

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
HOSPITAL PROVINCIAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “ARNALDO MILIÁN CASTRO”

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

AGNERYS LÓPEZ SACERIO

SANTA CLARA

2022

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA
HOSPITAL PROVINCIAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “ARNALDO MILIÁN CASTRO”

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

AUTOR: DR. AGNERYS LÓPEZ SACERIO

TUTORES: DR C. JAVIER CRUZ RODRÍGUEZ

DR C. WILFREDO TORRES YRIBAR

SANTA CLARA

2022

AGRADECIMIENTOS

A Dios por acompañarme siempre y sostenerme en los momentos más difíciles de mi vida.

A la familia de donde vengo por enseñarme honradez, generosidad, perseverancia, amor a la vida y al prójimo.

A la familia que formé por devolverme en vida el amor entregado y darme fuerzas para luchar por mis sueños.

A mis maestros por sus enseñanzas, por encender mi imaginación e inspirarme amor por el aprendizaje.

DEDICATORIA

A mi madre y mis hijas:

tres mujeres que dan luz a mi vida.

A nuestros pacientes:

fuentes de crecimiento profesional y personal.

SÍNTESIS

La enfermedad tromboembólica venosa es una frecuente complicación en las hemopatías malignas. Se realizó un estudio en tres etapas consecutivas (con elementos observacionales descriptivos, analíticos y experimentales) con el objetivo de desarrollar propuestas asistenciales para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas. Se incluyeron 669 pacientes hospitalizados con hemopatías malignas en el Hospital Arnaldo Milián Castro en el período 2010-2022. La incidencia acumulada de esa complicación a los 6 años fue de 29,7%, la supervivencia global a los 36 meses de 31,8% en pacientes con tromboembolismo venoso y la terapéutica tromboprolifáctica inadecuada. Se desarrolló un modelo predictivo con cinco predictores: hipercolesterolemia, actividad tumoral, uso de fármacos trombogénicos, diabetes mellitus e inmovilización. La validación interna mostró la estabilidad del modelo y la externa su relevancia para predecir el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa con excelente discriminación y precisión. Se diseñó un índice predictivo que permite estratificar a los pacientes en alto y bajo riesgo de la complicación con 92,15% de especificidad. Se implementó un protocolo médico, basado en el índice predictivo y evaluado de forma positiva según criterio de expertos que garantizó una tromboprolifaxis personalizada, eficaz y segura en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABC: Área Bajo la Curva

AEE: Agentes estimulantes de la eritropoyesis

AEG: Agentes estimulantes de la granulopoyesis

ASA: Ácido acetilsalicílico

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

ASH: Sociedad Americana de Hematología

AVK: Antagonistas de la vitamina K

CID: Coagulación intravascular diseminada

CVC: Catéter venoso central

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes Mellitus

ECOG: Grupo de Oncología Cooperativo Oriental de Estados Unidos

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EPO: Eritropoyetina

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FNT α : Factor de necrosis tumoral alfa

FT: Factor tisular

FVW: Factor de Von Willebrand

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

HAMC: Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro"

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular

HCL: Histiocitosis de células de Langerhans

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HM: Hemopatías malignas

HNF: Heparinas no fraccionadas

HR: Razón de riesgo

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleucinas

IMC: Índice de masa corporal

IMWG: Grupo de trabajo internacional de mieloma

INR: Razón normalizada internacional

ITAC: Iniciativa Internacional sobre Trombosis y Cáncer

K-RAS: Oncogén viral del sarcoma de la rata de Kirsten

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LH: Linfoma Hodgkin

LLA: Leucemia linfoide aguda

LLC: Leucemia linfocítica crónica

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMC: Leucemia mieloide crónica

LNH: Linfoma no Hodgkin

MF: Mielofibrosis

MM: Mieloma múltiple

MPs: Micropartículas

NACO: Nuevos anticoagulantes orales

NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer

NETs: Trampas extracelulares de neutrófilos

NMP: Neoplasias mieloproliferativas

ON: Óxido nítrico

OR: Razón de oportunidades

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1

PC: Procoagulante del cáncer

PICC: Catéter central de inserción periférica

PV: Policitemia vera

ROC: Característica Operativa del Receptor

RV+: Razón de verosimilitud para resultados positivos

RV-: Razón de verosimilitud para resultados negativos

RR: Riesgo relativo

SNC: Sistema nervioso central

TAC: Tomografía axial computarizada

TE: Trombocitemia esencial

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular

TNM: Escala tumor-nódulo-metástasis

TVP: Trombosis venosa profunda

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: DESDE EL CÁNCER A LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS	9
1.1 Epidemiología y fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer	9
1.2 Modelos de evaluación de riesgo en la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer	18
1.3 Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer	25
CAPÍTULO 2. FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS	32
2.1 Metodología	32
2.2 La enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas desde la experiencia institucional	41
2.2.1 Resultados y Discusión	41
CAPÍTULO 3. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO, COMO BASE PARA DISEÑAR UN ÍNDICE PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS	64
3.1 Metodología	64
3.2 Resultados y Discusión	68

CAPÍTULO 4. PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS: ELABORACIÓN, EVALUACIÓN Y APLICACIÓN	82
4.1 Metodología	82
4.2 Elaboración y evaluación según criterio de expertos del protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas	90
4.2.1 Resultados y Discusión	90
4.3 Resultados preliminares de la aplicación del protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas	94
4.3.1 Resultados y Discusión	94
CONCLUSIONES	99
RECOMENDACIONES	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

La trombosis se encuentra entre las cuatro primeras causas de muerte en el mundo. Una de cada cuatro personas en el mundo muere por causas relacionadas con la trombosis y por año se registran cerca de 10 millones de casos. La hospitalización incrementa el riesgo de 6 a 13 veces.^{1, 2}

El primer reporte de la asociación entre cáncer y trombosis fue realizado en 1865 por Armand Trousseau. Los pacientes con cáncer tienen de cuatro a siete veces más riesgo relativo de desarrollar eventos tromboticos en comparación con controles realizados en personas de su misma edad y sexo. La prevalencia de la trombosis asociada al cáncer es alrededor de 15%, con índices tan altos como 50% en pacientes con cáncer metastásico avanzado.^{3, 4}

Las complicaciones tromboticas en esta población tienen una fisiopatología compleja y multifactorial. Los pacientes con cáncer poseen generalmente un estado protrombotico y se presentan usualmente con anomalías en los tres componentes de la triada de Virchow: estasis venoso, daño endotelial e hipercoagulabilidad, a lo que se suman alteraciones en los mecanismos de la coagulación, la fibrinólisis y la activación plaquetaria. Por otra parte, la activación de la coagulación puede influir en el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica.^{5, 6}

Entre un 10% y un 25% de todos los casos de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) se producen en pacientes con cáncer, con una presencia de hasta el 50% en las autopsias de los enfermos. La ETV se ha posicionado como la segunda causa de mortalidad y morbilidad en pacientes oncológicos y constituye la primera causa de muerte prevenible en los pacientes hospitalizados.^{7, 8} Sin embargo, la verdadera prevalencia está infraestimada debido al número considerable de ETV asintomáticos. Se reportan tasas de detección incidental de ETV en pacientes oncológicos de 2,6% a 6,8%.^{9, 10}

En Cuba, el cáncer es la primera causa de muerte en individuos con edades entre 20 y 75 años, edad a partir de la cual se posicionan en segundo lugar. En el 2020 ocurrieron 26 056 defunciones por cáncer, y

se reportaron en Villa Clara, 1 794 fallecidos por cáncer para una tasa bruta de defunciones por cáncer de 230,7 por cada 100 000 habitantes. Durante el 2019, 1 558 muertes fueron a causa de hemopatías malignas (HM), superaron así el número de defunciones ocurridas por cáncer de esófago, estómago, laringe, cuello de útero entre otros. El incremento de la morbi-mortalidad por cáncer y particularmente HM en la provincia es un fenómeno observado durante la última década.¹¹

La ETV es una frecuente complicación en las HM como leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiple y neoplasias mieloproliferativas e incidencia similar a la observada en los tumores sólidos de alto riesgo trombótico. Además, produce un significativo impacto en la supervivencia, entorpece el curso del tratamiento y ocasiona gastos económicos. Se estima que el costo sanitario de un paciente oncológico que desarrolla ETV es un 80% mayor.^{9, 12}

Múltiples factores de riesgo para la ocurrencia de ETV en pacientes con HM han sido descritos: relacionados con el paciente (edad avanzada, color de la piel no blanco, hábito de fumar, inmovilización, antecedentes de trombosis, comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, infecciones), la enfermedad (factores procoagulantes, proinflamatorios y angiogénicos liberados por las células neoplásicas sanguíneas, actividad tumoral, anemia, biomarcadores como dímero D, expresión elevada de factor tisular, proteína C reactiva, P- selectina soluble, leucocitosis, trombocitosis) y el tratamiento (hospitalización, cirugías, radioterapia, uso de medicamentos trombogénicos como los inmunomoduladores y quimioterapia, terapia hormonal, agentes estimuladores de la eritropoyesis y granulopoyesis, uso de catéter venoso central, politransfusión).¹³⁻¹⁷

La ETV presenta un riesgo anual de complicaciones hemorrágicas y de recurrencia del 12% y 21%, respectivamente, requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo e interfiere con el régimen de quimioterapia planificado. Asimismo, se asocia con riesgo de complicaciones tardías como son la

hipertensión pulmonar y el síndrome postrombótico, que elevan la morbilidad y tienen un potencial impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.^{15, 18}

Numerosas escalas y modelos predictivos se han desarrollado con el objetivo de identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir ETV y disminuir su aparición a través de la tromboprofilaxis.¹⁹ Wells y colaboradores²⁰, elaboraron un sistema de puntuación (escala de Wells) a partir de los factores de riesgo de ETV en los pacientes hospitalizados en general, en el que padecer cáncer fue un factor de riesgo mayor. La aplicación de la escala contribuyó a mejorar el uso de la profilaxis de ETV y reducir su incidencia. Otra herramienta predictiva es el modelo de Padua, que incluye variables similares a las anteriores y añade otros biomarcadores como el dímero D.²¹

Para los pacientes con cáncer, Khorana ha publicado un modelo de valoración del riesgo de ETV en pacientes ambulatorios con quimioterapia, basado en cinco variables predictivas.²² Al modelo original se han añadido dos biomarcadores, el dímero D y la P-selectina soluble, para hacerlo más robusto, conocido como escala de Viena.²³ Otras escalas para predecir recurrencia de la ETV son la DASH²⁴ y la Ottawa.²⁵ Desde hace varios años las principales sociedades oncológicas han prestado especial atención a la ETV. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁶ y la American Society of Clinical Oncology (ASCO)²⁷ publicaron las primeras guías sobre el manejo de la ETV. Además, la European Society for Medical Oncology (ESMO)²⁸, International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)²⁹ y la American Society of Hematology (ASH)³⁰ realizaron sus recomendaciones. Todas las guías proponen que los pacientes hospitalizados con cáncer por enfermedad médica aguda o movilidad reducida reciban tromboprofilaxis farmacológica durante su hospitalización, en ausencia de hemorragia y de otras contraindicaciones para la anticoagulación.³¹

A pesar de que varios índices bien validados estratifican el riesgo de ETV en tumores sólidos, las HM están subrepresentadas en estos modelos.¹⁷ En las HM, con excepción del mieloma múltiple, la

trombocitemia esencial, los linfomas y más recientemente las leucemias, no se reportan estudios en la literatura internacional sobre índices predictivos de ETV.^{14, 32} En Latinoamérica no se han encontrado evidencias de investigaciones ni publicaciones en revistas especializadas, que diseñen modelos predictivos de ETV como base de estrategias de tromboprofilaxis en HM.

La profilaxis y el tratamiento farmacológico de la ETV en HM constituyen un reto no solo por las complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia presentes desde el diagnóstico o como consecuencia de los tratamientos en algunos casos, sino también, por la ausencia de estudios prospectivos y guías clínicas basadas en la evidencia en este grupo de pacientes. Esto determina que la conducta médica, así como la seguridad y efectividad de los tratamientos se sustenten en datos retrospectivos, opiniones de expertos y guías clínicas elaboradas para la ETV en tumores sólidos.⁹

En este contexto, establecer la tromboprofilaxis ajustada al riesgo garantiza disminuir las complicaciones asociadas al uso de la anticoagulación y efectuar una prevención personalizada de la ETV lo que se traduciría en mayor supervivencia global, libre de enfermedad y mejor calidad de vida para los pacientes con HM. Por otra parte, a largo plazo disminuirá la incidencia de la enfermedad y los gastos sanitarios relacionados con ella, así como el impacto negativo que en el ámbito familiar, social y laboral tiene para los pacientes esta enfermedad y sus complicaciones.

Problema Científico: ¿Cómo prevenir la ocurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa y las complicaciones asociadas a esta en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas?

Hipótesis: La implementación de un protocolo para la prevención primaria de la ETV basado en un índice predictivo para estratificar el riesgo tromboembólico venoso en los pacientes hospitalizados con HM permitirá establecer una tromboprofilaxis personalizada y disminuir la incidencia y complicaciones asociadas a esta enfermedad.

Objetivo General: Desarrollar propuestas asistenciales para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

Objetivos Específicos:

- Identificar los factores asociados con la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.
- Desarrollar un modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados.
- Validar el modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.
- Diseñar un índice predictivo para la estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas.
- Elaborar un protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.
- Evaluar la aplicación del protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa según eficacia y seguridad.

Objeto de estudio: Proceso de atención al paciente hospitalizado con HM.

Campo de acción: Organización procedimental diagnóstica-terapéutica para la prevención primaria de ETV en los pacientes hospitalizados con HM.

Resumen de metodología: El estudio se realizó en tres etapas consecutivas desde diciembre del 2010 a mayo del 2022:

Primera etapa: Estudio observacional epidemiológico analítico prospectivo de casos controles para identificar los factores de riesgo asociados a la ETV y la supervivencia global en 222 pacientes hospitalizados con HM. Además, se realizó un estudio exploratorio para conocer cómo realizan los especialistas del servicio de hematología la prevención de la ETV en pacientes hospitalizados con HM.

Segunda Etapa: Estudio observacional epidemiológico analítico prospectivo de casos controles para diseñar un índice predictivo de ETV por regresión logística multivariada en 285 pacientes con HM. La validación interna del modelo predictivo se realizó por método de remuestreo bootstrap y la externa en una cohorte prospectiva de 211 pacientes con HM por regresión logística multivariada.

Tercera etapa: Estudio observacional, transversal, descriptivo, para elaborar un protocolo para la prevención primaria de ETV en pacientes hospitalizados con HM, basado en el índice predictivo previamente diseñado y evaluado según criterio de expertos. Posteriormente los resultados preliminares de su aplicación fueron evaluados según eficacia y seguridad en una cohorte de 173 pacientes a través de un estudio cuasiexperimental.

Novedad Científica: La propuesta sin antecedentes en Cuba y Latinoamérica de un protocolo asistencial con enfoque de riesgo y un índice predictivo para la prevención primaria de ETV en pacientes hospitalizados con HM.

Aporte teórico: La investigación aporta una concepción metodológica para el diseño de un índice predictivo mediante un modelo de regresión logística multivariada que estratifica el riesgo de ETV y es la base para elaborar un protocolo de actuación para la prevención primaria de ETV en HM.

Aportes prácticos: Se propone un protocolo para la prevención primaria de ETV así como un índice para estratificar el riesgo tromboembólico venoso en pacientes hospitalizados con HM, los cuales establecen conductas terapéuticas de tromboprolifaxis personalizada para disminuir las complicaciones asociadas al uso de anticoagulantes, elevar la supervivencia y disminuir la incidencia de ETV.

Además, se realiza una caracterización con enfoque de riesgo de la ETV en HM sin antecedentes en Cuba que permite despejar incertidumbres en el tema abordado y constituye un punto de partida para el desarrollo de próximas investigaciones.

Posibles impactos:

Científico: El diseño de un índice predictivo para estratificar el riesgo de ETV en pacientes hospitalizados con HM y la elaboración de un protocolo para la prevención primaria de ETV basado en este sin antecedentes en Cuba, permite establecer una estrategia de trombopprofilaxis personalizada ajustada al riesgo, para disminuir la incidencia de esta enfermedad con elevada morbilidad y mortalidad.

Social: La aplicación del protocolo propuesto para la prevención primaria de ETV en HM, constituye una herramienta eficaz para disminuir la incidencia de ETV y los efectos negativos de la misma en la supervivencia global, libre de enfermedad y calidad de vida de este grupo de pacientes; así como el impacto negativo que en el ámbito familiar, social y laboral tiene para los pacientes esta enfermedad y sus complicaciones.

Económico: Protocolizar las acciones de prevención primaria, aunque no se efectuó un estudio económico, disminuye los costos asociados a la hospitalización y los recursos que se requieren para el correcto abordaje diagnóstico y terapéutico de la ETV y sus complicaciones.

Limitaciones de la investigación: No se incluyen biomarcadores como: dímero D, P-selectina soluble y proteína C reactiva dentro de los factores de riesgo de ETV estudiados en la investigación, por no existir disponibilidad en la institución. Su incorporación al modelo de predicción puede mejorar la capacidad de discriminación y precisión del índice para la estratificación del riesgo de ETV.

**CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: DESDE EL CÁNCER A LAS
HEMOPATÍAS MALIGNAS**

CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: DESDE EL CÁNCER A LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

El presente capítulo tiene como finalidad abordar los fundamentos teóricos que sustentan el estudio de la prevención de la ETV en pacientes con HM, desde un análisis crítico de los elementos fisiopatológicos, epidemiológicos y de tromboprofilaxis en los pacientes con cáncer de forma general hasta las HM.

1.1 Epidemiología y fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer.

En 1865 Armand Trousseau describió por primera vez la asociación entre cáncer y ETV, la cual incluye en su espectro clínico tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP). Este investigó a múltiples pacientes con cáncer que presentaban una flegmasia alba dolens (del latín, inflamación blanca dolorosa) causada por la TVP de la pierna, así como tromboflebitis migratoria, por lo cual su epónimo y famosamente auto diagnosticado síndrome es nombrado. Desde entonces la relación entre cáncer y la trombosis ha sido vastamente estudiada.

En la práctica clínica aproximadamente dos tercios de los episodios de ETV se manifiestan como TVP y un tercio como TEP con o sin TVP. Con menor frecuencia, la ETV afecta a otras venas, como las de las extremidades superiores, los senos venosos cerebrales y las venas mesentéricas, renales y hepáticas.⁵

El diagnóstico de ETV en pacientes con cáncer produce una serie de consecuencias en la evolución clínica con repercusión negativa sobre la supervivencia, por lo que resulta un factor pronóstico adverso. El riesgo de muerte posterior a una ETV es ocho veces mayor en estos pacientes que en la población en

general.²⁷ Más de la mitad de los pacientes que mueren por ETV, lo hacen en etapas no terminales de la enfermedad neoplásica.⁵

En los pacientes con cáncer, la ETV reaparece con una frecuencia tres veces mayor que en el resto de la población.² Esto hace necesaria la anticoagulación, que a su vez da lugar a un riesgo dos veces mayor de hemorragia que en los pacientes sin cáncer.⁴ Los pacientes con HM no están exentos de esto, por el contrario, sufren de profundas anormalidades del sistema hemostático que los predispone a un incremento del riesgo tanto hemorrágico como trombótico. Sin embargo, existe muy poca experiencia clínica en el manejo de tal complicación en este tipo de enfermos.³³

Específicamente, se estima que el 5,9% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) desarrolle un ETV durante la fase de Inducción, el cual alcanza un 10,6% en los primeros seis meses del diagnóstico, mientras que el riesgo estimado para la leucemia mieloide aguda (LMA) es de un 4,2%, el cual aumenta hasta un 11% si se trata de la variante promielocítica. En las leucemias crónicas este porcentaje disminuye hasta un 3% en la leucemia mieloide crónica (LMC) y un 1,5% en la leucemia linfocítica crónica (LLC). En los síndromes linfoproliferativos la incidencia de trombosis, ya sea arterial o venosa, se comporta de manera variable, pues depende en gran medida de si este es agresivo o indolente, con incidencia de un 4,2% en los linfomas de alto grado y 1,4% en los de bajo grado. De forma similar ocurre con otras HM como el mieloma múltiple (MM), donde el riesgo estimado general es de un 5% y se incrementa hasta un 12% al utilizar esquemas de tratamiento que combinan esteroides con inmunomoduladores como la talidomida y la lenalidomida.^{17,33}

Los mecanismos específicos para el desarrollo de trombosis asociada al cáncer aún no están totalmente establecidos.⁵ Las células tumorales producen determinados factores biológicos que están implicados en el mecanismo directo de la trombosis: factores procoagulantes como el factor tisular (FT), el

procoagulante del cáncer (PC), micropartículas (MPs), moléculas de adhesión y citocinas. El FT es el nexo entre la ETV y el cáncer. Es una glucoproteína transmembrana que se une al factor VIIa y forma el complejo FT/VIIa, lo que conduce a la generación de trombina y fibrina tras activar a los factores X y IX.^{34,13}

Las células endoteliales, monocitos y macrófagos no expresan FT, pero podrían ser inducidos por estímulos proinflamatorios (interleucina 1 beta, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y lipopolisacáridos bacterianos). El factor PC es una proteasa cisteína que activa directamente el factor X, con independencia del factor VII. Las células tumorales también segregan MPs, vesículas pequeñas de membrana compuestas por lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, que están relacionadas con el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer.^{13, 14, 35}

Además de estos tenemos los mecanismos indirectos. El tumor puede ser altamente metastásico, lo que resulta en la diseminación de células cancerígenas y su invasión a vasos sanguíneos adyacentes. Las citocinas inflamatorias y factores proangiogénicos secretados por dichas células, como el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento básico de los fibroblastos, activan e inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por las células endoteliales, y monocitos normales.^{4, 5} La expresión en la superficie de las células tumorales de moléculas de adhesión o sus receptores permite una interacción directa con las células huésped, donde se incluyen las células endoteliales, las plaquetas y los leucocitos.³⁶

