central o catéter central de inserción periférica. 9. Trombosis venosa profunda de miembro inferior infrapatelar. 10. Trombosis de vena cava inferior 11. Trombosis de vena cava superior 12. Trombosis venosa yugular 13. Trombosis de vena subclavia o innominada 14. Trombosis venosa de múltiples sitios anatómicos (excepto tvp miembro inferior y tep) 15. Trombosis venosa asociada a catéter central, PICC, o catéter implantable. 16. Otra: (aclarar)
81. El paciente falleció durante el seguimiento? 0. No 1. Sí
82. Fecha de muerte o de último control en el cual el paciente se encontraba vivo: Día: <input type="text"/> <input type="text"/> Mes: <input type="text"/> <input type="text"/> Año: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
83. En los pacientes en los cuales se determinó en la historia causa de muerte, ésta estuvo relacionada con sangrado?: 0. No 1. Sí
84. En los pacientes en los cuales se determinó en la historia la causa de muerte, ésta estuvo relacionada con trombosis?: 0. No 1. Sí
85 Se presentó como complicación síndrome posttrombótico: 0. No 1. Sí
86. Se presentó como complicación hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: 0. No 1. Sí

8. Bibliografía

1. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2017 Jan 10];2013(1):684–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319253>
2. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Jan 11];131(1):24–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141849>
3. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2017 Jan 11];100(10):3484–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393647>
4. Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clinicoecon Outcomes Res* [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 Jan 11];5:101–8. Available from: <http://www.dovepress.com/health-care-costs-associated-with-venous-thromboembolism-in-selected-h-peer-reviewed-article-CEOR>
5. Dennis R, Arboleda M, Rodriguez-Mendoza M, Salazar AM, Chamorro-Posada P. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia: diferencias entre ciudades y especialidades. 1996.
6. Dennis RJ, Rojas MX, Molina Á, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar: Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Medica Colomb*. 2008;33(3):111–6.
7. Kramer V, Klein M, Cevallos F, Cárcamo M. Caracterización de pacientes hospitalizados con neoplasia activa y diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa mediante la puntuación de Khorana en el Instituto Nacional del Cáncer. *Rev Med Chil* [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2016 May [cited 2017 Jan 11];144(5):593–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-

98872016000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=en

8. Gomes M, Khorana A. Risk Assessment for Thrombosis in Cancer. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2014 Mar 5 [cited 2017 Jan 10];40(3):319–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599438>
9. Deng A, Galanis T, Graham M. Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Hosp Pract* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2017 Jan 10];42(5):24–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485915>
10. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2017 Aug 20];92(9):2399–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745296>
11. Ruka W, Rutkowski P, Kaminska J, Rysinska A, Steffen J. Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: relationships to cytokine serum levels and prognostic significance. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Aug 20];12(10):1423–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762815>
12. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2017 Aug 14 [cited 2017 Aug 19];blood-2017-03-743211. Available from: <http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2017-03-743211>
13. SIMANEK R, VORMITTAG R, AY C, ALGUEL G, DUNKLER D, SCHWARZINGER I, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Aug 20];8(1):114–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x>
14. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Dong Han H, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [cited 2017 Aug 20];366:610–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1110352>
15. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor – positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122(11):1873–80.
16. Poruk KE, Firpo MA, Huerter LM, Scaife CL, Emerson LL, Boucher KM, et al. Serum Platelet Factor 4 Is an Independent Predictor of Survival and Venous Thromboembolism in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2017 Aug 20];19(10):2605–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729288>
17. Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1992 Jun 15 [cited 2017 Aug 20];69(12):2884–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591681>

18. THALER J, AY C, MACKMAN N, BERTINA RM, KAIDER A, MAROSI C, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Aug 20];10(7):1363–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520016>
19. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* [Internet]. 2007 Nov 15 [cited 2017 Jan 10];110(10):2339–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23062>
20. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Oct 10 [cited 2017 Jan 10];27(29):4839–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720906>
21. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Oct [cited 2017 Jan 10];2(10):1760–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2004.00928.x>
22. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2017 Jan 10];30(31):3870–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008313>
23. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2005 Feb 9 [cited 2017 Jan 10];293(6):715. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>
24. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Scheithauer W, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2017 Jan 10];98(8):1309–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585523>
25. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Cannegieter SC, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Jul 31 [cited 2017 Aug 21];9(7):e1001275. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
26. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Sep 28 [cited 2017 Aug 21];103(7):947–53. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6605883>
27. Walker AJ, West J, Card TR, Crooks C, Kirwan CC, Grainge MJ. When are breast

- cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood* [Internet]. 2016 Feb 18 [cited 2017 Aug 21];127(7):849–57; quiz 953. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2015-01-625582>
28. Yap KPL, McCready DR. Deep Vein Thrombosis and Malignancy: A Surgical Oncologist's Perspective. *Asian J Surg* [Internet]. 2004 Jul [cited 2017 Jan 10];27(3):249–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564173>
 29. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Aug 10 [cited 2017 Jan 10];27(23):3786–93. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.19.4274>
 30. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Heal drug benefits* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Jan 10];9(4):221–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27688834>
 31. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2012 Jul 24 [cited 2017 Jan 10];126(4):448–54. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920>
 32. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2017 Jan 10];111(10):4902–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>
 33. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac A-L, Drach J, et al. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2017 Jan 10];27(25):4124–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636003>
 34. Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, et al. Prediction of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer by Measuring Thrombin Generation: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2017 Jan 10];29(15):2099–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464402>
 35. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2017 Jan 10];JCO2016674564. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029329>
36. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguet G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2017 Jan 10];112(7):2703–8. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2008-02-142422>
 37. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2017 Jan 10];33(6):654–6. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.59.7351>
 38. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* [Internet]. 2010 Dec 9 [cited 2017 Jan 10];116(24):5377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829374>
 39. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2017 Jan 10];7(3):291–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547369>
 40. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H-M, Mahé I, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 19]; Available from: <http://www.haematologica.org/content/early/2017/05/19/haematol.2017.169060.full.pdf+html>
 41. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. In: Di Nisio M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Aug 19]. p. CD008500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27906452>
 42. Carrier M, Lee A. Thromboprophylaxis in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2014 Mar 5 [cited 2017 Aug 21];40(3):395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599436>
 43. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Aug 21];13(9):1079–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358792>
 44. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A, American Society of Clinical Oncology. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract*

- [Internet]. 2015 May [cited 2017 Aug 21];11(3):e442–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873061>
45. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Aug 21];243(1):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371741>
 46. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AYY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 May 17 [cited 2017 Aug 21];23(5):1422–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5127-1>
 47. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jul 10 [cited 2017 Aug 21];349(2):146–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa025313>
 48. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Jan 24 [cited 2017 Aug 21];160(2):181–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647756>
 49. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2015 Aug 18 [cited 2017 Aug 26];314(7):677. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.9243>
 50. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Aug 21];149(2):315–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867832>
 51. Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Crowther MA, de Miguel J, Salgado E, Zdraveska M, et al. Switching to Warfarin after 6-Month Completion of Anticoagulant Treatment for Cancer-Associated Thrombosis. *Blood* [Internet]. 2015 [cited 2017 Aug 27];126(23). Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/430?sso-checked=true>
 52. Marshall AL, Campigotto F, Neuberg D, Rowe B, Connors JM. Recurrence of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer Treated With Warfarin. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2017 Aug 27];21(7):632–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25850917>
 53. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct Oral Anticoagulants in

- Patients With VTE and Cancer. *Chest* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Aug 27];147(2):475–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215301823>
54. Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, Loprinzi CL, Ashrani AA, Ransone TR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Venous Thromboembolism and Active Malignancy: A Single-Center Registry. *Am J Med* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Aug 27];129(6):615–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934316300249>
 55. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. *Hematology* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Aug 27];2016(1):196–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913480>
 56. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V., et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Aug 26];13(6):1028–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.12923>
 57. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2011 Mar [cited 2017 Aug 27];22(2):86–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245746>
 58. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2017 Aug 27];123(25):3972–8. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2014-01-549733>
 59. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Aug 27];100(3):435–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766259>
 60. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2014 Nov 10 [cited 2017 Aug 27];32(32):3607–12. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.51.7433>
 61. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2000 Dec 21 [cited 2017 Sep 9];343(25):1846–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200012213432504>
 62. Kramer V, Klein M, Cevallos F, Cárcamo M. Caracterización de pacientes