La epidemiología de la ETV en el cáncer puede atribuirse a diferentes factores interrelacionados que son dependientes del propio paciente, del cáncer (localización y estadio) y del tratamiento incluido la radioterapia, que se suman a los riesgos adicionales típicos de la ETV, como la inmovilización, la infección y la cirugía. Estos factores contribuyen a potenciar el estado protrombótico que surge de las alteraciones

del sistema hemostático, la estasis y la ralentización del flujo sanguíneo, la disfunción endotelial y la inflamación vascular típicos del cáncer en el que el sistema de la coagulación y el proceso inflamatorio se estimulan simultáneamente.³⁷

A través de la expresión de moléculas de adhesión entre ellas la P-selectina ligada a las plaquetas y E-selectina ligada a las células endoteliales se facilita la invasión y metástasis de las células tumorales. La producción de estas moléculas produce generación de trombina, formación de fibrina y activación plaquetaria.^{38, 39}

No todos los pacientes con HM desarrollan ETV por lo que es necesario evaluar múltiples factores para estimar el riesgo individual en cada enfermo. Se han descrito numerosas condiciones de riesgos que potencializan la probabilidad de ETV en esta población, las mismas se han clasificado en: relacionadas con el paciente, dependientes de la enfermedad, relacionados con el tratamiento, entre otras.⁹

Factores relacionados con el paciente

Entre los factores de riesgo dependientes del paciente se encuentran la edad avanzada (mayores de 60 años), sexo femenino, color no blanco de la piel, presencia de comorbilidades (enfermedad respiratoria o cardíaca, infecciones, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus), hábito de fumar, la inmovilización y los antecedentes de trombosis.^{9, 17, 40}

Factores relacionados con la malignidad

Las HM más asociadas a la ETV son el MM, los linfomas y las leucemias agudas. En el caso de las neoplasias mieloproliferativas (NMP), las trombosis arteriales se presentan con mayor frecuencia que las venosas.^{17, 41, 42} Para explicar esta asociación se han descrito varios mecanismos, los que incluyen niveles aumentados de factores de coagulación, expresión aumentada de FT, exposición de fosfatidilserina,

liberación de MPs procoagulantes, disfunción endotelial, disminución hepática en la síntesis de anticoagulantes fisiológicos y activación plaquetaria, así como la leucocitosis, anemia y trombocitosis. Además, las células madres pueden liberar factores procoagulantes, proinflamatorios y angiogénicos que incluyen FT, PC y FNT α .^{17, 43, 44, 45}

El mayor riesgo de desarrollar una ETV se observa en los primeros tres a seis meses tras el diagnóstico del cáncer, y es mayor si la enfermedad está activa.⁴⁶ Varios estudios demuestran que los estadios avanzados al debut, con metástasis a distancia poseen cuatro veces más riesgo de sufrir una ETV.⁵ Recientemente diversos estudios han sugerido que las Neutrophils Extracellular Traps (NETs), podrían ser nuevos factores de riesgo asociados a la aparición de fenómenos trombóticos en cáncer.⁴⁷

Factores relacionados con el tratamiento

Los factores de riesgo específicos de la terapia antineoplásica incluyen cirugía, tipo de quimioterapia, necesidad de terapia hormonal adyuvante, radiación, uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), agentes estimulantes de la granulopoyesis (AEG) y la presencia de dispositivos como catéter venoso central (CVC) o filtro de vena cava inferior. Las radiaciones ionizantes producen daño endotelial, activación del factor de Von Willebrand (FVW) y FT, influyen en la vía de la proteína C y su interacción con la trombomodulina e incrementan los niveles de FVIII activado, factor nuclear kappa B, dímero D y factor 1+2 de la protombina.^{38, 48} La trombosis postoperatoria puede verse entre el 22% y 52% de los pacientes sometidos a cirugía mayor (riesgo cuatro veces mayor que la población general).^{47, 49}

Los pacientes hospitalizados presentan un incremento de la incidencia de ETV en comparación con pacientes ambulatorios. La administración de quimioterapia supone un riesgo de ETV hasta 6,5 veces más alto que en la población general.⁴⁸ Existen varios mecanismos a través de los cuales la quimioterapia es capaz de inducir un estado protrombótico: toxicidad celular directa, incremento de los niveles de

moléculas procoagulantes, reducción de los niveles de anticoagulantes endógeno, inducción de la apoptosis de células tumorales y endoteliales con liberación de citoquinas, lo cual conduce a un aumento de la expresión y actividad del FT, favorece la activación plaquetaria y la expresión de FT sobre los monocitos y macrófagos.⁴¹

Entre las drogas quimioterapéuticas más asociadas a ETV tenemos los derivados del platino. Igualmente, los esteroides han sido vinculados con el incremento de la incidencia de ETV, puesto que elevan los niveles de los factores VII, IX, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), FVW, mientras que disminuye el de plasminógeno.⁴⁸ Los agentes inmunomoduladores utilizados en el tratamiento del MM, se asocian a un incremento de la incidencia de ETV entre el 12% y el 28%. Estos fármacos aumentan los niveles plasmáticos del factor VIII y del FVW, inducen la resistencia a la proteína C y reducen la trombomodulina soluble.^{48, 50}

Dentro de los tratamientos de soporte, los AEE, como la eritropoyetina (EPO) y la darbepoetina, AEG, así como la transfusión de concentrado de eritrocitos, pueden aumentar el riesgo de ETV en pacientes con cáncer. Según una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, el riesgo de sufrir ETV en los pacientes con cáncer en tratamiento con AEE es de un 52%.⁴⁹ El uso de CVC aumenta el riesgo de ETV en las extremidades implicadas entre un cinco y un 30%. Los mecanismos fisiopatológicos de la ETV asociada al CVC incluyen la presencia de material extraño en la superficie intravascular, obstrucción del flujo venoso y trauma de la pared vascular.^{51, 52} Sin embargo, la patogénesis es multifactorial, donde el daño endotelial venoso parece jugar el papel fundamental como resultado de la irritación mecánica, el uso de ciertos medicamentos como citostáticos, antimicrobianos o nutrición parenteral.⁵¹⁻⁵³

Factores de riesgo moleculares

La trombosis asociada al cáncer puede activarse directa o indirectamente a través de un proceso oncogénico. El efecto indirecto de los oncogenes puede ocurrir mediante la invasión vascular, la metástasis, la hemorragia, la permeabilidad vascular, la angiogénesis y el reclutamiento de células inflamatorias que pueden reprogramar fenotipos coagulantes de las células endoteliales o de los leucocitos. El efecto directo incluye el efecto negativo de un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), sobre la expresión de FT en las células cancerosas. Ejemplo de ellos son los oncogenes Kirsten rat sarcoma viral oncogene (K-RAS) y el p53.^{54, 55}

Biomarcadores en ETV asociada al cáncer

Muchos biomarcadores se han propuesto para construir modelos clínicos de decisión para la evaluación del riesgo de ETV. La mayor parte se relacionan con el estado procoagulante asociado al cáncer y están representados por productos de activación de la coagulación. Además, se han propuesto varios parámetros inflamatorios o bioquímicos. Es conocida su utilidad para mejorar la predicción del riesgo de ETV con el fin de identificar el subgrupo adecuado de pacientes candidatos a la tromboprolifaxis y evitar complicaciones hemorrágicas asociadas al uso de la anticoagulación. Sin embargo, debido a la escasa viabilidad en la práctica clínica habitual, la falta de estandarización de métodos analíticos para su detección, valores homogéneos de referencia y la exigencia de laboratorios de técnicas de avanzadas para lograr introducirlos en la evaluación rutinaria del laboratorio, ha impedido que la mayor parte se hayan validado como predictores de la ETV asociada al cáncer.^{14, 42}

Dímero D: Es el único factor cuya determinación se ha introducido en la práctica y varios estudios lo consideran como predictor de ETV en pacientes con cáncer incluyéndose en modelos de predicción. Son fragmentos producidos cuando la plasmina escinde a la fibrina estabilizada por el factor XIII y representa

la formación y degradación de fibrina que se produce durante la actividad fibrinolítica. Sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad es menos específico ya que sus niveles aumentan en muchas condiciones tales como: infección, cirugía, embarazo, trombosis en curso, edad mayor de 50 años y limitan su eficacia para descartar ETV.^{56, 57}

P-selectina soluble: Es un nuevo biomarcador para el diagnóstico de la ETV debido a su asociación con las enfermedades vasculares y trombóticas. Deriva de la molécula de adhesión, contenida en los gránulos α de las plaquetas y en los cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales. Tras la activación plaquetaria, la P-selectina se expresa en la superficie de la membrana y luego se desprende por escisión por lo que es un marcador fiable de activación plaquetaria.⁵⁸

Micropartículas: Las MPs son vesículas de membrana derivadas de células apoptóticas o activadas como plaquetas, células endoteliales y leucocitos, formadas por la extrusión de la membrana y liberación al plasma posterior a la escisión proteolítica citoesquelética. Las MPs contienen varias proteínas de superficie, FT y la fosfatidilserina que explican su actividad procoagulante.⁵⁹

Factor tisular soluble (FTs): La principal causa de activación de la coagulación en pacientes con cáncer es la expresión de FT en las células tumorales que activa la vía extrínseca al unirse al FVII y promueve la proteólisis y activación de este. La existencia de FT en sangre como componente de las vesículas extracelulares de células vasculares y tumorales aumenta el estado protrombótico en pacientes con cáncer.⁶⁰

Factor 1+2 de la protombina: Se libera cuando el factor X activado escinde la protombina en trombina. En la trombosis asociada al cáncer sus niveles elevados predijeron un riesgo dos veces mayor de ETV. Este marcador refleja un estado hipercoagulable en los pacientes con cáncer.⁶¹

Factor VIII: El F VIII activado sirve como cofactor para la activación de la vía común de la cascada de la coagulación, su elevación es un factor de riesgo de ETV en pacientes con cáncer. En el estudio prospectivo Vienna-CATS se encontró que en los pacientes mayores de 40 años un aumento del 20% del factor VIII duplicaba el riesgo de ETV (HR 2,0).^{62, 63}

Marcadores Inflamatorios: Se han descrito niveles elevados de varias interleucinas (IL) en el cáncer como resultado de la producción directa del tumor o del proceso inflamatorio subyacente en dependencia del tipo y estadio de la enfermedad. La IL-6 y la IL-8, ambas capaces de estimular la angiogénesis a través del factor de crecimiento endotelial vascular se han asociado con la aparición de ETV. Por otra parte, algunas citocinas derivadas del tumor y el FNT α son capaces de interferir en los mecanismos de anticoagulación fisiológica al producir una resistencia adquirida a la proteína C activada.^{14, 64, 65}

Parámetros de laboratorio de rutina: Entre ellos se encuentran los parámetros hematológicos y los bioquímicos, cuya modificación representa una respuesta inespecífica a la inflamación relacionada con el cáncer.

Parámetros hematológicos

Plaquetas: Las plaquetas almacenan numerosos mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y moléculas protrombóticas en sus gránulos α y densos y los liberan al activarse, contribuyendo a la progresión de la malignidad, la angiogénesis y la diseminación de las células tumorales. Los mediadores desencadenan la activación de los leucocitos y las células endoteliales y existe evidencia de asociación entre el recuento plaquetario mayor de 350×10^9 /L y la ETV. Además, las plaquetas activadas cambian de forma, expresan fosfolípidos y emiten MPs sobre su superficie. Varios investigadores han demostrado que el volumen plaquetario medio elevado es un marcador de activación plaquetaria asociado con el desarrollo de ETV.^{14, 66}

Leucocitos: La leucocitosis asociada al cáncer puede ser el resultado directo de factores estimulantes de granulocitos generados por tumores y puede desempeñar un papel causal en la ETV. En especial los recuentos absolutos de neutrófilos y monocitos. Según investigaciones, los pacientes con cáncer y leucocitosis tienen un riesgo dos veces mayor de ETV y la leucocitosis persistente después de un primer ciclo de quimioterapia se asocia a una incidencia de ETV mayor (3%) que aquellos con recuento leucocitario normal (1,2%).^{22, 67, 68}

Monocitos y Neutrófilos: Los monocitos activados pueden liberar FT y MPs, mientras que los neutrófilos pueden extruir NETs. Las NETs están compuestas por cromatina nuclear con proteínas granulares y proteasas altamente trombogénicas, en respuesta a especies reactivas de oxígeno que están enriquecidas en el microambiente tumoral hipóxico e inflamatorio. Su importancia clínica en las HM está lejos de ser dilucidada.⁴⁷

Parámetros bioquímicos: La albúmina sérica se señala como marcador de riesgo que aumenta con la disminución de los niveles de esta proteína. Parámetros metabólicos como la hiperglucemia y los bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) así como los incrementos de creatinina sérica fundamentalmente en pacientes que usan platinos se asocian a mayor riesgo de ETV. La Proteína C reactiva es una proteína de fase aguda, induce expresión de FT en monocitos, células del músculo liso y células endoteliales y se ha identificado como un marcador de riesgo de ETV. En los pacientes con cáncer los niveles elevados han sido predictivos de ETV.^{65, 69}

1.2 Modelos de evaluación de riesgo en la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer

Un modelo predictivo, o modelo de predicción de riesgo, es una combinación formal de múltiples predictores con riesgos diferentes que se asocian a un resultado final y que pueden ser calculados de forma individual para los pacientes. Los modelos pronósticos resultado de la llamada “medicina

estratificada” permiten ayudar a los médicos en la toma de las decisiones terapéuticas y en la información que proporcionarán a los pacientes sobre un resultado futuro.⁷⁰ Extensas investigaciones han sido realizadas para establecer la precisión y el poder discriminante de modelos de evaluación de riesgo de ETV que pueden identificar los pacientes de alto riesgo en los cuales la tromboprofilaxis es más probable que confiera beneficios significativos que sobrepasen cualquier posible riesgo.¹⁸

La escala de Khorana (2008) fue el primer modelo de predicción de riesgo desarrollado²² y se derivó a partir de 2 701 pacientes ambulatorios con cáncer. Se identificaron cinco variables clínicas y de laboratorio que fueron predictoras independientes de ETV sintomática previo al inicio de la quimioterapia. Las variables fueron: lugar del cáncer (se otorga dos puntos al cáncer gástrico y de páncreas y un punto a los linfomas y al cáncer de pulmón), recuento de plaquetas igual o superior a $350 \times 10^9/L$, cifra de hemoglobina inferior a $100g/L$ (o uso de EPO), conteo global de leucocitos superior a $11 \times 10^9/L$ e índice de masa corporal igual o superior a 35 Kg/m^2 (se otorga dos puntos para el resto de las variables). Los pacientes se clasificaron en tres categorías: riesgo alto (puntaje mayor a 3), riesgo intermedio (puntaje entre 1 y 2) o bajo (puntaje igual a 0). La escala de Khorana se ha validado en más de 35 000 pacientes con cáncer en diferentes situaciones clínicas y se ha incorporado a varias guías clínicas internacionales de prevención de ETV en pacientes ambulatorios con cáncer, sin embargo, sus validaciones externas en las HM muestran limitaciones para predecir la ocurrencia de ETV en pacientes de alto riesgo.^{22, 71}

Al modelo original de Khorana se han añadido dos biomarcadores: el dímero D y la P-selectina soluble para hacerlo más robusto, lo que se conoce como escala de Viena- CATS. Esta incluye la escala de Khorana con sus posibles puntajes de cero a seis, dímero D igual o superior a $1,44 \mu\text{g/mL}$ y P-selectina $\geq 53,1 \mu\text{g/mL}$. La probabilidad de ETV fue del 17,7% en los pacientes de alto riesgo, del 9,6% en los de riesgo intermedio, y del 3,8% en los de bajo riesgo. Están en marcha estudios de tromboprofilaxis prospectivos y aleatorizados en pacientes con alto riesgo según este modelo para demostrar el posible

beneficio.⁷² El mismo grupo de investigadores publicó una nueva escala desarrollada con 1423 y 832 pacientes, en la cohorte de derivación y validación respectivamente. Solo incluyó dos variables: dímero D y lugar del cáncer.⁷³

Para estimar el riesgo de recurrencia en pacientes con trombosis asociada al cáncer se diseñó la escala de Ottawa. En ella se consideran las siguientes variables y puntajes: sexo femenino (+1), cáncer de pulmón (+1), cáncer de mama (-1), estadio 1 según la escala tumor-nódulo-metástasis (TNM) (-2) y antecedentes de ETV (+1). El riesgo de recurrencia de TVP o TEP fue $\leq 4,5\%$ para los de baja probabilidad (puntaje menor o igual a 0) y $\geq 19\%$ para los de alta probabilidad (pacientes con 1 o más puntos).²⁵

Otros modelos de evaluación de riesgo de ETV asociados al cáncer más recientes incluyen el PROTECHT y el Tic-ONCO que añaden a los factores predictivos de ETV de la escala de Khorana, el uso de quimioterapia con gemcitabina, cisplatino o carboplatino y alteraciones genéticas respectivamente. La escala ONKOTEV evaluó 843 pacientes con ETV sintomática o incidental. Las variables predictoras fueron: puntaje de Khorana mayor de dos puntos, historia personal de ETV, enfermedad metastásica y compresión macroscópica linfática o vascular.⁷⁴⁻⁷⁷

El modelo COMPASS-CAT incluyó 1023 pacientes con ETV sintomática y las variables incluidas fueron: terapia hormonal o antraciclinas, tiempo desde el diagnóstico del cáncer, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, reciente hospitalización por enfermedad médica aguda, historia personal de ETV y conteo plaquetario. Su poder discriminante fue excelente.⁷⁸

Modelos de evaluación de riesgo en ETV asociada a HM

Los pacientes con HM están poco representados en las investigaciones de trombosis. Múltiples investigaciones han sido desarrolladas para elaborar modelos de evaluación que guíen la estratificación

del tratamiento profiláctico de la ETV. Además, las escalas de predicción pueden ser utilizadas para incrementar la concientización y elaborar programas de educación para la prevención primaria de ETV, dirigidos a los pacientes con HM y sus familiares. Los linfomas y el MM tienen más investigaciones en esta área que el resto de las HM.^{17, 79}

La trombosis resulta la principal complicación de la trombocitemia esencial (TE) por lo que la indicación de tratamiento depende del riesgo trombótico. Las guías clínicas recomiendan prescribir quimioterapia citoreductora para los pacientes de alto riesgo con el objetivo de evitar complicaciones trombóticas. Sin embargo, en los catalogados como bajo riesgo, este tipo de terapia puede ser evitada, y con ella sus efectos adversos. Otros factores de riesgo de ETV en las NMP incluyen: la edad, historia previa de trombosis e incremento del recuento de células sanguíneas (eritrocitosis, leucocitosis, trombocitosis).^{9, 80} Para lograr una correcta estimación del riesgo de trombosis en estos pacientes, se ha propuesto el International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia (IPSET). Los factores de riesgo incluyen: edad mayor de 60 años (1 punto), factores de riesgo cardiovascular (1 punto), trombosis previa (2 puntos) y la presencia de la mutación JAK2V617F (2 puntos). Fueron establecidas así las categorías de riesgo bajo para los pacientes que obtuvieran entre 0 y 1 punto, intermedio (total de 2 puntos) y alto (3 puntos o más).⁸¹

Las mutaciones en el exón 9 del gen CALreticulina (CALR) fueron recientemente identificadas en el 50-60% de los pacientes con TE JAK2V617F negativos y su presencia implican una reducción del riesgo trombótico. Algunos atribuyen la baja incidencia de trombosis en estos pacientes a un más bajo número de leucocitos y niveles de hemoglobina.⁸⁰

Los pacientes con MM tienen un incremento en el riesgo de ETV. Los diversos factores de riesgo incluyen la edad avanzada, historia de trombosis previa, obesidad e inmovilización. En un estudio poblacional que incluía 18 627 pacientes con MM, el riesgo de ETV en pacientes con MM fue de 7,5 veces mayor al año

de seguimiento.⁸² Este riesgo se incrementa en aquellos que reciben talidomida, lenalidomida o pomalidomida en combinación con esteroides. Además de los mecanismos conocidos asociados a las drogas inmunomoduladoras se ha descrito un aumento de la agregación y activación plaquetaria y un efecto procoagulante de las células endoteliales por incremento en la actividad del FT.⁸³

El International Myeloma Working Group (IMWG) propuso una escala de riesgo de ETV. Los factores de riesgo se agrupan en dos categorías: factores individuales y relacionados con la terapia del mieloma. Los primeros incluyen: IMC \geq 30 Kg/m², ETV previa, CVC o marcapasos, enfermedad asociada (cardíaca, renal crónica, diabetes mellitus, infección aguda, inmovilización), medicaciones (EPO) e hiperviscosidad. Dentro de la segunda categoría se incluyen: dosis altas de dexametasona, inmunomoduladores, doxorubicina y poliquimioterapia.^{32, 82} En el caso de la primera categoría, para el paciente que presente un factor de riesgo o ninguno, se recomienda ácido acetilsalicílico (ASA) de 80 a 300 mg/día y para el que posea dos o más, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK), para mantener la razón normalizada internacional (INR por sus siglas en inglés) en rango de 2 a 3. Para la segunda categoría está indicado el uso de HBPM o AVK.³²

Li y colaboradores desarrollaron el modelo SAVED en una cohorte de 2397 pacientes con MM recién diagnosticado que inician quimioterapia con un agente inmunomodulador. En el modelo final de las variables estudiadas se mantuvieron solo cinco: cirugía dentro de los 90 días posteriores al diagnóstico de MM, raza asiática, antecedentes de ETV previa, edad de 80 años o más y dosis de dexametasona. Los pacientes identificados como de alto riesgo (puntuación de dos o más puntos) tuvieron un incremento significativo del riesgo de ETV en los primeros 6 meses de tratamiento (HR 1,85, $p < 0,01$) con una incidencia casi el doble que en el bajo riesgo (12%).⁸⁴

El modelo de riesgo IMPEDE, desarrollado para pacientes con MM, incluyó 11 variables asociadas con el riesgo de ETV en los primeros 6 meses de quimioterapia: fármaco inmunomodulador, índice de masa corporal (IMC) mayor o igual de 25 kgxm², fractura de fémur, pelvis o cadera en los 30 días previo al diagnóstico hasta el inicio de la quimioterapia, AEE, doxorubicina, dexametasona, etnia isleña del pacífico o raza asiática, CVC y tromboprofilaxis existente al inicio de la quimioterapia. En relación a estas variables los pacientes se dividen en tres grupos de riesgo: bajo riesgo (≤ 3), riesgo intermedio (4-7 puntos) y alto riesgo (≥ 8 puntos). La incidencia acumulada de ETV según el riesgo fue de 3,3%, 8,3% y 15,2 % en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente.⁸⁵

Los linfomas forman parte de las HM más frecuentes y de un 1,5% hasta un 59,5% de los pacientes con esta enfermedad presentan ETV, siendo más significativa en los no Hodgkin (LNH) que en los Hodgkin (LH).^{9, 86} Diferentes factores que incrementan el riesgo de ETV en los pacientes con linfomas han sido descritos. Dentro de los más reconocidos están: la histología, como los LNH primarios del sistema nervioso central y los difuso de células B grandes; el inicio de la enfermedad y durante los primeros tres meses de la misma; la edad avanzada del paciente, el estadio clínico avanzado así como el tipo de terapia recibida (quimioterapia sola o acompañada de radioterapia). Otros factores de riesgo de ETV descritos en este grupo de pacientes incluyen: inmovilidad, infecciones, uso de CVC, compresión venosa por masa bulky mediastinal (mayor o igual de 10 cm por TAC) y uso de AEE y AEG.^{17, 86, 87}

Antic y colaboradores en el 2016 diseñaron un modelo predictivo de trombosis para pacientes con linfomas, independientemente de su variedad histológica. Dicho modelo fue llamado con el nombre Thrombosis Lymphoma (ThroLy), y comprende las siguientes variables: evento trombótico previo (a la cual otorga 2 puntos), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2-4, toma mediastinal, obesidad, toma extranodal, neutropenia y Hb < 100g/L (otorga un punto a cada una de estas). El mismo divide los

pacientes en tres grupos de riesgos: bajo (si obtienen de 0 a 1 punto), intermedio (de 2 a 3 puntos) y alto (4 puntos o más) para estratificar la profilaxis con HBPM.⁸⁸

Hohaus y colaboradores elaboraron un índice simple que incluye tres factores: enfermedad del SNC, masa bulky mediastinal y estado funcional. El índice identificó el 82 % de las trombosis en el grupo de alto riesgo y el 48% de toda la población, sin embargo, necesita una fuerte validación.⁸⁹

Otras escalas de riesgo diseñadas para tumores sólidos como el Tic-ONCO y el Vienna CATS han sido aplicadas a los pacientes con linfomas. El estudio Tic-ONCO encontró que incorporar a las variables clínicas las genéticas aumentaba la capacidad predictiva en la población con linfoma por encima de lo reportado con la escala ThroLy, sin embargo, se requiere un estudio de validación.⁹⁰

Entre los numerosos factores asociados de forma independiente a la ETV en pacientes adultos con leucemia aguda se encuentran los regímenes de quimioterapia intensiva, como la L-asparaginasa y las antraciclinas, la presencia del cromosoma Filadelfia, la edad superior a 40 años, la medición de parámetros elevados de coagulación intravascular diseminada (CID), el uso de CVC, AEE, AEG, y la terapia hormonal en las mujeres. La secreción de citoquinas inflamatorias y factores angiogénicos por las células leucémicas aumentan los factores de la coagulación e inducen ETV.^{17, 91}

Una idea errónea de que el riesgo de trombosis en pacientes con leucemias agudas es menor que la de los tumores sólidos ha sido reemplazado por estudios recientes que mostraron una incidencia de ETV similar o incluso mayor que en muchos tumores sólidos. Al-Ani y colaboradores desarrollaron una herramienta predictiva simple, en una cohorte de 501 pacientes con leucemia que puede usarse como estándar de atención, pero está a la espera de continuar validación externa. Este modelo comprende tres variables: historia previa de ETV (tres puntos), LLA (dos puntos) y recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9$ (un punto). Una puntuación de tres y más indica un alto riesgo.⁹²

En este contexto recientemente se ha aplicado una nueva generación de herramientas computacionales como técnicas de aprendizaje automático del núcleo y optimización aleatoria, para diseñar modelos de predicción de ETV que utilizan patrones significativos de datos demográficos, clínicos y bioquímicos. De este novedoso enfoque metodológico se logró identificar varios factores de riesgo no considerados anteriormente en los modelos de riesgo de ETV (lípidos en sangre o glucosa); y mostró que los modelos que emplean atributos clínicos adicionales tienen mejores medidas y razones de probabilidad positivas que el modelo de Khorana.^{93, 94}

1.3 Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Las estrategias de trombopprofilaxis para la prevención primaria de la ETV han sido establecidas desde hace más de una década por las sociedades oncológicas más prestigiosas, y actualizadas según los resultados más recientes de rigurosas investigaciones. Las guías más importantes de prevención y tratamiento de ETV en cáncer (ASCO 2019, ITAC 2019, NCCN 2020, ASH 2021) recomiendan para pacientes hospitalizados médicos o quirúrgicos con alto riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado la trombopprofilaxis farmacológica de rutina. Sin embargo, el tiempo de iniciación para los casos que serán sometidos a cirugías difiere: en las guías ASCO preoperatorio, en las ITAC de 12 a 2 horas previo a la intervención y en las de ASH postoperatorio por las limitadas ventajas de iniciarla en el preoperatorio, el riesgo potencial de sangramiento y las consideraciones logísticas asociadas a la anestesia neuroaxial.^{26, 27, 29, 30}

Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) como el apixaban y rivaroxaban se consideran actualmente una opción efectiva y segura para la trombopprofilaxis farmacológica en pacientes ambulatorios con riesgo intermedio y alto, y el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer. Todas las guías incorporan nuevos datos al comparar las HBPM con los NACO para esta indicación.²⁶⁻³⁰ Sin embargo, para el uso de los

NACO deben evaluarse las potenciales interacciones con otras terapias antitumorales. Por ejemplo, el imatinib, crizotinib y otros inhibidores de tirosín quinasa inhiben el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), y pueden disminuir el efecto de los NACO en el plasma. La vimblastina y la doxorubicina son inductores conocidos de la glicoproteína- P, y pueden reducir los niveles de NACO en plasma y su actividad.

Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados

Según la actualización de la ASCO del 2019 los pacientes con cáncer activo hospitalizados por enfermedad médica aguda o con movilidad reducida deben recibir tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de sangrado o contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante y suspender al egreso. Con respecto a los pacientes que se someterán a cirugía mayor se recomienda el inicio de la profilaxis desde el preoperatorio con HBPM o heparinas no fraccionadas (HNF), si no hay alto riesgo de sangrado o sangramiento, hasta el séptimo a décimo día del postoperatorio.²⁷

Las guías clínicas ITAC sugieren el mismo criterio clínico que las ASCO para tromboprofilaxis pero especifica el uso de HBPM o fondaparinux si el aclaramiento de creatinina es mayor o igual de 30 ml/mto y con HNF si es inferior. En los pacientes que serán sometidos a cirugías se recomienda iniciar de 12 a 2 horas del preoperatorio y continuar por 7 a 10 días. En el caso de laparoscopia o laparotomía se debe extender la profilaxis hasta 4 semanas. El uso de la profilaxis mecánica no se recomienda como monoterapia solo en los casos donde la farmacológica está contraindicada. La profilaxis de la ETV en pacientes con CVC no se sugiere de forma rutinaria.²⁹

Recientemente la ASH, en febrero del 2021, publicó las guías para la prevención y tratamiento de ETV en pacientes con cáncer. Para los pacientes hospitalizados por entidades médicas el panel sugiere usar tromboprofilaxis farmacológica con HBPM sobre HNF con suspensión al egreso. Por la baja evidencia no se recomienda profilaxis farmacológica parenteral ni oral en los pacientes que tiene colocado CVC.

Basado en los datos actuales la inserción de filtro de vena cava inferior solo debe considerarse en pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación. En pacientes que serán sometidos a cirugía sin riesgo de sangrado se sugiere profilaxis con HBPM o fondaparinux, no se recomiendan los NACO. La duración y la extensión del tratamiento profiláctico en estos casos no difieren de las guías ITAC. Los métodos mecánicos combinados con los farmacológicos se sugieren en paciente de alto riesgo, aunque su nivel de evidencia no es alto. Como monoterapia solo se recomiendan en los casos con contraindicación para la profilaxis farmacológica.³⁰ En el caso de los pacientes con MM que usan regímenes de tratamiento con inmunomoduladores el panel de la ASH sugiere usar bajas dosis de ASA, dosis baja fija de AVK o HBPM, pero recomienda en pacientes de alto riesgo la tromboprofilaxis con HBPM.³⁰

Se han desarrollado varias puntuaciones para identificar los pacientes con alto riesgo de ETV en cáncer en los que la tromboprofilaxis puede estar justificado, pero pocos pacientes con una HM han estado incorporados a estas bases de datos. La falta de directrices basadas en la evidencia en el campo de la ETV en HM ha llevado a hematólogos a utilizar pautas elaboradas para pacientes con cánceres sólidos, solo parcialmente enfocado en la anticoagulación de pacientes con trombocitopenia.

Según consenso de expertos del grupo de estudio italiano de las enfermedades hematológicas malignas del adulto (GIMEMA) el punto de corte para la suspensión de la tromboprofilaxis lo establecen con un recuento plaquetario menor de $30 \times 10^9/L$, disminuyendo la dosis de HBPM al 50% con recuentos de plaquetas de $30 \times 10^9/L$ - $50 \times 10^9/L$. Para los pacientes con trombocitopenia mayor de $50 \times 10^9/L$ se mantienen las dosis estándar de tromboprofilaxis. En todos los casos se prefieren las HBPM y se sugiere la transfusión de concentrado de plaquetas para mantener un recuento plaquetario por encima de $30 \times 10^9/L$ para disminuir el riesgo de hemorragias.⁹

Investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center han proporcionado datos para el manejo de ETV en pacientes con cáncer trombocitopénicos. Su práctica institucional es administrar dosis completa de enoxaparina para un recuento plaquetario $>50 \times 10^9/L$, la mitad de la dosis con recuentos de $25 \times 10^9/L$ - $50 \times 10^9/L$ y suspender la anticoagulación para recuentos plaquetarios menores de $25 \times 10^9/L$. Al seguir estas estrategias de modificación de dosis, no se identificó recurrencia de ETV ni grandes hemorragias.⁹⁵

Las recomendaciones del comité científico y estandarización en hemostasia y cáncer de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia en el 2018 no difieren de las del Memorial Sloan Kettering Cancer Center.⁹⁶ Las HBPM son actualmente el anticoagulante preferido para los pacientes con trombocitopenia ya que se carece de datos sobre el uso de NACO en esta situación especial.⁹⁷

Los modelos que estiman el riesgo de hemorragia asociado a la anticoagulación en pacientes con cáncer son escasos. La puntuación HAS-BLED ⁹⁸ diseñada para determinar el riesgo de hemorragia mayor en pacientes con fibrilación auricular, ha sido evaluada recientemente en 132 280 pacientes con ETV durante los primeros 6 meses de anticoagulación. En la cohorte de cáncer (20% de los pacientes), el aumento de 3 a 4 puntos fue significativo para todas las hemorragias. Al incluir el cáncer como covariable individual junto con los componentes de la puntuación HAS-BLED, se reveló como el factor predictivo más fuerte de las hemorragias.⁹⁹

El principal modelo de evaluación de riesgo de sangrado asociado con profilaxis farmacológica en pacientes con entidades clínicas hospitalizados es la puntuación IMPROVE. Los factores predictores asociados con el riesgo de sangrado fueron: úlcera gastroduodenal activa, sangrado durante los últimos 3 meses, recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, edad avanzada, insuficiencia hepática y/o renal, ingreso en unidad de cuidados intensivos, presencia de CVC, enfermedad reumática, sexo masculino y cáncer. Se definió una puntuación ≥ 7 como alto riesgo de sangrado y puntuaciones < 7 como bajo riesgo.¹⁰⁰

Ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis y tratamiento de ETV en cáncer

En ausencia de contraindicaciones, se prefiere la HBPM a los AVK para la profilaxis y tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer, basado en varios ensayos clínicos aleatorizados previos que demostraron la alta eficacia y seguridad de las HBPM en comparación con los AVK.

El estudio CLOT en pacientes con cáncer comparó la dalteparina frente a la warfarina y mostró una reducción del 55% en el riesgo de ETV recurrente sin aumentar las hemorragias mayores.¹⁰¹ El ensayo CATCH que comparó la tinzaparina con la warfarina, mostró que el tratamiento con tinzaparina redujo en un 35% el riesgo de recurrencia de ETV en comparación la warfarina. La tinzaparina mostró un perfil más seguro en las hemorragias no graves clínicamente relevantes que la warfarina.¹⁰²

Diferentes ensayos clínicos evaluaron el uso de los NACO en el contexto de la ETV asociada al cáncer. Sin embargo, la mayor parte de estos se realizaron en pacientes con tumores sólidos. El ensayo Hokusai demostró la no inferioridad de edoxabán frente a la dalteparina para la prevención de recurrencia de ETV y la no ocurrencia de hemorragia grave.¹⁰³ Se obtuvieron resultados similares en el ensayo SELECT-D, que comparó rivaroxabán y dalteparina.¹⁰⁴ El ensayo ADAM VTE comparó el uso de apixabán y dalteparina en la ETV activa asociada al cáncer. El apixabán oral se asoció a tasas bajas de recurrencia de la ETV (0,7% frente a 6,3%, $p=0,028$).¹⁰⁵

En los ensayos Hokusai, SELECT-D y ADAM VTE el número de pacientes con HM fue bajo con 10,6%, 2,5% y 9% respectivamente.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Se reportaron eventos hemorrágicos significativos, como efecto secundario de los NACO, la mayor parte fueron gastrointestinales, en pacientes con cáncer de esa localización.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Recientemente, el estudio Caravaggio sobre recurrencia de ETV asociada al cáncer, no mostró diferencias entre el tratamiento con NACO y HBPM, pero solo el 5,7% de los pacientes incluidos tenían HM.¹⁰⁶

En los procesos de atención médica se ha reconocido progresivamente la importancia de la normalización de las prácticas clínicas. Los protocolos médicos son instrumentos de inigualable valor para el control sanitario de enfermedades que por su frecuencia o gravedad se convierten en problemas de salud pública y para enfrentar diagnósticos complejos y terapéuticas costosas. Al definir las normas de actuación mínimas en la atención médica son garantía de buenas prácticas y se los utiliza como herramientas administrativas para control de gasto sanitario, vigilancia epidemiológica y para evaluar actividades y diseñar proyectos de investigación.¹⁰⁷ Además, los protocolos de asistencia permiten mejorar la precisión clínica, optimizar eficacia, eficiencia, oportunidad en la atención y participación de terapeutas y enfermos en las decisiones.

Conclusiones: Múltiples factores de riesgo moleculares, relacionados con el paciente, la enfermedad, el tratamiento y biomarcadores han sido descritos en las HM. Los pacientes con HM a pesar de incluirse en el grupo de neoplasias con alto riesgo trombótico están subrepresentados en los modelos de evaluación de riesgo de ETV y en grandes ensayos controlados aleatorios de tratamiento y profilaxis de ETV en pacientes con cáncer. Existe la necesidad de diseñar nuevos modelos de riesgo y validar los existentes en un mayor número de casos, así como desarrollar estudios prospectivos en pacientes con riesgo de ETV y HM para realizar la estratificación de la tromboprofilaxis y determinar si el riesgo de ETV se reduce sin un aumento de eventos adversos.

**CAPÍTULO 2. FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS**

CAPÍTULO 2. FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

En el presente capítulo se consideran las características de la ETV, incluido los factores de riesgo asociados a esta y su impacto en la supervivencia de los pacientes con HM hospitalizados. Además, se aborda la evaluación de riesgo de ETV y la tromboprolifaxis, que realizan los hematólogos en la práctica clínica en los pacientes hospitalizados con HM. Todos estos elementos explicitan las necesidades de implementación de una estrategia de prevención primaria.

2.1. Metodología

Se realizó un estudio epidemiológico observacional analítico prospectivo de casos y controles en 222 pacientes ingresados en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” (HAMC) de Villa Clara en el periodo comprendido desde el 1ro diciembre de 2010 hasta 30 junio de 2016.

Población de estudio: Estuvo constituida por 232 pacientes con HM hospitalizados en el período de estudio.

Se efectuó un muestreo intencional al seleccionar los enfermos hospitalizados por tratamiento de quimioterapia, enfermedad médica o quirúrgica con diagnóstico previo o reciente de HM en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos aquellos pacientes que no contaban con la información necesaria para la investigación.

Muestra: Finalmente la muestra quedó conformada por 222 pacientes, 66 pacientes diagnosticados con ETV (grupo casos) y 156 pacientes que no presentaron ETV (grupo control).

Además, durante este período se realizó un estudio exploratorio para conocer como realizan los especialistas de Hematología en la práctica clínica, la evaluación de riesgo de ETV y la tromboprofilaxis en los pacientes hospitalizados con HM. Para este fin se aplicó una encuesta anónima a la totalidad de los especialistas que laboran en el Servicio de Hematología con excepción de la autora del presente informe.

La encuesta (Anexo1) incluyó un total de 13 preguntas abiertas, cerradas y semicerradas con respuestas cortas para lograr mayor precisión sobre los diferentes aspectos de la profilaxis de la ETV en pacientes con HM. Se redactaron de forma clara y se empleó en cada una de ellas el menor número de palabras para una mejor comprensión. Se diseñó de forma lógica, las preguntas relativas a un mismo tema o dimensión se presentaron juntas, en un grupo de preguntas comunes.

Operacionalización de las variables

Las variables seleccionadas estuvieron en correspondencia con el problema científico de esta investigación y los objetivos trazados, y fueron escogidas de acuerdo con la bibliografía consultada. La definición y operacionalización de las variables se muestra a continuación.

Tipo de enfermedad Oncohematológica: (Cualitativa nominal politómica). Diagnóstico por estudio anatomopatológico, inmunohistoquímico, citológico por medulograma e inmunofenotípico según corresponda en cada paciente.¹⁰⁸

- Leucemia Linfóide Aguda
- Leucemia Mieloide Aguda

- Leucemia Linfocítica Crónica
- Neoplasia Mieloproliferativa
- Linfoma no Hodgkin
- Linfoma de Hodgkin
- Mieloma Múltiple
- Síndrome Mielodisplásico
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Enfermedad Tromboembólica Venosa: La ETV se diagnosticó de forma objetiva en ecografía venosa doppler y tomografía axial computarizada (TAC) con contraste, examen clínico, EKG, evaluación de laboratorio y revisión del informe de la autopsia en los casos con sospecha clínica de la enfermedad sin diagnóstico concluyente en el momento de la muerte. Todos los casos con probable ETV fueron revisados por un comité de diagnóstico final compuesto por hematólogos, angiólogos y radiólogos. Se decidió la presencia de ETV apegados a los criterios diagnósticos¹⁰⁹ y basados en el consenso.

Variables relacionadas con la enfermedad tromboembólica venosa:

- **Sitios afectados por ETV:** (Cualitativa nominal dicotómica). Sitio donde ocurrió la ETV.
 - Trombosis Venosa Profunda (TVP)
 - Tromboembolismo pulmonar (TEP)
- **Momento en que se manifiesta la ETV:** (Cualitativa ordinal politómica). Según el momento de ocurrencia de ETV con respecto a la enfermedad oncohematológica de base.

- Al debut de la enfermedad: Si constituyó un hallazgo clínico al diagnóstico.
- Durante la quimioterapia: Cuando ocurrió durante la quimioterapia recibida como tratamiento primario después del diagnóstico.
- Recaída o refractario: Durante la reaparición y progresión de la enfermedad, después de obtenerse remisión completa con el tratamiento primario (recaída) o en la progresión durante el tratamiento primario o persistencia a pesar de este (refractario).
- **Incidencia acumulada de ETV:** (cuantitativa continua): Número de casos nuevos de ETV en los pacientes con hemopatías malignas durante 6 años.
- **Fallecidos por ETV:** (cualitativa nominal dicotómica): Pacientes en los que la ETV constituyó la causa directa de muerte.
- No
- Si
- **Tasa de letalidad:** (cuantitativa continua): Defunciones causadas por ETV en relación con la cantidad de pacientes en los que se presentó. Se expresó en forma de porcentajes.
- **Supervivencia global** (cuantitativa continua): Supervivencia global evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta su fallecimiento o fecha de asistencia a la última consulta en el grupo de casos y controles.

Factores de riesgo de ETV asociados a hemopatías malignas evaluados: Se categorizaron en sí y no según la presencia o no del factor de riesgo en cada caso respectivamente.

➤ **Edad:** (cuantitativa continua) Según años cumplidos en el momento de la investigación. Esta variable para la evaluación del riesgo se dicotomizó en:

- a) No: menor de 60 años
- b) Sí: mayor o igual de 60 años

➤ **Sexo:**(cualitativa nominal dicotómica) según género.

- a) No: masculino
- b) Sí: femenino

➤ **Color de la piel:** (cualitativa nominal dicotómica) según características al examen físico.

- a) No: blanco
- b) Sí: no blanco

➤ **Hábito de Fumar:** (cualitativa nominal dicotómica) según hábito tóxico.