- hospitalizados con neoplasia activa y diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa mediante la puntuación de Khorana en el Instituto Nacional del Cáncer. *Rev Med Chil* [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2016 May [cited 2017 Jan 10];144(5):593–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
63. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2017 Oct 21];103(5):994–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15666321>
 64. Sallah S, Husain A, Sigounas V, Wan J, Turturro F, Sigounas G, et al. Plasma Coagulation Markers in Patients with Solid Tumors and Venous Thromboembolic Disease Receiving Oral Anticoagulation Therapy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2017 Oct 21];10(21):7238–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534097>
 65. Zhang Y, Yang Y, Chen W, Liang L, Zhai Z, Guo L, et al. Hypertension associated with venous thromboembolism in patients with newly diagnosed lung cancer. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016 Jan 22 [cited 2017 Oct 16];6:19603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797411>
 66. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Næss I, Allison MA, Bos WJ, Brækkan SK, et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism Clinical Perspective. *Circulation* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2017 Oct 20];135(1):7–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27831499>
 67. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Feb 27 [cited 2017 Oct 16];166(4):458. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505267>
 68. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Oct 16];78(5):285–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499070>
 69. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannegieter SC*, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Jul 31 [cited 2017 Aug 21];9(7):e1001275. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
 70. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky J. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *ScientificWorldJournal* [Internet]. Hindawi; 2014 Jan 20 [cited 2017 Oct 20];2014:125706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574864>

71. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Aug 21];30(31):3870–5. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.40.1810>
72. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: Risk factors and outcomes. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2016;140:S12–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30092-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30092-5)
73. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Pernod G, Genty C, Richelet S, Kahn SR, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Oct 20];15(5):907–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.13664>
74. Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN, Emmerich J. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1997 Nov 15 [cited 2017 Oct 20];350(9089):1448–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605642109>
75. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2017 Oct 20];93(2):273–8. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11458>
76. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23.
77. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 Jan 16 [cited 2017 Oct 20];41(1):129–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-015-1308-1>
78. Coombs C, Kuk D, Devlin S, Siegelbaum RH, Durack JC, Parameswaran R, et al. Outcomes after inferior vena cava filter placement in cancer patients diagnosed with pulmonary embolism: risk for recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2017 Oct 9 [cited 2017 Oct 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993967>
79. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2017 Oct 20];17(2):297–303. Available from: <http://academic.oup.com/annonc/article/17/2/297/165168/Risk-factors-for-venous-thromboembolic-events-in>
80. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006 May 17 [cited 2017 Oct 21];98(10):708–14. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705125>

81. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Oct 10 [cited 2017 Jan 10];27(29):4839–47. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.22.3271>
82. den Exter PL, Hooijer J, van der Hulle T, van Oosten JP, Dekkers OM, Klok FA, et al. Vitamin K Antagonists Compared to Low-Molecular-Weight Heparins for Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Oct 4 [cited 2017 Oct 21];117(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28981552>
83. Mahé I, Puget H, Buzzi JC, Lamuraglia M, Chidiac J, Strukov A, et al. Adherence to treatment guidelines for cancer-associated thrombosis: a French hospital-based cohort study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016;24(8):3369–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-016-3164-8>
84. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, Milentijevic D, Crivera C, Nelson WW, et al. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Oct 21];145:51–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27485998>
85. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2017 Oct 21];100(1):26–31. Available from: <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH08-03-0193>
86. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2011 Mar [cited 2017 Aug 27];22(2):86–91. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001721-201103000-00002>
87. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2016;140:S93–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30106-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30106-2)
88. Kahn SR, Galanaud J-P, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 Jan 16 [cited 2017 Oct 22];41(1):144–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-015-1312-5>

89. Charalel R, Vedantham S. Deep Vein Thrombosis Interventions in Cancer Patients. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2017 Mar 2 [cited 2017 Oct 22];34(1):50–3. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1597763>
90. Robbins IM, Pugh ME, Hemnes AR. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Oct 22];27(1):29–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173816300548>
91. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients – Risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Jul 26 [cited 2017 Oct 22];108(6):1042–8. Available from: <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH12-04-0241>