- a) No: no presenta
- b) Si: paciente fumador

➤ **Inmovilidad:** (cualitativa nominal politómica) se evaluó el estado funcional del enfermo según el puntaje del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).¹¹⁰

- Actividad Normal- 0 puntos
- Sintomático pero ambulatorio - 1 punto
- Encamado menos del 50% del tiempo - 2 puntos

- Encamado más del 50% del tiempo - 3 puntos
- Encamado 100% del tiempo - 4 puntos

- a) No: puntaje ≤ 2 puntos
- b) Sí: puntaje > 2 puntos

- **CVC:** (cualitativa nominal dicotómica) según presencia de CVC durante la hospitalización.
- a) No: no presenta
- b) Sí: presenta CVC

- **Sepsis:** (cualitativa nominal dicotómica) según presencia de proceso infeccioso agudo.
- a) No: no presenta
- b) Sí: presenta entidad infecciosa

- **Diabetes mellitus:** (cualitativa nominal dicotómica) según diagnóstico de diabetes mellitus.
- a) No: no presenta
- b) Sí: paciente diabético
 - tipo I
 - tipo II

- **Hipercolesterolemia:** (cualitativa nominal dicotómica) según cifras de colesterol sérico.
- a) No: colesterol sérico $\leq 5,2$ mmol/L
- b) Sí: colesterol sérico $> 5,2$ mmol/L

- **Obesidad:** (cualitativa nominal dicotómica) se tomó como referencia el índice de masa corporal (IMC). Para ello se utilizó la siguiente fórmula:
- $$\text{IMC} = (\text{Peso (kg)} / [\text{talla (m)}]^2)$$
- a) No: $\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$
- b) Sí: $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- **Actividad Tumoral:** (cualitativa nominal dicotómica) según estado de la enfermedad al momento del ingreso.
- a) No: si la enfermedad se encuentra en remisión o respuesta completa.
- b) Sí: si la enfermedad se encuentra en actividad: al debut, en recaída, en progresión, con respuesta o remisión parcial, no respuesta o refractariedad.
- **Politransfusión:** (cualitativa nominal dicotómica) según número de transfusiones recibidas previo a la trombosis.
- a) No: ≤ 4 transfusiones
- b) Sí: > 4 transfusiones
- **Trombosis previa:** (cualitativa nominal dicotómica) según antecedente de trombosis arterial o venosa
- a) No: no presenta antecedente de trombosis
- b) Sí: presenta antecedente de trombosis
- **Uso de medicamentos trombogénicos:** (cualitativa nominal dicotómica). Se consideraron con riesgo de ETV el uso de al menos uno de los medicamentos que se relacionan a continuación.
- Antraciclinas

- Esteroides
 - Factor estimulante de colonias eritroides (EPO)
 - Factor estimulante de colonias granulocíticas (FECG)
 - Antiangiogénicos (talidomida)
 - Gencitabina
 - Derivados del Platino
 - Terapia hormonal
- a) No: no uso de medicamentos trombogénicos
- b) Sí: uso de uno o más de los medicamentos trombogénicos
- **Leucocitosis:** (cualitativa nominal dicotómica) según recuento global de leucocitos.
- a) No: recuento leucocitario $\leq 11 \times 10^9/L$
- b) Sí: recuento leucocitario $> 11 \times 10^9/L$
- **Trombocitosis:** (cualitativa nominal dicotómica) según recuento de plaquetas.
- a) No: recuento de plaquetas $\leq 350 \times 10^9/L$
- b) Sí: recuento de plaquetas $> 350 \times 10^9/L$
- **Poliglobulia:** (cualitativa nominal dicotómica) según cifras de hemoglobina.
- Sexo femenino: mayor de 16,0 g/dl
- Sexo masculino: mayor de 16,5 g/dl
- a) No: no presenta
- b) Sí: si presenta

➤ **Anemia:** (cualitativa nominal dicotómica) según cifras de hemoglobina.

a) No: cifra de hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl

b) Sí: cifra de hemoglobina $< 10,0$ g/dl

El proyecto institucional al cual tributa la presente investigación fue aprobado por el comité de ética y el consejo científico del HAMC. Para realizar la investigación se tuvieron en cuenta los aspectos éticos de la profesión médica, pues se respetó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas; y de las sugerencias y opiniones brindadas por los profesionales de salud encuestados. No se revelaron los datos de identidad de los pacientes estudiados. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.¹¹¹

Para la recolección de datos se utilizó como fuente primaria un formulario de recolección de datos elaborado con este fin. La información se obtuvo luego de revisar detalladamente las historias clínicas de los pacientes, las microhistorias hematológicas, los datos del departamento de estadística del centro, informes de necropsias del servicio de anatomía patológica, datos del departamento de hematología e informes de laboratorio, los cuales constituyeron las fuentes secundarias.

La información se incorporó a una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS para Windows en versión 21.0 con el cuál se realizó el análisis estadístico. Se utilizaron estadígrafos de tendencia central y distribución de frecuencias. Para el análisis univariado se aplicó la prueba Chi-cuadrado bajo la hipótesis de independencia, así como V de Cramer para determinación de fuerza de asociación con un intervalo de confianza del 95%. Se asumió un nivel de significación $\alpha < 0,05$ en todos los casos. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan Meier. Los resultados obtenidos en las encuestas se tabularon y se determinaron las frecuencias absolutas y relativas.

2.2. La enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas desde la experiencia institucional

2.2.1 Resultados y Discusión

La ETV es una complicación frecuente en los pacientes con HM, con una incidencia global de aproximadamente 3,5% por cada 100 personas al año.¹¹² Los pacientes con HM tienen un riesgo incrementado de ETV que excede los de muchos tumores sólidos, excepto por algunos subtipos de linfomas indolentes.^{113, 114}

La muestra de estudio incluyó 222 pacientes, la edad media fue de 58,91 años, con un rango de 22 a 91 años (DE: 15,79). Existió un predominio del sexo masculino con 135 pacientes para un 60,8% y solo el 39,2% eran del sexo femenino. Las HM más representadas fueron en orden de frecuencia las leucemias agudas con un 31,08 % (45 pacientes LMA y 24 pacientes LLA), los linfomas con 53 pacientes para 23,87% (42 pacientes LNH y 11 LH), el MM con 35 pacientes para un 15,77% y las NMP con 31 pacientes para un 13,96%. Las menos frecuentes fueron la LLC con 18 pacientes para un 8,1%, los síndromes mielodisplásicos (SMD) con 16 pacientes para un 7,21%, y la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en solo un paciente.

La incidencia acumulada de ETV a los 6 años fue de 29,7%. De los 66 pacientes que presentaron una ETV, 49 para un 74,24% tuvieron una TVP y solo el 25,75% (17casos) TEP. Ocho de los 66 casos para un 12,12% tuvieron ETV recurrente durante el período de estudio. La mayor parte de los pacientes desarrollaron la ETV como forma clínica de presentación de la HM o durante el tratamiento de quimioterapia primario recibido luego del diagnóstico, con 20 casos para un 30,30% y 25 casos para un 37,88%, respectivamente. El 28,79% de los casos se encontraban refractarios o en progresión al momento de la ETV y solo dos estaban en remisión.

La recurrencia de la ETV a pesar de la anticoagulación adecuada desafortunadamente no es rara entre los pacientes con cáncer. La falta de cumplimiento, dosis inadecuada o la interrupción temporal del tratamiento anticoagulante debido a hemorragias o procedimientos, la progresión del cáncer y la trombocitopenia inducida por heparinas son causas de recurrencia.⁹⁷ El mayor riesgo de desarrollar una ETV se observa en el primer semestre tras el diagnóstico del cáncer.¹¹⁵ El riesgo de mortalidad se multiplica por cuatro con la malignidad avanzada.⁴⁹

Las HM que contribuyeron con el mayor número de ETV fueron las leucemias agudas que totalizaron 23 casos con 34,85% (LMA: 15 casos/ LLA: 8 casos), los linfomas con 22,73% (LNH: 13 casos/LH: 2 casos) y las NMP con 11 casos para un 16,67%. Los pacientes con MM y LLC presentaron igual número de ETV, seis para un 9,09%. Solo cuatro casos tenían diagnóstico de SMD y uno HCL. La relación entre el tipo de HM y la ocurrencia de ETV no fue significativa (p : 0.411; X^2 : 9.289).

En un estudio de cohorte poblacional danés realizado en 32 141 pacientes con HM, la incidencia de ETV a los 10 años fue del 12,4% entre los pacientes con LMA y 11,24% en los pacientes con LLA. El 74% de los eventos tromboembólicos ocurrieron dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico. Las tasas de incidencia de ETV a los 10 años fueron de 5,93%, 11,84% y 7.94% para el LH, LNH y LLC respectivamente.¹¹⁶

La incidencia de ETV reportada en pacientes con MM que reciben terapias inmunomoduladoras solas o en combinación con esteroides, a los 3 meses del diagnóstico sin tromboprolifaxis es de 4 y 12%, respectivamente.¹⁷ Como resultado del significativo aumento de la ETV asociado a estos agentes, se sugiere el uso de la profilaxis con ASA o HBPM en correspondencia con el riesgo de ETV.¹¹⁷

En las NMP la ETV ocurre en el 0,6%, 0,76% y el 1% de los pacientes con TE, mielofibrosis (MF) y policitemia vera (PV) respectivamente. Además de la TVP y el TEP se describen la afectación venosa esplácnica (hepática, portal y mesentérica) y cerebral.¹¹⁸⁻¹²⁰

A nivel mundial se han desarrollado numerosos estudios con el propósito de esclarecer la relación entre múltiples variables y el incremento del riesgo para la ocurrencia de ETV.¹²¹ En la tabla 1 (anexo 2) se presentan los factores asociados a la aparición de ETV en pacientes con HM. El sexo predominante fue el masculino con 60, 81%, el color de la piel blanco en 81,53% y los pacientes con edades menores de 60 años y mayores o iguales de 60 años tuvieron una frecuencia similar (50,90% / 49,10%). Los factores demográficos: sexo femenino, color de la piel no blanco y edad mayor o igual de 60 años, no constituyeron variables asociadas a la ocurrencia de ETV en la población de estudio. En los tres factores existió un comportamiento similar para el grupo de casos y controles, la no ocurrencia de ETV fue más frecuente tanto en ausencia como en presencia del factor considerado de riesgo ($p > 0,05$).

Al igual que en la población general, el aumento de la edad es un factor de riesgo de ETV en pacientes con cáncer. El factor VIII, el factor VII, la homocisteína y el fibrinógeno aumentan de forma natural con la edad. Además, existe un incremento en los niveles plasmáticos de β tromboglobulina y factor 4 plaquetario, proteínas que favorecen la activación, adhesión y agregación plaquetaria.¹²² En la investigación la edad fue dividida en mayores o igual de 60 años y menores de 60 años, de acuerdo a la literatura revisada.¹

Hasta el 60% de los episodios de ETV se producen en personas mayores de 60 años. Entre los mecanismos que explican este incremento están, la disminución con la edad de receptores plaquetarios para la inhibición de prostaciclina, la historia previa de trombosis, una mayor tendencia a la inmovilidad, una anormal fibrinólisis y la disminución en la producción de óxido nítrico (ON) a nivel del endotelio vascular. Además, existe aumento en los niveles de IL 6, una mayor incidencia de comorbilidades acompañantes como son las inflamaciones crónicas, las enfermedades cardiovasculares y respiratorias, también vinculados a un mayor riesgo de ETV.^{1, 112}

En un estudio en pacientes de 70 años o más con quimioterapia, presentaron un riesgo dos veces mayor de desarrollar ETV en comparación con los pacientes más jóvenes.¹²³ Los resultados obtenidos coinciden con, Castellanos y colegas, pues en su investigación en pacientes con tratamiento quimioterapéutico la edad avanzada no resultó un factor predictivo de ETV.¹²⁴

Durante la edad fértil, la incidencia de ETV aumenta en las mujeres, y en la tercera década de la vida, el riesgo de ETV supera al de los hombres. Esto se debe al aumento de los estrógenos endógenos, la introducción de terapias hormonales exógenas y el embarazo. Fuera de la edad fértil la incidencia es mayor en los hombres.¹¹³

En cuanto al origen étnico, algunos estudios muestran un riesgo incrementado de ETV en los pacientes de raza negra.¹²⁵ En los Estados Unidos los afroamericanos tienen una incidencia de ETV entre un 30% y un 60% mayor en comparación con otras etnias. Hernández y colaboradores, realizaron el primer estudio de asociación del genoma completo en 578 personas de raza negra y demostraron nuevos polimorfismos relacionados con la expresión del gen para la trombosmodulina, asociados a un mayor riesgo de ETV.¹²⁶

Un estudio alrededor de este tópico combina la información ofrecida por tres importantes series realizadas en los Estados Unidos: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Estudio de Salud Cardiovascular (CHS por sus siglas en inglés) y el estudio REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). En el CHS, los afroamericanos tienen un riesgo 1,8 mayor de incidencia de ETV en comparación con los de color de piel blanco. Sin embargo, en el estudio ARIC, no existen diferencias significativas. En REGARDS se encontró una relación significativa entre el lugar de residencia (sureste en comparación con el resto del país) y el color de la piel ($p= 0,01$); lo cual sugiere que la diferencia regional en cuanto a accesibilidad de los servicios de salud, y factores de riesgo

ambientales, podría justificar la relación entre el origen étnico y el riesgo de ETV, y no la ascendencia racial.¹²⁷

Se conoce que el tabaquismo influye en el sistema hemostático a través de varios mecanismos, como el aumento de los niveles de factores de la coagulación y fibrinógeno, el deterioro de la fibrinólisis, la disfunción endotelial y el aumento de la agregación plaquetaria.^{113,128} Los fumadores estuvieron poco representados en el grupo de pacientes con y sin ETV, con solo el 25,23% de la población de estudio. Este factor no mostró asociación con la ocurrencia de ETV (p : 0,648)

A diferencia de la presente investigación, en un estudio escandinavo con 10181 participantes, encontraron que el tabaquismo se asoció con un aumento del 50% del riesgo de ETV (HR 1,49) en los pacientes con cáncer, mientras que no se encontró ninguna asociación en los sujetos sin cáncer (HR 1,07).¹²⁸

De los 46 pacientes que utilizaron CVC, más de la mitad (58,70%) no presentaron ETV y no constituyó un factor de riesgo asociado en la presente investigación (p : 0,054). El uso de CVC es un factor de riesgo de ETV reconocido. Una investigación reciente sugiere que la necesidad de sustituir los CVC con mayor frecuencia debido a su mal funcionamiento puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de ETV, debido a lesión vascular repetitiva por la colocación del CVC.¹²⁹ El catéter central de inserción periférica se ha convertido en la opción preferida para los CVC utilizados, debido a su facilidad de colocación y extracción a pie de cama. Sin embargo, se asocia a mayor riesgo de ETV. Los CVC de larga duración, comúnmente insertados para la administración de quimioterapia intravenosa, se asocian con mayor riesgo de ETV por lesión de la pared del vaso durante la inserción, estasis venoso y contacto con vías de activación.¹³⁰

En la tabla 1 (anexo 2) se aprecia asociación estadística significativa entre la ocurrencia de ETV y actividad tumoral, inmovilidad, sepsis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, historia de trombosis previa y uso de medicamentos trombogénicos ($p < 0,05$). Casi la mitad de los pacientes con

actividad tumoral presentaron ETV, mientras que el 88,03 % de los que se encontraban en remisión no presentaron esta complicación. El 62,50% de los pacientes con movilidad reducida, desarrollaron ETV y más de la mitad de los pacientes con ETV tuvieron una sepsis diagnosticada durante su ingreso.

Lo anterior coincide con un estudio de pacientes hospitalizados que presentaron cáncer activo con alto riesgo de padecer ETV a pesar de recibir tromboprofilaxis.¹³¹ El registro multicéntrico COMMAND VTE que inscribió a 3027 pacientes hospitalizados con ETV sintomática aguda, mostró que las incidencias acumuladas a los cinco años de ETV recurrente y muerte fueron mayores en los pacientes con cáncer activo, que en los pacientes sin cáncer activo ($p < 0,001$).¹³²

Varias publicaciones señalan la escasa movilidad entre los factores asociados al desarrollo de ETV. Antic y colaboradores, identifican la movilidad reducida como variable predictiva de trombosis en pacientes con linfoma.^{88,133} La inmovilidad se asocia a un riesgo de desarrollar un primer evento trombótico de 1,2 y 1,4 veces mayor para hombres y mujeres respectivamente.¹³⁴

Según Connolly y Khorana en su artículo de revisión, plantea que un mal rendimiento del estado funcional del paciente puede aumentar el riesgo de ETV.¹³⁵ En la investigación de forma análoga a un estudio en Italia que analizó 857 pacientes adultos ingresados y tratados con reciente diagnóstico de linfoma, un ECOG superior a grado 2, que define una reducción de la actividad diaria con variación de inmovilización parcial a completa, se asoció con la ocurrencia de ETV.¹³⁶ En el reciente estudio de Caravaggio para evaluar eficacia y seguridad de apixaban versus dalteparina en el tratamiento de la ETV incidental y sintomática, la ETV sintomática era más frecuente en los pacientes con HM y una puntuación ECOG de 2 o más (22,7%, $p = 0,002$).¹³⁷

La mayor parte de los pacientes con HM son susceptibles a la infección por deterioro de la inmunidad celular y humoral propio de la HM e inducida por el tratamiento (quimioterapia convencional, inmunoterapia y radioterapia). Otros factores que explican la elevada incidencia de infecciones en estos

pacientes son: presencia de CVC, alteraciones de las barreras mucocutáneas, alteraciones nutricionales, exposición y colonización por microorganismos nosocomiales y la neutropenia, entre otros. Además, la inmunosupresión que distingue a los pacientes con HM los hace más susceptibles al desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infecciones, esta a su vez, puede desencadenar la ETV.

El riesgo específico de ETV asociado a la sepsis incluye mecanismos inflamatorios como: liberación de reactantes de fase aguda (FT, VWF, MPs), inhibición de la fibrinólisis, formación de NETs, etc. Por otra parte, la producción de endotoxina de bacterias gram negativas (a través de la secreción de FT, FNT- α o IL-1) y de mucopolisacáridos de bacterias gram positivas (a través del aumento del FXII), podría aumentar el riesgo de ETV asociado a la sepsis.¹³⁸ Existe una importante interacción entre la inflamación y la coagulación en la sepsis, destacada por las propiedades procoagulantes del endotelio, como la expresión del FT y el FVW, las interacciones activadoras con las plaquetas, la liberación de MPs, los bajos niveles del inhibidor de la vía del FT (TFPI) y de los sistemas anticoagulantes de la proteína C/S, que inhiben la fibrinólisis.¹³⁹

En la investigación 13 de los 21 pacientes diabéticos (61,90%), todos tipos 2, presentaron ETV. El 64,29% de aquellos que tenían hipercolesterolemia y casi la mitad de los pacientes obesos tuvieron una ETV. Los pacientes con IMC inferior a 30 Kg/m², estuvieron más representados en el grupo control.

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 es un factor de riesgo significativo para la ocurrencia de la ETV en ambos sexos. El mecanismo de desarrollo de la ETV en pacientes con DM puede incluir la hipofibrinólisis, hiperreactividad plaquetaria y el aumento de los factores de la coagulación como el FVII, el FVIII, el FX, el FXIII, la calicreína y el FVW.¹³⁸ En un estudio multicéntrico publicado en el 2019 sobre factores de riesgo cardiovasculares asociados a ETV, el antecedente de diabetes se asoció a un mayor riesgo de ETV (HR, 1,69; IC 95%, 1,33-2,16).¹

La disfunción endotelial es común en la DM, el estrés oxidativo disminuye la formación de ON y con ello su capacidad antitrombótica y vasodilatadora.¹⁴⁰ La hiperglucemia estimula la adhesión y migración de monocitos, incrementa el estrés oxidativo y activa el factor nuclear kappa β que inician la cascada inflamatoria. En la DM tipo 2 la expresión del FT por las células endoteliales está estimulada por la inflamación de bajo grado y modulados por la glucosa que aumenta su actividad. La hipofibrinólisis se debe a que la hiperglucemia glucosila el fibrinógeno que muestra resistencia a la degradación por la plasmina, y a los niveles elevados de PAI-1.^{141,142}

Además, existe un aumento de la reactividad plaquetaria por glucosilación de proteínas plaquetarias, mayor expresión de receptores (glucoproteína IIb/IIIa) y trombopoyesis acelerada. Las plaquetas expresan una disminución en la sensibilidad a agentes naturales antiagregantes como: ON y prostaciclina (PGI₂). Se adhieren más eficazmente a las superficies protrombóticas y forman grandes agregados.¹⁴²

Las investigaciones han demostrado que la obesidad incrementa el riesgo para la ETV de 1,7 a 2,2 veces y sugieren que la inflamación puede ser un posible mecanismo.^{1, 138}

Los adipocitos secretan citoquinas inflamatorias que conducen a una inflamación crónica de bajo grado, al producir a una progresión de los macrófagos antiinflamatorios M2 a macrófagos M1 proinflamatorios en el tejido adiposo, lo que produce un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-6 e IL-1 β , así como un deterioro de la fibrinólisis por aumento de la expresión del PAI-1. Estas citoquinas proinflamatorias, estimulan el endotelio vascular, las plaquetas y otras células vasculares circulantes, aumentan el FT y las moléculas de adhesión celular, disminuyen las proteínas reguladoras anticoagulantes, con una mayor generación de trombina y activación de las plaquetas.^{138, 139}

Kaye y colegas en su investigación que incluyó 2 363 pacientes con TVP y 1 699 con TEP con o sin TVP asociada, reportaron un incremento de la actividad del fibrinógeno, los factores IX, XI y XII, y el PAI-1 en individuos obesos ($p < 0,05$).¹⁴³ En un estudio de casos y controles realizado por Flinterman y

colaboradores durante un quinquenio, (n=4 464 pacientes) se encuentra una asociación significativa entre el peso corporal y el riesgo de ETV, tanto para el primer episodio como para la recurrencia.¹³⁴ Una investigación canadiense muestra que el 40% de los pacientes que desarrollaron ETV, tenían un IMC superior a 25 Kg/m². En el análisis multivariado el IMC>25 Kg/m² e IMC>30 Kg/m² incrementaron el riesgo de ETV en 2,45 y 4,1 veces respectivamente.¹⁴⁴

Varias investigaciones sugieren una mayor generación de trombina, actividad plaquetaria y disfunción endotelial en la sangre hiperlipidémica. La dislipidemia es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de trombosis arterial, sin embargo, su vínculo con la ETV es más reciente. Los resultados obtenidos en la presente investigación coinciden con varios autores que han demostrado un incremento del riesgo de ETV en pacientes con elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL).^{1, 139, 145}

Otras series relacionan alteraciones en el perfil lipídico con la ETV en diferentes grupos de pacientes, e identifican que los pacientes con bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) tienen 3 veces más riesgo de desarrollar un primer episodio de ETV durante la quimioterapia. Los niveles elevados de colesterol unido a LDL elevada y HDL disminuida, pudieran ser de valor clínico al constituir un factor predictivo de ETV en pacientes que reciben quimioterapia.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

En la presente investigación solo se consideraron las cifras de colesterol sérico total, sin hacer distinción entre el unido a HDL, LDL o a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), debido a la no disponibilidad de esta determinación en la sección de química sanguínea del laboratorio clínico central de la institución. Sin embargo, es sabido que los altos niveles de colesterol plasmático obedecen al incremento fundamentalmente de las LDL. Normalmente, dos tercios del colesterol circulante son transportados por esta clase de lipoproteínas.¹⁴⁵

Por otro lado, la HDL puede inhibir la agregación plaquetaria, reduce la actividad del FT y del PAI-1 además de estimular la inactivación del factor VIIIa por la proteína C. Se considera que concentraciones de HDL superiores a 1,6 mmol/L tienen un efecto protector, mientras que, inferiores a 0,9 mmol/L, constituyen un factor de riesgo.^{148, 149}

Sin embargo, ciertas investigaciones obtuvieron resultados totalmente opuestos como los de Morelli y colaboradores, los cuales analizaron 4 731 pacientes que desarrollaron un primer evento de ETV y no se encontró asociación entre la recurrencia de ETV y niveles elevados de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, apolipoproteínas A y B.¹⁵⁰

A pesar de ello, la mayoría de las publicaciones apoyan los resultados obtenidos en esta investigación. Dentro de los que concuerdan se hallan dos estudios de casos y controles realizados en España, los cuales demostraron que niveles elevados de colesterol total implican un alto riesgo para el desarrollo de ETV, con OR de 2,7 y 3,8, respectivamente.¹⁵¹

Los cuatro pacientes que en el presente estudio tenían antecedentes personales de trombosis desarrollaron ETV, mientras que solo el 28,44% que no tenían este antecedente presentaron ETV. Al igual que la historia previa de trombosis, el uso de medicamentos trombogénicos mostró asociación con la ETV (X^2 18,314, p : 0,000). Los medicamentos relacionados con la ETV en HM más utilizados fueron los esteroides, las antraciclinas y la EPO con el 81,6%, 43,7% y 43,2% de la población de estudio respectivamente.

La relación significativa hallada entre el antecedente de trombosis y el desarrollo de ETV coincide con varias publicaciones. En un análisis de ETV realizado en pacientes oncológicos taiwaneses se identifica que el antecedente de trombosis incrementa significativamente el riesgo de ocurrencia.¹⁵² Según Antic y cols., entre las variables independientes asociadas con el riesgo de ETV se consideran, los antecedentes de algún evento trombótico tanto de origen arterial como venoso.⁸⁸

Hay evidencia de que los pacientes con cáncer tienen un riesgo de recurrencia de la ETV tres a cuatro veces mayor que los pacientes con ETV sin cáncer. En una cohorte prospectiva de 842 pacientes con cáncer y ETV tratada con warfarina la incidencia acumulada a 12 meses de recurrencia de ETV fue de 20,7%, frente a 6,8% en los pacientes sin cáncer. Un estudio retrospectivo con 1 303 pacientes demuestra un incremento significativo de la incidencia de recurrencia de ETV en los pacientes con cáncer en comparación con los pacientes sin cáncer.^{2, 153} Sin embargo, en una investigación sobre ETV realizada en nueve hospitales suizos con 813 pacientes, no se demostró en los pacientes con antecedentes de ETV familiar y/o personal un mayor riesgo de ETV.¹⁵⁴

La quimioterapia aumenta el riesgo de ETV a través de diferentes mecanismos que pueden dañar el endotelio directamente, disminuir las sustancias anticoagulantes endógenas, y/o potenciar las proteínas procoagulantes.¹⁵⁵ Por ejemplo, el cisplatino induce la apoptosis de las células endoteliales y provoca la liberación de MPs procoagulantes. La L-asparaginasa provoca disminución de los niveles de proteínas anticoagulantes C, S y antitrombina III y activación plaquetaria y endotelial, por lo que la ETV es una complicación frecuente en los pacientes con LLA que la utilizan.^{155, 156} En la data estudiada, los pacientes con LLA no utilizaron como tratamiento la L-asparaginasa al recibir el esquema Hyper-CVAD que no incluye este fármaco.

El tratamiento hormonal (anticonceptivos combinados (estrógenos + progesterona) o no, terapia sustitutiva hormonal) se ha asociado a un mayor riesgo de ETV en la población general y en los pacientes con cáncer.¹⁵⁷ Las principales indicaciones de la terapia hormonal en la población de estudio fue el tratamiento de la metrorragia durante los períodos de trombocitopenia severa y la supresión de la ovulación en las pacientes con leucemias agudas, el fármaco más utilizado fue la medroxiprogesterona. La etiología de la ETV asociada a terapia hormonal está relacionada con el aumento de los niveles de fibrinógeno, protombina, FVII, FVIII, FX, disminución de la actividad anticoagulante por disminución de la

antitrombina (AT), proteína S e TFPI. Además, resistencia a la proteína C activada, y aumento del PAI-1.^{157,158} Un estudio danés reporta que los parches transdérmicos y el uso del anillo vaginal se asocian separadamente a un riesgo superior de trombosis con respecto a los que contienen solo levonorgestrel (RR = 2,3 y 1,9, respectivamente).¹⁵⁰

El empleo de AEE y AEG, específicamente factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), como tratamiento de soporte en el cáncer, se asocian de forma independiente con el incremento del riesgo de ETV. Un estudio realizado en 147 pacientes evidencia que el uso de EPO eleva 15 veces el riesgo trombótico.¹⁵⁹

Se ha descubierto que la EPO es un activador de las plaquetas, potencia la generación de factor VIII y trombina y disminuye la proteína C y la proteína S. La EPO también promueve las vías de señalización en las células endoteliales y potencia su trombogenicidad.¹⁵⁵

Los estudios también han demostrado que el uso de G-CSF y GM-CSF para reducir la neutropenia inducida por la HM o el tratamiento puede aumentar el FVIII, la trombina, el FT y, por consiguiente, el riesgo de ETV.¹³⁸

Investigaciones realizadas en individuos bajo tratamiento esteroideo por cáncer reportan asociación entre el uso de este tipo de medicamentos y la ETV. En un gran estudio de casos y controles (n = 38 765 casos con ETV), la prescripción de glucocorticoides dentro de los últimos 90 días se asoció con un riesgo de ETV de más de dos veces (OR = 2,33).¹⁵⁰ Ferroni P y colegas en su cohorte de 592 pacientes oncológicos bajo tratamiento de quimioterapia entre agosto de 2009 y agosto de 2013, encontraron que el 40% de los enfermos que desarrollaron ETV habían usado esteroides.¹⁴⁹ Estos hallazgos coinciden con los obtenidos en la presente investigación donde 46 de los 66 pacientes con ETV para un 69,70% habían recibido tratamiento esteroideo.

Los tratamientos para el MM han mejorado durante la última década con la introducción de fármacos inmunomoduladores. Sin embargo, estos medicamentos aumentan aún más el riesgo de ETV, al igual que los corticosteroides, que se incluyen en la mayoría de los regímenes de tratamiento. Un metaanálisis de 3 322 pacientes tratados con talidomida revela un incremento de 2,1 veces del riesgo de ETV comparado con aquellos no tratados con dicho medicamento, y un riesgo aun mayor al usar en combinación con dexametasona.¹⁶⁰

La leucocitosis y trombocitosis identificadas en la escala de Khorana como variables predictoras de ETV, no mostraron asociación con la ocurrencia de ETV en la investigación, con $p: 0,480$ y $p: 0,478$ respectivamente. En los últimos 3 años, numerosos estudios se han dirigido con el objetivo de evaluar el rendimiento de la escala de Khorana en las HM. Las validaciones externas realizadas en pacientes con MM y leucemias agudas muestran fallos en la precisión para predecir ETV sin incremento significativo del riesgo de ETV en pacientes estratificados como de alto riesgo. Esto puede estar relacionado con las citopenias frecuentes en las leucemias agudas y la poca representatividad de estas enfermedades en la muestra para el desarrollo del modelo de Khorana. La mayor parte de las validaciones externas en pacientes con linfomas concluyen que la escala de Khorana no es un adecuado predictor de ETV.¹⁶¹⁻¹⁶³

Un reciente metaanálisis mostró que el riesgo relativo de trombosis de 1,59 en presencia de leucocitosis, que representa los subgrupos de TE y trombosis arterial, sin efecto significativo sobre la trombosis venosa. La falta de un límite claro de valor para los recuentos de leucocitos, diseño de estudios donde nunca estuvo como objetivo específico evaluar el papel de la leucocitosis, y la duración del seguimiento han dado lugar a pruebas no concluyentes. Por lo tanto, a pesar de evidencias, la leucocitosis nunca se ha incluido en modelos de riesgo e índices pronósticos en NMP.¹⁶⁴

Por otra parte, si bien ningún estudio hasta la fecha ha demostrado una correlación significativa entre el recuento de plaquetas y la ETV en NMP, ya sea en PV o TE, la trombocitosis extrema (recuento

paquetario $> 1000 \times 10^9/L$) puede favorecer las hemorragias en pacientes con TE. Este fenómeno se ha atribuido a la posible aparición del síndrome de Von Willebrand adquirido, debido a un aumento del aclaramiento por las plaquetas de los grandes multímeros de FVW.¹²⁰

La presencia de poliglobulia fue infrecuente en el grupo de casos y controles, pues solo se presentó en 6 de los pacientes estudiados y aunque la mayor parte 4 para un 66,67% desarrolló ETV, no existió asociación estadística significativa ($p > 0,05$). No obstante, el hematocrito por encima del rango normal, como se encuentra en la PV, está claramente asociado con un mayor riesgo de ETV.

Según Griesshammer y colaboradores en una investigación realizada en pacientes con PV una hemoglobina mayor o igual al percentil 95 se asoció con un mayor riesgo de ETV.¹⁶⁵ Las cifras elevadas de hematocrito, se relacionan con alteraciones de los niveles de ON, un aumento de la marginación y la adhesividad plaquetaria. Sin embargo, el mecanismo más importante por el cual el hematocrito incrementa el riesgo de ETV es a través del aumento de la viscosidad de la sangre y el estasis venoso.¹⁶⁶ La flebotomía se recomienda en todos los pacientes con PV, y la evidencia apoya la práctica de mantener el hematocrito en menos del 45%.¹²⁰

La mayor parte de los pacientes en el grupo de casos y controles tenían anemia para un 96,40% del total de pacientes hospitalizados con HM (214/222). A pesar de que la escala de Khorana incluye esta variable para la evaluación de riesgo en pacientes con cáncer ambulatorios, en las HM la incidencia de anemia es mayor y en el presente estudio no mostró asociación con la ETV ($p: 0,201$). A la anemia de los procesos crónicos que acompaña el cáncer se suman en las HM otros mecanismos como la diseritropoyesis, la hemólisis, las hemorragias y la infiltración medular por trastorno clonal en muchos de los casos.

En un estudio poblacional que evaluó la asociación entre anemia por déficit de hierro y ETV se encontró un aumento del riesgo de ETV en los participantes con hemoglobina por debajo del percentil 5, en el rango de anemia. La mayoría de los adultos anémicos tenían deficiencia de hierro o anemia de las

enfermedades crónicas.¹⁶⁷ Este hallazgo quizás refleje un desorden en el metabolismo del hierro que puede contribuir a un mayor riesgo de ETV. El análisis del estudio Tromsø informó, que niveles elevados de hepcidina plasmática se asocian con una mayor incidencia de ETV. La hepcidina es una hormona clave en la regulación del hierro y un biomarcador inflamatorio de fase aguda que aumenta en la anemia de las enfermedades crónicas.^{168, 169}

Alrededor de un 25% de la ETV está relacionada con la hospitalización en los pacientes con cáncer y el TEP fatal es la principal causa de muerte súbita entre los pacientes hospitalizados y contribuye hasta en un 10% a las muertes hospitalarias. Según Lyman y colaboradores en su estudio de morbilidad, mortalidad y costo asociada a ETV en pacientes hospitalizados con cáncer, en el cual las leucemias y linfomas representaban el 11,5% de la muestra, la mortalidad en los pacientes con ETV fue de 12% y solo del 4,3% en aquellos sin ETV.³

En la investigación de forma análoga, el diagnóstico de ETV estuvo asociada a una disminución de la supervivencia. La supervivencia global en los pacientes con HM y ETV fue significativamente menor que en el grupo sin trombosis ($p < 0,001$). A los 12 meses, la probabilidad de sobrevivir para los pacientes que no presentaron ETV fue de 93%, y disminuyó al 60,1% en los que si presentaron esta complicación. A los 36 meses, la supervivencia global de los pacientes sin ETV fue del 67,5% frente a casi la mitad (31,8%) en el grupo con ETV (figura 1(anexo 2)).

La media de supervivencia de los pacientes con HM y ETV fue de 33,02 meses y aumentó a casi el doble 58,44 meses en los pacientes que no presentaron ETV. De los 66 pacientes con HM y diagnóstico de ETV, 42 fallecieron para una tasa de letalidad de 63,64%. La ETV constituyó la causa primaria de muerte en 30 (71,43%) de los 42 casos fallecidos con esta complicación.

En reciente estudio realizado en Canadá se mostraron patrones de supervivencia entre pacientes con ETV y HM. La mediana de supervivencia (en meses) fue significativamente más corta en los pacientes

con SMD, NMP, MM y ETV que en los que no la tenían (16,6 frente a 27,1, $p = 0,004$; 70,6 frente a 99,2, $p = 0,023$ y 32,9 frente a 55,5; $p = 0,007$ respectivamente). Además, la aparición de TEP en pacientes con SMD y NMP, y TVP en pacientes con MM se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte.¹⁷⁰ Okello y colaboradores en investigación realizada en el instituto nacional de Uganda, reportaron una SG al año para los pacientes con HM y ETV de 44,77% por debajo de la del presente estudio que fue de 60,1%.¹⁷¹ Sin embargo, la media de supervivencia de los pacientes con HM y ETV (33,02 meses) fue inferior a la descrita en un estudio de Nueva Zelanda (44,4 meses).¹⁷²

En un estudio noruego que involucró a 740 pacientes con diagnóstico de ETV, la tasa de letalidad a los 30 días era más alta en pacientes con cáncer (19,1%) que en pacientes sin cáncer (3,6%). Datos del registro RIETE, en 35 539 pacientes con ETV sintomática, mostró que significativamente más pacientes con cáncer murieron en el período de seguimiento de 3 meses (26,4%) en comparación con aquellos sin cáncer (4,1%, $p < 0,001$).¹⁷³

La adherencia a las estrategias de prevención de la ETV es insuficiente a nivel internacional y nacional. La no existencia de comités multidisciplinares de tromboprofilaxis con el fin de educar y planificar medidas destinadas a aumentar la adherencia a los protocolos de tromboprofilaxis y evaluar las indicaciones y complicaciones asociadas a esta constituye una debilidad en la atención secundaria y terciaria de salud.

El estudio ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting) ha sido el principal estudio internacional realizado en 358 hospitales de 32 países con el fin de evaluar el riesgo de ETV y las prácticas de profilaxis a nivel global. El estudio demostró en el 2008 que a pesar de recomendaciones del Colegio Americano de Medicina Torácica, solo el 58,5% de los pacientes quirúrgicos y el 39,5% de los pacientes médicos con factores de riesgo, recibieron medidas de prevención de la ETV.¹⁷⁴

Se ha demostrado que la tromboprofilaxis reduce el riesgo de ETV en pacientes hospitalizados médicos y quirúrgicos.¹⁸ Por lo tanto, al conocer que existe un factor humano que incide en la aplicación y calidad de la tromboprofilaxis, es necesario evaluar el nivel de conocimiento y la práctica clínica que en esta área tienen los médicos especialistas encargados de la atención de los pacientes con HM.¹⁷⁵

Con este fin se aplicó una encuesta a los hematólogos del Servicio de Hematología del HAMC (Anexo 1). La edad media de los facultativos es de 37 años y el tiempo medio de experiencia como especialistas en Hematología de 5,6 años. Todos se desempeñan como especialistas de I grado y uno de ellos es master en enfermedades infecciosas.

Kiflie y colaboradores en su investigación sobre profilaxis de la ETV entre los profesionales de la salud, encontraron que los profesionales con edad mayor de 30 son 5,56 veces más propensos a tener una actitud positiva hacia la profilaxis en comparación con la edad menor de 30 años. Asimismo, los participantes que tenían una experiencia laboral de 6 a 10 años tenían 2,08 veces más probabilidades de tener buena práctica que los de menos de 5 años de experiencia.¹⁷⁶

Al preguntar a los 9 especialistas con respecto a la necesidad de evaluar el riesgo trombótico para establecer un algoritmo para la tromboprofilaxis (pregunta 1) todos, excepto uno, respondieron que sí. En el caso que no coincidió, el facultativo entiende debe realizarse según el caso clínico. La totalidad de los encuestados evalúan los diferentes factores de riesgo de ETV con la ayuda del método clínico y los complementarios (pregunta 2) en los pacientes con HM que ingresan en la institución y les conceden mayor importancia a algunos de ellos.

Las fuentes para la adquisición del conocimiento señaladas con más frecuencia (pregunta 3) fueron la formación como especialista (siete de nueve especialistas), la autopreparación (cinco de nueve especialistas), y cursos u otra modalidad de postgrado (tres de nueve especialistas). Ninguno de los

especialistas obtuvo la información para realizar la evaluación mediante la formación de pregrado. La no incorporación de algunos elementos de la hematología clínica que deben ser considerados en los planes de estudio, constituye una limitación en la formación de pregrado. Por otra parte, los temas relacionados con la prevención de la ETV en el ámbito hospitalario, por su elevada incidencia y mortalidad en la población general y especialmente en los frágiles pacientes con cáncer, deben tener un enfoque multidisciplinario y compete tanto a las especialidades clínicas, como quirúrgicas. Las estrategias de educación y docencia médica relacionadas con la tromboprofilaxis son aún insuficientes y deben ser sistematizadas y rigurosas.

Madero y colaboradores, en su investigación sobre conocimientos, actitudes y prácticas de las medidas de tromboprofilaxis por parte del personal sanitario de un hospital de Quito expone, que dentro de las estrategias para mejorar la calidad de la atención médica las intervenciones sistemáticas basadas en la práctica, las visitas de divulgación, la educación médica continuada y la existencia de guías clínicas introducidas en el contexto de evaluaciones rigurosas podrían conducir a importantes mejoras en la práctica profesional y los resultados de los pacientes.¹⁷⁵

Al analizar los factores de riesgo de ETV (pregunta 4) solo cinco de los 15 mencionados fueron identificados por la totalidad de los especialistas (actividad tumoral, trombocitosis, medicamentos trombogénicos, uso de CVC y movilidad reducida). Le siguieron en orden de frecuencia la hipercolesterolemia señalada por el 88,89% y diabetes mellitus, leucocitosis, hábito de fumar, poliglobulia, sepsis y antecedentes patológicos personales o familiares de trombosis por el 77,78%. Los factores de riesgo menos identificados por los hematólogos fueron la anemia, politransfusión y sexo femenino, en solo uno para un 11,11%.

En otro estudio realizado por Cruz y colaboradores sobre el conocimiento general acerca de ETV y sus factores de riesgo, la destreza médica para realizar el diagnóstico de esta enfermedad fue muy bajo y la evaluación del riesgo global de ETV no se realiza correctamente.¹⁷⁷

El 66,66% de los especialistas a los cuales se les aplicó el cuestionario, no utiliza una escala de riesgo de ETV para pacientes con cáncer en su práctica clínica. Solo 3 de los 9 encuestados, menos del 50%, utiliza la escala de Khorana para realizar la estratificación del riesgo de ETV en pacientes con HM hospitalizados (pregunta 5) e igual cantidad hace uso de guías clínicas internacionales de tromboprofilaxis para pacientes oncológicos (ASCO y NCCN) (pregunta 6). No se utilizan en la práctica clínica escalas o índices diseñados específicamente para evaluar el riesgo de ETV en HM como: MM, TE y linfomas y tampoco las guías más recientes para la profilaxis y tratamiento del ETV en cáncer (ITAC y ASH). Esto determina que no se realice una correcta y personalizada estratificación del riesgo y no haya consenso en la valoración del riesgo de ETV para los pacientes con HM. En los facultativos prima su valoración individual del riesgo basada en los conocimientos adquiridos de la temática y existe muy bajo porcentaje de adherencia a las guías clínicas (33,33%) para lograr realizar una adecuada prevención de la ETV y establecer correctas estrategias de tromboprofilaxis farmacológica y no farmacológica.

Con respecto a las escalas de riesgo, un estudio multicéntrico realizado en Caracas, Venezuela, el conocimiento sobre ellas fue del 43,5% en los especialistas. Siendo más elevado en los especialistas clínicos (47,1%) que en los quirúrgicos (33,3%).¹⁷⁸

Los anticoagulantes más utilizados por los hematólogos en la profilaxis primaria de ETV en pacientes hospitalizados con HM, fueron las HBPM en ocho de los nueve especialistas, seguidas por las HNF en tres de los encuestados. Tres de los facultativos utilizaban ambas heparinas como estrategia terapéutica de tromboprofilaxis y solo uno los anticoagulantes orales (pregunta 7).

Según Madero Guerrón, la disponibilidad de medicamentos y demás agentes terapéuticos es percibida como baja por el personal sanitario, los médicos mencionan en un 20% que cuentan con un arsenal terapéutico suficiente y el 98% de los médicos cree que es necesario implementar alternativas no farmacológicas.¹⁷⁵

Los hematooncólogos nigerianos tienen una buena percepción y un alto uso de tromboprofilaxis en pacientes con HM y tumores malignos, especialmente en MM. Sin embargo, la warfarina es el anticoagulante más utilizado debido a su accesibilidad.¹⁷⁹

Con la introducción de los NACO en la última década, ha mejorado la aceptación y tolerancia del tratamiento y la prevención de la ETV en pacientes con cáncer. A diferencia de las HBPM, por su vía de administración oral, no existen reacciones adversas relacionadas con la administración subcutánea ni se requiere la revisión de la técnica de autoinyección o la administración del medicamento por parte de los profesionales sanitarios. Estos elementos a pesar de los costos, aumentan la adherencia y el cumplimiento de la profilaxis de la ETV en los pacientes oncológicos ambulatorios.¹⁸⁰ La percepción del costo no se debe realizar en función del precio de la dosis unitaria. Por ejemplo, Ordoñez en su evaluación fármaco económica de Apixaban en Bogotá, concluye que dicha medicación a pesar del costo es una estrategia tromboproláctica ahorradora para pacientes ambulatorios con alto riesgo trombótico, ya que evita la recurrencia de la ETV, sangrado, complicaciones asociadas a la enfermedad y muerte.¹⁸¹

Más del 50% de los especialistas, no se sienten satisfechos con la evaluación del riesgo trombótico que realizan (pregunta 8). Los principales argumentos son: la inadecuada evaluación del riesgo, la no adherencia a guías clínicas, la necesidad de un protocolo institucional y la ausencia de una herramienta práctica para la evaluación del riesgo.

Un estudio de la Asociación Española de Cirujanos, basado en una encuesta de 31 preguntas acerca de la ETV postoperatoria y su prevención, muestra que existe un adecuado conocimiento acerca de la prevención de ETV entre los facultativos. Sin embargo, creen necesaria mayor formación sobre aspectos prácticos de la profilaxis y adaptar las recomendaciones de las guías recientes a protocolos locales.¹⁸²

En dos hospitales de la ciudad de Quito en el 2019, se realizó un estudio de prevención de ETV en pacientes hospitalizados. Se encontró que la estratificación de riesgo para ETV no es una práctica habitual en los servicios estudiados y la HBPM es la terapia farmacológica más utilizada 86,8%.¹⁸³

Todos los facultativos del Servicio de Hematología coinciden en la importancia de realizar una correcta clasificación de las HM según riesgo de ETV para realizar una mejor prevención (pregunta 9). En la evaluación de riesgo consideran importantes otros aspectos como (pregunta 10): medicamentos que utilizan los pacientes, función renal y hepática, estadía hospitalaria y tipo de intervención quirúrgica. Solo dos de los especialistas (22,22%) se sienten satisfechos con el tratamiento profiláctico de la ETV que realizan en pacientes con HM (pregunta11). Los principales motivos de insatisfacción de los restantes son: el no ajuste a índices de predicción de riesgo, la inexistencia de un protocolo que los respalde y guie su actuación y la poca disponibilidad de HBPM.

El 100% de los encuestados considera necesario la existencia de un protocolo de tromboprofilaxis para la prevención de la ETV en HM (pregunta12). Las sugerencias más importantes para garantizar la profilaxis (pregunta 13) son: identificar correctamente los factores de riesgo y trabajar sobre ellos, evaluar correctamente a los pacientes, adecuar el tratamiento según caso clínico, elaborar un protocolo de actuación y lograr una estabilidad en la disponibilidad de la anticoagulación.

Según la investigación realizada en el Hospital Eugenio Espejo en Quito, los facultativos identifican que no hay una estrategia estandarizada de tromboprofilaxis, a pesar de que más de la mitad de ellos tuvieron pacientes con ETV.¹⁷⁵

La investigación muestra una falta de consenso en la práctica clínica, con heterogeneidad en las escalas para estratificar el riesgo y no adherencia a las guías clínicas de prevención de ETV en pacientes con cáncer. Los hematólogos abogan por la existencia de un protocolo que trace las pautas para realizar una tromboprofilaxis personalizada basada en la correcta evaluación y modificación de los factores de riesgo.

Una política de tromboprofilaxis hospitalaria debe ser diseñada y guiada por un comité multidisciplinario que debe monitorizar y dirigir la práctica clínica. Además, la conducta a seguir debe estar protocolizada, según la medicina basada en la evidencia y a la luz de los conocimientos más actualizados de las guías clínicas.

Conclusión: La profilaxis de la ETV es esencial en la práctica médica diaria. Los factores asociados con la ETV deben ser evaluados en los pacientes hospitalizados para definir el riesgo de esta complicación. El conocimiento y las actitudes del personal hacia la prevención primaria deben mejorarse y reforzar los programas educativos para profesionales de la salud. Es imperativo, basado en el comportamiento de la enfermedad, su impacto negativo en la supervivencia global y el manejo actual inadecuado de las estrategias de tromboprofilaxis, diseñar un protocolo para la prevención primaria de la ETV en pacientes hospitalizados con HM.

**CAPÍTULO 3. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO, COMO BASE PARA
DISEÑAR UN ÍNDICE PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS**

CAPÍTULO 3. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO, COMO BASE PARA DISEÑAR UN ÍNDICE PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS

En el capítulo se expone el desarrollo y validación de un modelo de regresión logística basado en variables clínicas y de laboratorio para la predicción del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados con HM. Además, se explica la metodología para el diseño del índice predictivo a partir del modelo, el cual estratifica a los pacientes con HM hospitalizados según el riesgo de ETV.

3.1. Metodología

Se realizó un estudio epidemiológico observacional analítico prospectivo de casos y controles en 285 pacientes hospitalizados con diagnóstico de HM, en el H AMC de Villa Clara en el periodo comprendido entre 1 diciembre del 2010 y 30 junio del 2018 para el desarrollo, validación interna del modelo y diseño del índice predictivo de ETV. La validación externa se realizó mediante un estudio epidemiológico observacional analítico prospectivo de cohorte en los 211 pacientes hospitalizados con HM desde el 1 de julio del 2018 al 31 de diciembre del 2020.

Población de estudio para el desarrollo y validación interna del modelo y diseño del índice predictivo:

Estuvo constituida por 297 pacientes con HM hospitalizados en el período de estudio.

Se efectuó un muestreo intencional, se seleccionaron los enfermos hospitalizados por tratamiento quimioterápico, enfermedad médica o quirúrgica con diagnóstico previo o reciente de HM en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos aquellos pacientes que no contaban con la información necesaria para la investigación.

Muestra: Finalmente la muestra quedó conformada por 285 pacientes, de ellos 94 con ETV (grupo de casos) y 191 sin ETV (grupo de controles).

Validación externa: La muestra estuvo constituida por 211 pacientes, que fueron la totalidad de los enfermos hospitalizados con diagnóstico de HM en el período de estudio, por lo que la muestra y la población de estudio coinciden.

La operacionalización de las variables, aspectos éticos y métodos de recolección de la información fueron descritos en el capítulo anterior.

Procesamiento y análisis de la información:

Desarrollo del modelo: Se realizó un análisis bivariado con las variables que se consideraron formarían parte del índice para estratificar el riesgo de ETV en los pacientes con HM al mostrar asociación con significación estadística. Estas fueron: inmovilidad, sepsis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, el antecedente de trombosis previa, actividad tumoral y el uso de medicamentos trombogénicos. Se aplicó la prueba X^2 bajo la hipótesis de independencia y se determinaron las razones de ventajas u oportunidades (OR) para estimación de riesgo, con un intervalo de confianza del 95%. Como medida de la fortaleza de la asociación, se calcularon los valores de V de Cramer.

Se construyó una ecuación que define la función de regresión logística multivariada con respuesta dicotómica (binaria) a través del método hacia atrás de Wald, cuya variable dependiente estuvo en relación con la aparición de ETV, y las independientes o predictoras fueron aquellas que estuvieron asociadas significativamente a la aparición de la ETV. Se estimaron los coeficientes de las variables en el modelo, las OR puntuales y por intervalos de confianza del 95%.

El modelo se definió a partir de la siguiente ecuación:

$$P(ETV) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k)}}$$

Para el estudio de la validez y calibración del modelo se analizó el resultado del test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Se conformó la tabla de clasificación en la que se cruzan las clasificaciones observada y pronosticada de los pacientes según la ocurrencia de ETV. Como colofón del análisis de la validez se construyó la curva de Característica Operativa del Receptor (ROC) y se calculó el Área Bajo la Curva ROC (ABC). Se tomó como valor aceptable de discriminación si supera el 0,7.

Las medidas para evaluar el rendimiento del modelo de regresión logística fueron: precisión (proporción de individuos clasificados correctamente), la sensibilidad (probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia o pronostica el modelo), la especificidad (probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo), el Valor Predictivo Positivo (VPP): probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad o el estado de salud estudiado y el Valor Predictivo Negativo (VPN): probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad o la condición o estado estudiado.

El modelo de regresión logística se validó de dos formas.

Validación interna: A continuación, se validó el modelo mediante remuestreo por técnica de bootstrap. El procedimiento de bootstrap comenzó con el ajuste del modelo logístico en una muestra de bootstrap de 285 sujetos, que se extrajo con reemplazo de la muestra original y luego probó el modelo al utilizar los puntos de datos sobrantes. Se tomaron promedios y desviaciones estándar de las medidas de rendimiento sobre 1000 repeticiones. Las medidas para evaluar el rendimiento del modelo de regresión logística fueron las mismas utilizadas para el desarrollo de este. Se calcularon para muestras originales y bootstrap del modelo predictivo de ETV.

Validación externa: La validación externa se realizó con un conjunto de datos externos prospectivo de 211 pacientes hospitalizados con diagnóstico de HM. En el estudio de validación, las condiciones, definiciones y medidas fueron idénticas a las del estudio de desarrollo. La validación externa se realizó para probar el poder predictivo real del modelo y las medidas para evaluar su desempeño fueron las mismas del método bootstrap.

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

La escala pronóstica fue conformada por un índice global que se representa como la siguiente combinación lineal:

$$I = W_1X_1 + W_2X_2 + \dots + W_kX_k,$$

donde I constituye el índice propuesto; k, el número de variables, X_k es la variable predictiva con valor de 1 para indicar la presencia del factor asociado a la misma y 0 en caso de ausencia; y W_k , el peso definido para dicha variable en el índice.

Estratificación del Riesgo

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

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

Para la evaluación del índice predictivo de trombosis, se calcularon además de la sensibilidad,

especificidad, VPP y VPN los siguientes indicadores:

- Índice de validez o proporción correcta de aciertos: Se define como la proporción de individuos clasificados correctamente.
- Índice de Youden: Es una medida conjunta de eficiencia de un medio diagnóstico o pronóstico. Refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos.
- Razón de verosimilitud para resultados positivos (RV+): expresa cuántas veces más probable es que el test sea positivo en los enfermos que en los no enfermos.
- Razón de verosimilitud para resultados negativos (RV-): dice cuántas veces más probable es que el test sea negativo en los enfermos que en los no enfermos.

Se consideró con significación estadística un valor de $p < 0,05$. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron mediante software SPSS versión 21.0 para el sistema operativo Windows 10.0.

3.2 Resultados y Discusión

El desarrollo y la validación de modelos de predicción deben tratar de aumentar la precisión de la predicción sin sacrificar la utilidad.¹⁸⁰ Ellos nos guían para informar sobre el diagnóstico o el pronóstico de una enfermedad determinada para complementar las decisiones de los profesionales de la salud.

Las nuevas directrices de la ASCO recomiendan el uso de una puntuación de riesgo que incluya múltiples variables para identificar a los pacientes de alto riesgo, como recuentos elevados de plaquetas y leucocitos, disminución de la hemoglobina, elevación del dímero D, elevación de la P-selectina soluble, productos de activación de la protrombina elevados, pico de generación de trombina y niveles elevados de MPs.¹⁵⁵ En el hospital durante el período de la investigación no se contó con reactivo para la determinación del dímero D ni existe un laboratorio de técnicas avanzadas para la determinación de P-selectina, trombina o MPs.

De los 285 pacientes estudiados para el desarrollo del modelo, 94 presentaron ETV, lo que representó el 32,98% del total; mientras que 191 no la padecieron, para un 62,02%. Esto muestra la alta incidencia de esta complicación en la población estudiada, y coincide con otros autores que exponen el riesgo incrementado que poseen los pacientes con HM de sufrir esta entidad.¹⁷

En la tabla 2 (anexo 2), se muestran los factores asociados a la aparición de la ETV en los pacientes estudiados. Existió una asociación significativa entre la ocurrencia de ETV y la inmovilidad, sepsis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, actividad tumoral, obesidad, antecedente de trombosis y el uso de medicamentos trombogénicos. El uso de CVC no estuvo asociado a la ETV. De los 49 pacientes con inmovilidad (ECOG >2), 34 presentaron ETV, lo que representó el 69,39%. Asimismo, los siete pacientes que poseían el antecedente de trombosis desarrollaron ETV, aunque este antecedente solo se recogió en el 2,46% del total de la población estudiada. La figura 2 (anexo 2), muestra que la actividad tumoral resultó ser la variable más fuertemente asociada a la aparición de ETV, con una V Cramer de 0,390; seguida de la inmovilidad, la hipercolesterolemia y el uso de medicamentos trombogénicos, con V Cramer de 0,353, 0,258 y 0,232, respectivamente.

De manera similar, en el desarrollo de la escala predictiva de ETV en pacientes con MM IMPEDE⁸⁵, el análisis multivariado muestra el IMC $\geq 25\text{Kg/m}^2$ como un factor predictor independiente para ETV, también Rivas Luque y colaboradores, identificaron la obesidad como un factor de riesgo asociado a ETV en leucemias agudas.¹⁸⁴

En concordancia con los resultados obtenidos en el presente estudio, destaca la investigación realizada por Schmidt y colegas en 15 009 pacientes con ETV. En ella, las infecciones agudas diagnosticadas tanto en el hospital como en la comunidad se asociaron con un incremento del riesgo de ETV (OR de 3,23). Las infecciones del tracto respiratorio, urinario e intrabdominales fueron las relacionadas con más frecuencia.¹⁸⁵

Durante las infecciones bacterianas y virales, las interacciones plaquetas-leucocitos pueden preceder a la agregación plaquetaria. Estas interacciones desencadenan la liberación de gránulos α , que contienen proteínas antimicrobianas como la β -defensina 1, la proteína básica plaquetaria, así como mediadores inflamatorios.¹⁸⁶

En reciente estudio realizado en la Clínica Mayo para evaluar el papel de la infección como factor de riesgo independiente de ETV, el análisis multivariado mostró que los individuos con cualquier infección tienen un riesgo 2,4 veces mayor de sufrir una ETV, que aquellos sin infección (95% CI: 1,8-3,2; $p < 0,0001$).¹⁸⁷

Varias publicaciones coinciden con la relación significativa hallada entre el antecedente de trombosis y el desarrollo de ETV.¹⁸⁸ En el estudio que se presenta ambas variables estuvieron asociadas ya que la totalidad de los pacientes que poseían antecedentes de haber sufrido una trombosis, desarrollaron ETV ($X^2 14, 582, p 0,000, V$ Cramer 0,226). En un análisis de ETV realizado en 746 pacientes con NMP, el riesgo de ETV recurrente fue de un 33%.¹⁸⁹ En el estudio multivariado para el diseño de la escala IMPEDE la historia previa de ETV fue un factor predictivo.⁸⁵

Al procesar los factores de riesgo asociados de forma significativa al desarrollo de ETV por el modelo multivariado de regresión logística, a través del método hacia atrás de Wald, (tabla 3 (anexo 2)) se identificaron la inmovilidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, actividad tumoral y uso de medicamentos trombogénicos como los de valor predictivo. Con un nivel de significación de 0,692 según el test de Hosmer y Lemeshow e intervalo de confianza de 95,0%. Estos fueron utilizados posteriormente en la construcción del índice predictivo.

Los pacientes que presentaron hipercolesterolemia, o la HM en actividad tuvieron un riesgo casi 12 veces mayor de sufrir ETV que los que no presentaron estas condiciones. En el caso de los que presentaron inmovilidad el riesgo fue nueve veces mayor (tabla 3).

Antic y colaboradores⁸⁸, determinaron que los pacientes con linfoma y ECOG ≥ 2 tenían ocho veces más riesgo de padecer trombosis (OR: 8,07), valor similar al obtenido en el presente trabajo. En una investigación sobre ETV realizada en pacientes adultos del norte de la India, dentro de los factores de riesgo de ETV identificados, se encontró la inmovilidad (57%).¹⁹⁰

En acuerdo con los resultados obtenidos, Steward y Kline en investigación sobre ETV y síndrome metabólico en 151 054 pacientes, reportan un incremento del riesgo de ETV de 1,4 veces para los pacientes diabéticos.¹⁹¹ La presente investigación encontró valores de riesgo estimado, aunque cercanos, ligeramente superiores (OR: 2,86).

Afín a los resultados de la presente investigación, Saïto y colaboradores, en estudio sobre los factores de riesgo asociados a ETV en linfoma primario del SNC señalan la DM (tipo 1 y 2) como factor asociado de significación.¹⁹²

La dislipidemia es otro factor de riesgo asociado a la ocurrencia de ETV. De forma similar a esta investigación, Ramírez Vargas, en su tesis doctoral sobre dislipidemia y obesidad como factores de riesgo de ETV, reporta que el 83,1% de los pacientes con ETV presentaban altos niveles de colesterol total.¹⁹³ Aránzazu y colegas estudiaron el perfil lipídico de 339 pacientes con ETV. Los valores de LDL-C >180 mg/dL y colesterol total >220 mg/dL se asociaron a un riesgo incrementado de ETV (OR: 7,76; $p < 0,0001$ y OR: 2,22; $p < 0,000$, respectivamente)¹⁵¹, valor por debajo del encontrado en la investigación donde el riesgo de ETV aumentó en casi 12 veces.

La escala COMPASS–CAT para la predicción de ETV en pacientes con cáncer que reciben tratamiento quimioterápico ambulatorio incluye dentro de sus factores predictores, factores de riesgo cardiovasculares como: hiperlipidemia, diabetes, hipertensión, obesidad y terapias como la hormonal y las antraciclinas.¹⁹⁴

El tratamiento antineoplásico se asocia con una alta incidencia de ETV. En la investigación que se presenta el riesgo encontrado fue de casi cinco veces más para los pacientes que usaban medicamentos trombogénicos.

Los regímenes de quimioterapia basados en ciclofosfamida, methotrexate, vincristina y prednisona, se asocian con disminución de los niveles de proteína C y S, y aumento de los niveles de PAI tipo1. Por otra parte, las antraciclinas, aumentan los niveles intracelulares de moléculas de adhesión ICAM-1, sobreexpresión de FT y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).¹⁹⁴

Los datos sugieren que la quimioterapia está asociada con un aumento hasta seis veces el riesgo de ETV. Sin embargo, debe considerarse que el riesgo de ETV no es igual entre todos los agentes citostáticos.¹⁹⁵

Un metaanálisis publicado en 2012 por Seng y colaboradores reveló que los pacientes que recibían quimioterapia basada en cisplatino tenían una probabilidad 1,67 veces mayor de experimentar una ETV (IC del 95%: 1,25–2,33%, $p = 0,01$).¹⁹⁶

Recientemente, algunos modelos de evaluación de riesgo de ETV en pacientes con cáncer consideran el valor específico de los agentes quimioterapéuticos. El modelo PROTECHT es una evaluación de riesgo modificada de la escala de Khorana que agrega platino o quimioterapia basada en gemcitabina a los valores predictivos ya incluidos en el puntaje de Khorana. Este modelo puede mejorar la capacidad de identificar pacientes de alto riesgo de ETV; sin embargo, no se ha validado.^{38,195}

Qi y colaboradores, en su estudio del 2013 demostró que el uso de gemcitabina aumenta el riesgo de ETV con OR de 1,56 (IC del 95%: 0,86–2,83; $p = 0,15$).¹⁹⁷ Un estudio retrospectivo en pacientes con linfoma recién diagnosticados que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas, concluyó que estos fármacos son un factor de riesgo independiente significativo (OR: 3,47, $p = 0,003$).¹⁹⁸

En pacientes tratados con AEE, la concentración de hemoglobina óptima debe estar alrededor de 11 g/dL. Los niveles más altos de hemoglobina se han asociado con un aumento significativo del riesgo de ETV hasta un 50%. El uso de FEC-G en pacientes con tumores sólidos incrementa el riesgo de ETV (HR: 1,69, $p= 0.02$).³⁸

El tratamiento con corticosteroides es un factor de riesgo para la ocurrencia de ETV y aumenta con la duración prolongada del tratamiento y dosis elevadas. Un estudio de casos y controles observó un aumento del riesgo de ETV en 1,2 a 2 veces en pacientes que reciben terapia con corticosteroides sistémicos durante más de 3 meses.¹⁹⁹

El período de mayor riesgo de ETV en el cáncer es durante el diagnóstico.²⁰⁰ En esta etapa ocurren numerosas intervenciones terapéuticas, como la quimioterapia, cirugías, largas estadías hospitalarias, las cuales poseen un riesgo aumentado particular. Además, en este período y en los pacientes con estadios avanzados se encuentra un mayor número de células tumorales circulantes, las cuales inducen un estado protrombótico y antifibrinolítico a través de mecanismos ya descritos.²⁰¹

Todo esto justifica la significativa asociación estadística entre la variable actividad tumoral y la aparición de la ETV registrada en este estudio, confiriéndole un aumento en el riesgo de padecer ETV de 11 veces más a los pacientes con HM de debut, en recaída o refractaria (tabla 3).

Según Kenmotsu, la ETV es frecuentemente observada en pacientes con cáncer avanzado o refractario con incidencia acumulada a los 2 años de 22,6%.²⁰²

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son indicadores básicos utilizados para medir el desempeño de pruebas diagnósticas. A través de las dos primeras evaluamos la validez de la prueba, y a través de los valores predictivos la seguridad de la misma.^{203, 204}

La tabla 4 (anexo 2), muestra que de los pacientes que no presentaron ETV, 170 fueron correctamente predichos por el modelo de regresión logística, para una especificidad de 89,01%; mientras que de los

que sí presentaron ETV, 61 para una sensibilidad de 64,89% fueron fielmente identificados. De los 285 pacientes incluidos en el estudio, 231 fueron clasificados correctamente según pronóstico y ocurrencia de ETV para un 81,10%. Los VPP y VPN fueron 74,4% y 83,7%, respectivamente.

En la figura 3 (anexo 2), se aprecia que el modelo de regresión logística tuvo un ABC ROC de 0,8532; con un alto poder de discriminación y por encima de la ABC ROC de la escala de Khorana. Dicha escala, se desarrolló en 2008 con una cohorte de alrededor de 4000 es la más ampliamente utilizada en pacientes con cáncer pero fue desarrollada en pacientes hospitalizados y tiene limitada precisión en las HM. La escala mostró una discriminación menor para identificar a los pacientes con riesgo de ETV en comparación con el TicOnco (ABC 0,73 frente a 0,58), respectivamente ($p < 0,001$).³³

La sensibilidad de la puntuación de TicOnco fue significativamente mayor que la de Khorana (49% frente a 22%; $p < 0,001$), mientras que la especificidad de ambas puntuaciones fue similar (81% frente a 82%; $p = 0,823$). El VPP y el VPN de la puntuación TicOnco fueron significativamente mayores que los de la puntuación Khorana (37 frente a 22%, $p = 0,004$ para el VPP; y 88 frente a 82%, $p < 0,001$ para el VPN). Estos resultados se encuentran por debajo de los indicadores de rendimiento del modelo predictivo de ETV diseñado. La escala TicOnco mostró una capacidad de discriminación inferior (ABC de 0,73).³³

El modelo Throly produjo un VPN del 98,5% (IC del 95%: 97,5-99,1%) y un VPP del 25,1% (IC del 95%: 19,2-31,8%). La sensibilidad fue del 75,4% (IC del 95%: 63,1-85,2%), ligeramente por encima de la obtenida en el modelo propuesto y la especificidad del 87,5% (IC del 95%: 85,5-89,4%) similar a la obtenida en el modelo de regresión para la predicción de riesgo de ETV en HM.²⁰⁵

La puntuación de ThroLy ha demostrado ser más precisa para los pacientes con linfoma. En comparación con la puntuación Khorana, que fue capaz de identificar un pequeño riesgo (7%) a corto plazo de ETV sintomática en el grupo de pacientes de alto riesgo, con una sensibilidad del 40%, la puntuación ThroLy

tuvo un VPP del 25,1%, una sensibilidad del 75,4% y un VPP para los pacientes de alto riesgo del 65,2%.²⁰⁶

El desarrollo de modelos predictivos de regresión logística es uno de los métodos estadísticos más empleados en el área de la medicina. Pero antes de ser implementados en la práctica clínica deben ser validados interna y externamente.²⁰⁷

Se ha afirmado que la validación más eficiente es lograda mediante técnicas de remuestreo intensivas en computadora, como el bootstrap considerado el método ideal para tamaños de muestra más pequeños o para un mayor número de factores candidatos a predictores.^{207, 208}

Los parámetros del rendimiento y discriminación de la validación fueron similares entre el modelo predictivo de ETV diseñado y el conjunto de validación interna en el estudio.

El modelo predictivo tuvo un VPN del 76,4% (DE; 0,0820), un VPP del 81,7% (DE; 0,0402), una sensibilidad del 58,6% (DE; 0,0849) y una especificidad del 90,8% (DE; 0,0375) en la validación interna. Para la evaluación general del modelo, la discriminación se evaluó a través del ABC de ROC con valor de 0,838 (DE; 0,0334) que indica una discriminación adecuada (Figura 4 (anexo 2)). No hubo diferencias significativas entre las ABC del modelo predictivo (0,853) y la validación interna (0,838). La precisión predictiva del conjunto de validación interna fue del 80,1% (DE; 0,0307).

La validación interna de bootstrap muestra una especificidad similar a la validación interna de ThroLy (87,5%). El VPP del conjunto de validación interna fue significativamente mayor que la validación de ThroLy (25,1%). Por otra parte, la sensibilidad en el estudio del 58,6% fue inferior al 75,4% obtenida en la validación ThroLy.⁸⁸ En la cohorte de validación de la escala de Khorana, el VPN fue del 98,5%, el VPP del 6,7%, la sensibilidad del 35,7% y la especificidad del 89,6%.²²

Se encontraron resultados muy similares para la puntuación COMPASS-CAT con una c- statistic de 0,850 en un conjunto de datos de 1023 pacientes. Por otro lado, la cohorte de derivación (n=2701) y validación

(n= 1365) del puntaje Khorana tuvo menor poder de discriminación con valores de c-statistic de 0.700 para ambas cohortes.¹⁴

El estudio de validación externa se puede realizar retrospectivamente, con un conjunto de datos ya existente, o prospectivamente, con nuevos individuos y puede ser temporal o geográfica.²⁰⁹

La cohorte de validación externa consistió en 211 pacientes con HM hospitalizados en el HAMC en un período de 2 años posterior al desarrollo del modelo, de ellos 59 para un 27,96% presentaron ETV y 152 para un 72,04% no desarrollaron esta complicación.

La distribución de las HM incluyó 50 pacientes (23,7%) con diagnóstico de leucemias agudas, 34,6% con LNH, 3,3% LH, 14,2% MM, 13,3% NMP, 8,1% LLC, 2,4% SMD y solo un paciente para un 0,4% con HPN. Los HM que aportaron mayor número de ETV fueron la LMA y las NMP ambas con 13 casos lo que representa el 6,2% del total de pacientes incluidos, seguida por MM con 5,7% y LNH con 5,2%. Excepto para la LLC ($p=0,018$) y LNH ($p=0,02$) no existieron diferencias significativas entre las HM y la ocurrencia de ETV en las datas del desarrollo del modelo predictivo y la validación externa (Tabla 5 (anexo 2)).

La edad media de los pacientes en la validación externa fue de 57,94 años (DE; 17,0). Existió un predominio del sexo masculino con 122 pacientes para un 57,8%.

La tabla 6 (anexo 2) muestra que de los 59 pacientes con HM hospitalizados que desarrollaron ETV, 44 para un 74,58% de sensibilidad fueron correctamente pronosticados, mientras que en los 152 que no presentaron ETV fue correctamente predicho el 86,18% (especificidad).

Para los pacientes clasificados de riesgo en la cohorte de validación externa, el modelo produjo un VPN del 89,7% y un VPP del 67,7%. La proporción de pacientes clasificados correctamente en cada categoría de riesgo fue similar con una precisión del 80,1% en la data de desarrollo del modelo y del 82,9% en la de la validación externa.

En la validación externa de la puntuación ThroLy, el modelo produjo un VPN del 97%, un VPP del 15%, una sensibilidad del 71% y una especificidad del 67%. La precisión diagnóstica estuvo por debajo de la encontrada en la investigación, con 67%.⁸⁸

El poder de discriminación en la cohorte de validación externa se evaluó mediante la curva ROC (Figura 5 (anexo 2)), con un ABC de 0,900. En la validación externa de la puntuación IPSET para trombosis en 382 pacientes con mielofibrosis prefibrótica (7% ETV), la discriminación (ABC: 0,680) fue inferior en comparación con el conjunto de datos de validación externa del modelo predictivo de ETV (AUC: 0,900).²⁰⁸

Los modelos SAVED e IMPEDE que evalúan el riesgo de ETV en pacientes con mieloma múltiple tuvieron una c- statistic de 0,610 y 0,660 respectivamente en la validación externa.³² A pesar de la disponibilidad de diferentes puntajes específicos para la ETV relacionada con el linfoma, en el MM, los puntajes SAVED e IMPEDED VTE se desempeñaron mejor que las pautas utilizadas actualmente.^{209, 85}

El estudio de validación externa a gran escala del COMPASS-CAT confirmó la precisión de la puntuación en pacientes ambulatorios con cáncer de mama, ovario, pulmón y colorrectal que reciben quimioterapia. La sensibilidad, especificidad, VPN y VPP del modelo de evaluación de riesgo fueron 95%, 12%, 97,73% y 6,31%, respectivamente.²¹⁰

Los resultados obtenidos en la validación por bootstrap, muestran la estabilidad del modelo y la validación externa destaca su relevancia para predecir el riesgo de ETV con buena precisión.

Los esfuerzos para predecir y prevenir la ETV se basan en la capacidad para identificar con precisión a los pacientes de riesgo. Las aplicaciones potenciales de la estratificación del riesgo incluyen la educación de los pacientes sobre los factores de riesgo y los signos y síntomas de la ETV, lo que podría conducir a una modificación de los estilos de vida, al diagnóstico precoz y a la profilaxis dirigida que apoya el enfoque de "medicina de precisión" que es el sello de la terapia contra el cáncer.¹⁵⁵

La tabla 7 (anexo 2) muestra el puntaje correspondiente a cada factor predictivo según su coeficiente de asociación por regresión logística. Nótese que el valor de coeficiente más bajo correspondió a la variable diabetes mellitus (1,05). Este fue tomado como referencia, y se le otorgó el valor de 1 punto en el índice pronóstico. El resto de los coeficientes se dividieron por el valor de referencia, y se redondeó este cociente al número entero más cercano, donde quedó el valor de 2 puntos para el resto de las variables: hipercolesterolemia, actividad tumoral, inmovilidad y uso de medicamentos trombogénicos.

Cada vez que la variable estuvo presente se sumó el valor correspondiente en el índice pronóstico, mientras que si estuvo ausente, la misma se representó como 0.

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

Una nueva generación de escalas predictivas como: el Vienna-CATS, PROTECHT, CONKO, ONCOTEV y TicOnco sucedieron a la escala de Khorana, ellos comparten la misma estructura, y se derivan de estudios de cohortes prospectivas. A diferencia de la escala de Khorana incluyen biomarcadores específicos para la hipercoagulabilidad (dímero D y P selectina) como en Vienna-CATS, tipo de quimioterapia y en particular el tratamiento con cisplatino y gemcitabina (PROTECHT), ECOG > 2 (CONKO), detección de polimorfismos de un solo nucleótido de varios genes (TicOnco), con el fin de mejorar la identificación de los pacientes de alto riesgo.^{204, 206}

La tabla 8 (anexo 2) muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del índice predictivo de ETV en HM. De los 191 pacientes sin ETV, el índice fue capaz de clasificar correctamente a 176, para una especificidad del 92.15% y un VPN de 82.24%, mientras que 56, de los 94 pacientes que sufrieron ETV, fueron identificados como alto riesgo, para una sensibilidad del 59.57% y un VPP del 78.87%. La alta

especificidad del mismo, evidencia que el índice es capaz de discriminar con más de un 90% de fidelidad a aquellos que constituyen bajo riesgo, en los cuales no se justifica el uso de la tromboprofilaxis y los riesgos asociadas a esta.

La RV + demostró que es casi ocho veces más probable que un paciente con ETV sea clasificado como alto riesgo que un paciente que no desarrolló la enfermedad (Tabla 8). Así, un test diagnóstico será de mayor utilidad en la medida en que su RV+ sea de mayor magnitud, ya que confirma la presencia de enfermedad, y en que su RV- tenga un valor bajo, pues la descarta.²¹¹

Indicadores de desempeño muy similares a los del índice propuesto se encontraron en un estudio, donde se aplicó la escala de Padua en el hospital Beijing Shijitan en 2017, con una sensibilidad de 67,5 % y una especificidad del 87,5% ($p < 0.05$).²¹²

La sensibilidad de la escala Vienna-CATS fue del 19,1% muy por debajo del obtenido en la investigación, la especificidad fue del 98,2%, y el VPP y el VPN fueron del 42,9% y el 94,4%, respectivamente.²⁰⁵

El modelo COMPASS-CAT desarrollado en 1 355 pacientes con cáncer tuvo un VPN del 98% y un VPP del 13%. La especificidad y la sensibilidad fueron del 88% y del 52%, respectivamente, muy similares a los resultados obtenidos. El ABC ROC fue de 0,85, lo que indica una muy buena capacidad de discriminación de la puntuación.²⁰⁶

El índice diseñado, de forma análoga a las escalas COMPASS-CAT y ThroLy, es una estrategia para la evaluación de la ETV asociada al cáncer que combinan predictores relacionados con el cáncer y factores de riesgo relacionados con las comorbilidades de los pacientes.²⁰⁴

La incorporación de biomarcadores específicos de hipercoagulabilidad a los índices ofrece la posibilidad de realizar un enfoque de medicina de precisión en la estratificación del riesgo para la tromboprofilaxis farmacológica.²⁰⁶ La mejora de los modelos de evaluación de riesgo para la ETV asociada al cáncer con metodologías de inteligencia artificial es el reto en el futuro próximo.

Conclusión: El modelo predictivo de riesgo de ETV desarrollado mediante regresión logística tiene adecuada calibración, estabilidad, precisión y poder de discriminación y es la base para diseñar el índice predictivo. Este índice constituye una herramienta reproducible, con buen desempeño y precisión, que puede asistir al hematólogo en la estratificación temprana del riesgo de ETV en los pacientes hospitalizados con HM y mejorar la toma de decisiones sobre tromboprofilaxis al incorporarse a los protocolos asistenciales de prevención de ETV.

**CAPÍTULO 4. PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS
MALIGNAS: ELABORACIÓN, EVALUACIÓN Y APLICACIÓN**

CAPÍTULO 4. PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS: ELABORACIÓN, EVALUACIÓN Y APLICACIÓN

Este capítulo versa sobre la elaboración y posterior evaluación por criterio de expertos de un protocolo para la prevención primaria de ETV en pacientes hospitalizados con HM. Con el protocolo se norma la tromboprofilaxis según la estratificación del riesgo de la ETV, basada en el índice predictivo previamente diseñado. Además, se exponen los resultados preliminares de su aplicación que comprenden la evaluación de su impacto en la evolución de los pacientes con HM, con énfasis, en la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis primaria.

4.1 Metodología

Para la elaboración y evaluación del protocolo se realizó un estudio observacional transversal, descriptivo, desde el 1 de enero del 2021 al 1 de marzo del 2021 basado en los resultados de las etapas I y II de la investigación y la revisión detallada de la bibliografía. La evaluación se realizó según criterio de 19 expertos de diferentes instituciones de salud del país en el período del 21 de enero al 1 de marzo del 2021.

Para la evaluación de los resultados preliminares de la aplicación del protocolo se realizó un estudio cuasiexperimental con control histórico. El grupo experimental estuvo constituido por 173 pacientes con HM hospitalizados por entidad médica o quirúrgica en el período desde el 21 de mayo del 2021 al 20 de mayo del 2022, en el HAMC y el grupo de control histórico por los 211 pacientes con HM incluidos en la cohorte de validación externa del modelo predictivo del 1 de julio del 2018 al 31 de diciembre del 2020.

Para la elaboración del protocolo de tromboprofilaxis primaria en pacientes con HM (anexo 3) se revisaron las normas metodológicas publicadas en Latinoamérica.²¹³⁻²¹⁶

Se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía especializada en los idiomas inglés y español de artículos publicados sobre la temática en los últimos cinco años a través de las bases de datos: PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline, Cochrane y el motor de búsqueda Google académico. Los descriptores utilizados fueron: tromboembolismo venoso, cáncer, hemopatías malignas, factores de riesgo, tromboprofilaxis, protocolos, prevención primaria. Además, se revisaron las guías de práctica clínica internacionales más actualizadas para el tratamiento y profilaxis de la ETV asociado al cáncer: NCCN, ASCO, ESMO, ITAC y ASH.²⁶⁻³⁰ Para la estratificación del riesgo de ETV se utilizó el índice predictivo diseñado y validado en la II etapa de la investigación.

La evaluación de contenido del Protocolo para la prevención primaria de ETV en pacientes hospitalizados con HM se realizó según criterio de expertos. Para su selección se consideraron a especialistas en Hematología y Angiología con 10 o más años de experiencia que laboran en instituciones de salud con II o III nivel atención y poseen amplio conocimiento en la temática y experiencia en el manejo clínico de pacientes adultos con HM que presenten esta complicación. Además, se consideró que fuesen docentes que poseyeran categoría docente principal. Por otra parte, se tuvieron en cuenta en la selección otros elementos citados en la literatura especializada como: que fuesen reconocidos por otros como expertos cualificados en este tema, que puedan dar información, evidencia, juicios y valoraciones de forma imparcial y la disponibilidad y motivación para participar.²¹⁷

Mediante la vía electrónica y personal se invitó a 22 expertos a participar en la investigación, los cuales dieron su consentimiento para participar. Se les enviaron los objetivos del estudio, el protocolo elaborado, la justificación del proceso de evaluación y la encuesta con 25 ítems organizados en una matriz que constituyen los requisitos para su evaluación incluidos dos, para exponer sus recomendaciones para el

perfeccionamiento y futura aplicación del índice predictivo y el protocolo para la prevención de ETV (anexo 4). Finalmente participaron en el proceso de evaluación 19 expertos.

Las variables analizadas fueron: calidad, pertinencia y factibilidad de una propuesta de Protocolo para la prevención primaria de la ETV en pacientes hospitalizados con HM y del índice predictivo para la estratificación del riesgo de ETV elaborado en el HAMC.

Definición y operacionalización de variables para la evaluación por expertos del protocolo e índice predictivo:

- **Calidad:** (cualitativa nominal politómica) Se consideró de forma general para el protocolo (ítem A.1) y el índice predictivo (ítem B.1) si reúne las características para su implementación; y de forma particular según cumpla con los requisitos teniendo en cuenta indicadores específicos para el protocolo (ítems A.1.1- A.1.13) e índice (ítems B.1.1- B.1.4). Los ítems recibieron un puntaje de uno a cinco puntos según la escala de Likert.
- **Pertinencia:** (cualitativa nominal politómica) Se consideró según la correspondencia, adecuación, y relevancia del protocolo (ítem A.2) y el índice predictivo de ETV (ítem B.2). Los ítems recibieron un puntaje de uno a cinco puntos según la escala de Likert.
- **Factibilidad:** (cualitativa nominal politómica) Se consideró según la disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo la implementación del protocolo (ítem A.3) y el índice predictivo de ETV (ítem B.3). Los ítems recibieron un puntaje de uno a cinco puntos según la escala de Likert.

La evaluación se realizó a partir de la clasificación de cada ítem según la escala de Likert de cinco categorías, según el nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento propuesto.

- Muy en desacuerdo/ inadecuado: 1 punto
- En desacuerdo / poco adecuado: 2 puntos
- Ni de acuerdo ni en desacuerdo / adecuado: 3 puntos

- De acuerdo / bastante adecuado: 4 puntos
- Muy de acuerdo / muy adecuado: 5 puntos

Cuando fueron solicitadas fueron dadas explicaciones a los expertos con relación a conductas establecidas en el protocolo. Con los resultados obtenidos se elaboró una matriz de evaluación que incluyó los ítems anteriormente descritos. Además, se realizó la validación de contenido a través de la aplicación del Índice de Validez del Contenido (IVC), que mide la proporción o porcentaje de expertos que están muy de acuerdo con respecto a los diferentes ítems del instrumento. Se calculó el IVC para cada ítem y el instrumento en su totalidad mediante la suma de las evaluaciones en cada ítem o de los ítems calculados por separado, dividido por el número de expertos o ítems del instrumento respectivamente. Se consideró un nivel mínimo de concordancia del IVC de 0.75, tanto para la evaluación de cada ítem como para la evaluación general del instrumento y se utilizaron porcentajes para la caracterización de la muestra.

También se determinó la concordancia de la evaluación emitida por los expertos a través de la prueba no paramétrica de Kendall. Se calculó el coeficiente de concordancia de Kendall (W), mediante el empleo del procesador estadístico SPSS versión 21,0 para Windows con un nivel de significación $\alpha < 0.05$.

H0: Los rangos son independientes, no concuerdan.

H1: Hay concordancia significativa entre los rangos.

Se rechaza la H0 cuando el valor observado excede el valor crítico (con un α de 0 .05).

El protocolo evaluado por expertos fue sometido a revisión y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica (acuerdo 60 /2021) (anexo 5) y el Consejo Científico Institucional (acuerdo 8.5.21 / 2021) (anexo 6), luego de evaluarlo desde el punto de vista científico, metodológico y ético.

La aplicación del protocolo se inició en mayo del 2021 de forma ininterrumpida a todos los pacientes con hemopatías malignas hospitalizados y se realizó una evaluación preliminar a los 12 meses de iniciada la

intervención. Para la implementación del protocolo se consideró mantener la sencillez para el usuario final a través del algoritmo, no interrumpir el flujo de trabajo al realizar de forma rápida la evaluación del riesgo de ETV al ingreso e integrado a la primera evolución e indicaciones, garantizar la logística (documentos, medias y vendas elásticas, anticoagulantes) e involucrar a todos los departamentos que colaboran para su aplicación (Medicina Interna, Cirugía General, Farmacia, Laboratorio Clínico, Anatomía Patológica e Imagenología).

Con este fin se desarrolló una reunión de trabajo y dos talleres con los especialistas, residentes y enfermeros del servicio para la familiarización con el protocolo, su algoritmo y adecuaciones ante situaciones especiales. Además, se creó un equipo de implementación conformado por dos especialistas de hematología y un residente, responsables de las coordinaciones, control y entrada de la información para medir su aplicación en base de datos creada con este fin. Se imprimieron los consentimientos informados para los pacientes y se acordó supervisión diaria en entregas de guardia y pases de visitas dirigido por el jefe de Servicio y el presidente del Comité Académico de la especialidad.

Las variables de control fueron: edad, sexo y tipo de HM, operacionalizadas en el capítulo 2. Las variables independientes incluyeron: índice predictivo para estratificación del riesgo de ETV y protocolo para la prevención primaria de ETV. Las variables dependientes fueron la supervivencia global evaluada a los 6 meses y un año y la incidencia de ETV evaluada al año. Estas se utilizaron para medir la eficacia de la aplicación del protocolo para la prevención primaria de ETV, al comparar sus resultados en la cohorte de aplicación del protocolo y la cohorte de validación externa del modelo predictivo previo a la intervención. Además, se incluyeron otras variables relacionadas con la aplicación de la tromboprofilaxis como: filtrado glomerular, contraindicaciones de la anticoagulación, tipo de tromboprofilaxis, reacciones adversas de la anticoagulación, causas de interrupción de la profilaxis, tipo de anticoagulante, tiempo de uso de la anticoagulación como se muestra a continuación.

Definición y operacionalización de variables para la evaluación de la aplicación del protocolo de ETV:

➤ **Índice predictivo para la estratificación del riesgo trombótico en pacientes con hemopatías malignas:** (cualitativa nominal dicotómica) A cada paciente se le otorgará un puntaje final obtenido al realizar la suma aritmética de las puntuaciones de las variables predictoras (inmovilidad, actividad tumoral, diabetes, hipercolesterolemia y uso de medicamentos trombogénicos) identificadas en cada caso, según el índice predictivo de ETV diseñado y validado en el capítulo 3 (tabla 7).

- Bajo Riesgo: < 4 puntos
- Alto Riesgo: ≥ 4 puntos

➤ **Contraindicaciones de la anticoagulación profiláctica:** (cualitativa nominal politómica) Según los antecedentes patológicos de cada paciente, interrogatorio, examen físico y sus parámetros de laboratorio al ingreso. .

- Hemorragia mayor: Se consideraron las hemorragias con necesidad de hospitalización, que producen disminución del hematocrito de un 12% o más, o requieren transfusión de concentrado de glóbulos, incluyendo, pero no limitada a cualquier hemorragia activa en algún sitio crítico (intracraneal, pericárdica, retroperitoneal, intraocular, intraarticular, intramedular) o antecedentes de esta en las últimas 72 h.
- Hipertensión maligna descontrolada: Cifras elevadas de TA generalmente >200/130 mmHg asociada a retinopatía hipertensiva GIII-IV con afectación multiorgánica cerebral, cardiovascular y/o renal.
- Coagulopatía descompensada: Se incluyeron las coagulopatías por falla hepática, INR>1,52 y TPTA> 50 seg.
- Disfunción plaquetaria severa o desorden hemorrágico hereditario.
- Trombocitopenia severa: Se consideró recuento plaquetario < 30 x 10⁹/L.

- Cirugía de urgencia o procedimiento invasivo, incluyendo pero no limitado a punción lumbar, anestesia espinal, colocación de catéter epidural que se realizará en un período inferior a 12 horas.
- **Tipo de Tromboprofilaxis:** (cualitativa nominal dicotómica) Según la utilización de fármacos anticoagulantes o medidas de contención elásticas.
- Farmacológica: fármacos anticoagulantes.
- No farmacológica: medidas de contención elásticas (medias y vendas elásticas).
- **Reacciones adversas de la anticoagulación:** (cualitativa nominal politómica) Según la ocurrencia en cada paciente de las siguientes complicaciones asociadas a la anticoagulación y definidas en el anexo 3:
 - Trombocitopenia inducida por heparinas
 - Hemorragia
 - Reacciones cutáneas
 - **Causas de interrupción de la tromboprofilaxis farmacológica:** (cualitativa nominal politómica) Según la aparición de las siguientes condiciones durante el estudio.
 - Muerte
 - Contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica
 - Reacciones adversas asociadas a la tromboprofilaxis farmacológica
 - **Tipo de Anticoagulante:** (cualitativa nominal dicotómica) Según el anticoagulante empleado en la tromboprofilaxis primaria.
 - Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
 - Heparina no fraccionada (HNF)
 - **Tiempo de tromboprofilaxis farmacológica:** (cuantitativa continua) Tiempo transcurrido en días desde la fecha de inicio hasta la fecha de culminación de la anticoagulación profiláctica.

- **Incidencia de ETV:** (cuantitativa continua) Número de casos nuevos de ETV en los pacientes con hemopatías malignas durante un año.
- **Supervivencia global:** (cuantitativa continua) Supervivencia global evaluada en meses desde el momento del diagnóstico hasta su fallecimiento o fecha de asistencia a la última consulta.
- **Filtrado Glomerular:** (cuantitativa continua) Se estimó a través de la ecuación de Cockcroft- Gault para el aclaramiento de creatinina estimado:

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \left(\text{creatinina} \frac{\text{mmol}}{0,088} \right)} \times 0,85 \text{ si mujer}$$

La información se obtuvo luego de realizar el interrogatorio, examen físico, revisar detalladamente las historias clínicas de los pacientes, las microhistorias hematológicas, informes de laboratorio e informes de necropsias del servicio de anatomía patológica.

Una vez llenado el formulario de recolección de datos, la información se incorporó a una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS para Windows en versión 21.0 con el cuál se realizó el análisis estadístico. Se utilizaron estadígrafos de tendencia central y distribución de frecuencias. Se asumió un nivel de significación $\alpha < 0,05$ en todos los casos. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan- Meier.

Aspectos éticos: Este estudio y sus procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a los principios éticos de protección a los sujetos que participan en investigaciones biomédicas promulgados en la Declaración de Helsinki. Los pacientes incluidos en la investigación participaron voluntariamente, solicitándoles el consentimiento de participación oral y escrita (anexo 7), luego de haber sido informados debidamente acerca de las características del estudio, objetivos, beneficios y riesgos posibles de la investigación. Se respetó la integridad de los pacientes y expertos participantes en la investigación. Se aseguró la confidencialidad de los datos personales y de la información brindada.

4.2 Elaboración y evaluación según criterio de expertos del protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas

4.2.1 Resultados y Discusión

El desarrollo de protocolos con enfoque de riesgo, busca acercar los resultados de la investigación a la atención sanitaria y se apoya en la necesidad de normalizar la práctica clínica. ¹⁰⁷

El protocolo asistencial elaborado (anexo 3) contiene las normas de actuación en la atención médica para estratificar el riesgo de ETV en los pacientes con HM a su ingreso a la institución de salud por motivos médicos o quirúrgicos basado en el insustituible método clínico, las pruebas diagnósticas y la aplicación de un índice predictivo de ETV diseñado y validado con este fin.

La estratificación del riesgo en alto (mayor o igual de cuatro puntos) o bajo (menor de cuatro puntos) según la identificación de variables predictoras de ETV, permite utilizar una estrategia personalizada de tromboprofilaxis primaria que parte del tratamiento no farmacológico al actuar sobre los factores de riesgo modificables en ambas categorías de riesgo; y limita el tratamiento farmacológico a los pacientes de alto riesgo, con el fin de reducir las complicaciones asociadas al uso de la anticoagulación y disminuir los costos en salud.

Por lo tanto, la estrategia de prevención propuesta incluye modificación de estilos de vida y una labor educativa con el paciente hospitalizado con HM sobre los factores predictivos de ETV, en la que el paciente es sujeto activo del proceso educativo. También permite pautar la estratificación de riesgo de ETV y la estrategia de tromboprofilaxis que se realiza de forma heterogénea por los facultativos y realizar un uso racional de los anticoagulantes.

Por otra parte, contribuye a mejorar la eficiencia de los métodos y procedimientos clínicos y promueve la sistematización no sólo del trabajo del grupo sino del individual. Además, le ofrece al hematólogo una

mayor seguridad de aplicar al enfermo el procedimiento diagnóstico y terapéutico más correcto, acelera el proceso de toma de decisiones y brinda respaldo jurídico.

Los protocolos médicos disminuyen la variabilidad entre observadores al momento del diagnóstico y permiten la actualización médica continua en la medida que recogen los avances clínicos y terapéuticos.²¹⁶ Según la opinión de Vanerio disponer de esta herramienta disminuye la brecha entre el conocimiento científico de que se dispone y la práctica clínica; esto minimiza la heterogeneidad en la toma de decisiones. Además, genera menores costos sanitarios, hospitalizaciones innecesarias, procedimientos diagnósticos incorrectos, disminución de la estadía hospitalaria y tasas de recurrencia.²¹⁸ Otro de los aspectos relevantes del protocolo diseñado es que introduce en la práctica clínica el uso de medidas de contención elástica de gran utilidad en los pacientes de alto riesgo con contraindicaciones para el tratamiento farmacológico y por otro lado, sistematiza medidas generales de prevención de ETV como: evitar la baja movilidad con ejercicios, caminar, elevar los miembros inferiores y mantener un adecuado estado de hidratación de los pacientes.

La tromboprofilaxis mecánica con medias elásticas compresivas o dispositivos de compresión neumática intermitente reduce el riesgo de ETV en un 64 % y un 60 %, respectivamente.²¹⁹ Sin embargo el uso de la profilaxis mecánica no se recomienda como monoterapia solo en los casos donde la farmacológica está contraindicada y combinados con la profilaxis farmacológica se sugieren en paciente de alto riesgo, aunque su nivel de evidencia no es alto al no demostrarse beneficio adicional.^{29, 30, 220}

Las guías internacionales más actualizadas de prevención de ETV, coinciden en utilizar para la profilaxis primaria de los pacientes hospitalizados incluidos los pacientes con MM de alto riesgo, HBPM seguida por HNF basado en los resultados de múltiples ensayos clínicos y estudios multicéntricos. Por este motivo fue la estrategia seguida en el protocolo propuesto. El uso de los NACO para la prevención primaria de

ETV se recomienda en pacientes ambulatorios de alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado.^{26, 27, 29, 30, 221}

El protocolo incluyó además la actuación ante situaciones especiales como: trombocitopenia, insuficiencia renal, embarazo, cirugía, infiltración del sistema nervioso central, obesidad y terapia con inmunomoduladores que suponen en algunos casos el incremento del riesgo hemorrágico o requiere reajuste de la estrategia de tromboprofilaxis. También el algoritmo para la aplicación de la profilaxis, así como la evaluación según indicadores de estructura, procesos y resultados.

Capote y colaboradores, exponen que el protocolo de la atención médica es un documento que describe en resumen el conjunto de procedimientos técnico-médicos necesarios para la atención de una situación específica de salud y el algoritmo es una representación gráfica en forma de un diagrama de flujo, para resolver un problema diagnóstico o terapéutico específico.²²²

Los expertos seleccionados poseen cualificaciones deseables para la evaluación del protocolo Su información se expone en el cuadro 1 (anexo 8).

Como se muestra en la tabla 9 (anexo 8), en el proceso de evaluación de los expertos relativos a la calidad, pertinencia y factibilidad del protocolo e índice predictivo de ETV, ningún ítem fue clasificado como: muy en desacuerdo, en desacuerdo y ni de acuerdo, ni en desacuerdo. Catorce de los 23 ítems obtuvieron una concordancia total (IVC de 1,0) y los 9 restantes obtuvieron un IVC mayor de 0,75. La evaluación general de los expertos obtuvo un IVC de 0.99, con una concordancia dentro del nivel establecido.

A diferencia de estos resultados, en el proceso de validación por expertos de un manual informativo sobre la prevención de la ETV desarrollado en Brasil que evaluó las variables claridad, relevancia teórica y pertinencia práctica en una escala Likert de 4 puntos; los ítems tuvieron rangos de IVC entre 0,67 y 1,0.²²³

En la tabla 9 se observa que en el ítem A.1 el 95% de los expertos están muy de acuerdo con la calidad de este protocolo para su implementación y el indicador específico de calidad, donde no existe concordancia es en la definición de los objetivos. Por este motivo se reformuló el objetivo del protocolo con un enfoque dirigido a la asistencia. El 94,74% y el 84,21% de los expertos estuvieron muy de acuerdo con la pertinencia y factibilidad del protocolo respectivamente (figura 6 (anexo 8)).

En relación a la calidad del índice 16 de 19 expertos para un 84,21 % están muy de acuerdo con la propuesta y los 3 restantes (15,79%) de acuerdo. Al analizar los indicadores específicos la no concordancia está en relación con la definición y puntaje de las variables predictoras de ETV en HM. Esto motivó especificar estos elementos en la metodología y proporcionar aclaraciones a los expertos.

La concordancia de los expertos respecto a la pertinencia y factibilidad del índice predictivo fue de 0,89 y 0,79 respectivamente. De forma similar a la investigación, una herramienta electrónica para la prevención de ETV en pacientes médicos y quirúrgicos mostró a través de una evaluación de riesgo y sugerencia de profilaxis adecuada, un acuerdo alto sobre la idoneidad de las recomendaciones de profilaxis entre expertos (88-94% de las indicaciones).²²⁴

Las principales recomendaciones destacadas por los expertos para el perfeccionamiento del protocolo e índice predictivo y su futura aplicación fueron: garantizar la disponibilidad de insumos, reactivos y medicamentos que puede afectar la implementación, divulgar los resultados de la investigación, generalizar a los servicios de oncohematología del país cuando esté probada su eficacia, evaluar en pacientes ambulatorios e incluir otros anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Una vez expuesto y defendido el trabajo, con alto rigor científico, crear un grupo de trabajo interdisciplinario, para implementar las recomendaciones y perfeccionar periódicamente los protocolos a nivel nacional.

El análisis del coeficiente de concordancia de Kendall (W de Kendall), tuvo una significación de 0,000 y un X^2 : 52,23, por lo que se rechaza la H_0 y se concluye que hay concordancia significativa entre los

rangos asignados por los expertos. Sin embargo, no mostró una elevada fuerza de concordancia (W de Kendal: 0,125)

4.3 Resultados preliminares de la aplicación del protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas

4.3.1 Resultados y Discusión

La implementación de la versión final de un protocolo en una población muestral y la evaluación de los resultados en ella, según Rodríguez-Calero y colaboradores, constituye la última etapa en la metodología de los protocolos basados en la evidencia.²²⁵

Durante la implementación del protocolo fueron hospitalizados 173 pacientes con HM, la edad media fue de 45,35 años (20-85, DE: 17,113) y la distribución según sexo y HM mostró un predominio del sexo masculino con 118 pacientes para un 68,21% y 55 mujeres (31,79%). Las HM más representadas fueron los linfomas con 99 casos (LNH: 57 y LH: 42) y las leucemias agudas con 41 casos (LLA: 28 y LMA: 13) (tabla 10 (anexo 8)). La edad media de los 211 pacientes en la cohorte de validación externa fue mayor, con 57,94 años (DE; 17,0) e igualmente predominó el sexo masculino (57,8%). Los linfomas (37,9%) y las leucemias agudas (23,7%) aportaron el mayor número de casos de forma análoga al grupo experimental (tabla 10 (anexo 8)).

Al realizar la estratificación de riesgo de ETV según el índice predictivo 119 pacientes para un 68,79% se clasificaron como de alto riesgo y 54 para un 31,21% como bajo riesgo. Los factores predictivos más frecuentes identificados fueron: actividad tumoral en 145 pacientes para un 68,7% y uso de medicamentos trombogénicos en 143 pacientes para un 67,8% y el menos representado la hipercolesterolemia en solo seis casos. Los medicamentos trombogénicos más utilizados fueron los esteroides (79,19%), derivados del platino (cisplatino y carboplatino) en el 36,99%, EPO (23,12%) y las antraciclinas (17,34%). En la cohorte de validación externa los factores predictivos que predominaron fueron al igual que en el grupo

experimental la presencia de actividad tumoral y el uso de medicamentos trombogénicos con porcentajes de 53,6% y 42,2% respectivamente.

Durante la implementación del protocolo, la adherencia a la estrategia de tromboprofilaxis fue del 95,80%. Esto estuvo determinado por la indicación de HBPM a dosis estándar en uno de los tres pacientes que tuvieron un filtrado glomerular inferior o igual a 30 mL/min y la no indicación de tromboprofilaxis farmacológica en cuatro pacientes de alto riesgo por no disponibilidad. La tromboprofilaxis no farmacológica con medias y vendas elásticas fue prescrita en 13 pacientes con HM de alto riesgo de ETV. En pacientes de alto riesgo la tromboprofilaxis farmacológica diaria con HBPM (enoxaparina, nadroparina) fue la más utilizada 71,43 % seguida por la HNF con un 28,57% cada 8 o 12 horas.

El valor de corte para la no indicación de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con trombocitopenia fue menos de $30 \times 10^9/L$. La presencia de trombocitopenia menor de $30 \times 10^9/L$ fue contraindicación para el uso de tromboprofilaxis en 21 pacientes para 12,14% y en seis (3,47%) fue causa de interrupción de la anticoagulación profiláctica iniciada. Las otras contraindicaciones para el uso de la profilaxis farmacológica fueron: hemorragia mayor y coagulopatía descompensada por falla hepática, con un caso cada una. La cirugía de urgencia o proceder invasivo fue causa de interrupción de la tromboprofilaxis en 12 pacientes. En la investigación no se informaron hemorragias asociadas con el uso de los anticoagulantes. Otras reacciones adversas como trombocitopenia inducida por heparinas o reacciones alérgicas cutáneas tampoco fueron reportadas. El tiempo promedio de duración de la profilaxis farmacológica fue de 7,75 días.

Según Chagal y colaboradores, en investigación realizada con 24 953 ingresos quirúrgicos en un centro especializado en cáncer en Australia, al final de la implementación de un protocolo de prevención primaria diseñado a partir de un score con 16 variables, la adherencia al protocolo fue del 91%. Las tasas de ETV postoperatorio se redujeron de 3,1 por cada 1000 ingresos quirúrgicos a 0,6 por cada 1000 ingresos

quirúrgicos ($p < 0,005$) y las tasas de hemorragia postoperatoria también se redujeron de 10,0 por 1000 ingresos quirúrgicos a 6,3 por 1000 ingresos quirúrgicos. La mejora sostenida fue evidente después de más de 3 años de la implementación.²²⁶

Un estudio observacional prospectivo desarrollado en el Hospital de Navarra, España con 1072 pacientes con diagnóstico de cáncer incluido las HM, la tasa de profilaxis con HBPM fue del 67,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 64,7% a 70,4%), con una tasa del 2,8% de ETV (IC del 95%: 1,9% a 3,9%) y una tasa del 3,5% de eventos de hemorragia mayor (IC del 95%: 2,5% a 4,8%). Los pacientes con HM, anemia o trombocitopenia eran menos propensos a recibir tromboprofilaxis. Las principales razones para no prescribir profilaxis con HBPM fueron la trombocitopenia (23,9%) y la hemorragia activa/reciente (21,8%). El 80% de los episodios de ETV se produjeron a pesar de la tromboprofilaxis adecuada.²²⁷

En estudio comparativo acerca de la prevención de ETV entre pacientes hospitalizados con HM y tumores sólidos el 15,2% de los pacientes con HM presentaban trombocitopenia severa ($<50 \times 10^9/L$), en comparación con 3,5% en aquellos con tumores sólidos. Al utilizar el score PRETEMED para pacientes con entidades clínicas hospitalizados, el 93% de los pacientes fueron considerados de alto riesgo, el 40% de los pacientes con HM no recibió tromboprofilaxis farmacológica por decisión facultativa de no incluirlos en este grupo de riesgo y se redujo a un 10% en los tumores sólidos. El riesgo de sangramiento asociado a la tromboprofilaxis durante la hospitalización fue muy bajo (1,8%; RR: 0,48).²²⁸

Durante los 12 meses de aplicación del protocolo para la prevención primaria se diagnosticaron cinco ETV para una incidencia de 2,89%, todos en pacientes de alto riesgo según el índice predictivo. De ellos dos pacientes no habían recibido tromboprofilaxis farmacológica, uno por trombocitopenia inferior a $30 \times 10^9/L$ y el otro por no disponibilidad de los fármacos anticoagulantes. En la data de validación externa del modelo (grupo control) la ocurrencia de ETV fue mucho más frecuente 59 casos para un 27,96%. El

25,42% se desarrolló en pacientes estratificados como de bajo riesgo de ETV y la mayor parte 74,58% en pacientes de HM de alto riesgo de ETV (tabla 6 (anexo2)). La incidencia de ETV al año fue de 17,71%. De forma análoga a la presente investigación, Figueroa y colaboradores encontraron ETV en 5 pacientes (2,3%) con HM y 25 (2,9%) en pacientes con tumores sólidos (RR: 0,79, 95% CI: 0,30–2,03; p $\frac{1}{4}$ 0,79). Todos los eventos se desarrollaron en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, tres de los 5 pacientes no recibieron anticoagulación con HBPM, uno de ellos por recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$.²²⁸

Al realizar un análisis de la mortalidad, en el período de aplicación del protocolo (12 meses) han fallecido 19 pacientes, de ellos la mayor parte, 16 para un 84,21%, fueron estratificados como de alto riesgo de ETV a su ingreso y solo tres (15,79%) como bajo riesgo.

Dado que existe una estrecha relación entre el cáncer y el sistema de coagulación, la activación de la hemostasia se ha estudiado ampliamente para predecir la evolución del cáncer junto con la predicción del riesgo trombótico.²²⁹

La probabilidad de sobrevivir a los seis meses y al año fue significativamente más baja (X^2 : 19,61; p: 0,000) en la cohorte previo a la intervención (84,1% y 77,3%), que en la cohorte de aplicación del protocolo (94,7% y 91,8%) (figura 7 (anexo 8)). La media de supervivencia en el grupo control fue de 69,90 meses (DE: 4,79) y en el experimental de 171,23 meses (DE: 15,66).

El incremento de la supervivencia global luego de aplicar el protocolo para la prevención primaria de ETV y la disminución de la incidencia de esta complicación en los pacientes con HM muestra la eficacia de normar a través de un protocolo asistencial las estrategias farmacológicas y no farmacológicas de prevención con enfoque de riesgo.

En el estudio THROMBOTECT–a se comparó la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis en los ensayos de leucemia ALL-BFM 2000 y AIEOP-BFM ALL 2009. Los pacientes con LLA recién diagnosticada (n=949, de 1 a 18 años de edad) fueron aleatorizados para recibir HNF, HBPM (enoxaparina) o

antitrombina durante el tratamiento de inducción. Se produjeron ETV en 42 pacientes (4,4%). Los pacientes asignados a HNF tuvieron un mayor riesgo de ETV en comparación con los asignados a enoxaparina o antitrombina. La supervivencia libre de eventos a 5 años fue del $80,9\pm 2,2\%$ entre los pacientes asignados a la antitrombina, en comparación con el $85,9\pm 2,0\%$ en el grupo de HNF ($P=0,06$), y el $86,2\pm 2,0\%$ en el grupo de enoxaparina ($P=0,10$).²³⁰

Conclusión: La implementación de un protocolo para la prevención primaria de ETV basado en el índice predictivo para la estratificación del riesgo tromboembólico venoso y evaluado de forma positiva según criterio de expertos, permite mejorar la atención de los pacientes con HM hospitalizados a través del uso de trombopprofilaxis personalizada, eficaz y segura.

CONCLUSIONES

- Se identificaron los factores asociados a la ETV, con una elevada incidencia e impacto negativo en la supervivencia global, lo que justifica la necesidad de protocolizar la tromboprofilaxis primaria en los pacientes hospitalizados con HM.
- El modelo desarrollado incluyó cinco factores predictivos y permitió predecir la ocurrencia de ETV en pacientes hospitalizados con HM.
- La validación interna y externa mostraron la adecuada estabilidad, precisión y poder de discriminación del modelo desarrollado.
- El índice predictivo diseñado a partir de variables clínicas y de laboratorio constituye una herramienta reproducible, con adecuados indicadores de desempeño, que puede asistir al hematólogo en la estratificación temprana del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados con HM.
- El protocolo para la prevención primaria de ETV elaborado, norma la práctica clínica y contribuye a mejorar la precisión y eficiencia de los métodos y procedimientos clínicos.
- La implementación del protocolo para la prevención primaria de ETV propuesto permite el uso de tromboprofilaxis personalizada, eficaz y segura en pacientes con HM hospitalizados.

RECOMENDACIONES

- Poner a disposición del grupo nacional de la especialidad el protocolo para la prevención primaria de ETV elaborado para valorar su aplicación en otros servicios de hematología del país, lo cual permitirá la generalización de los resultados.
- Socializar los resultados obtenidos en la presente investigación en el escenario de la atención primaria de salud para realizar acciones de prevención en los pacientes con HM y riesgo de ETV de manera precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. JAMA Cardiology [Internet]. 2019 Jan [citado 18 Ene 2022]; 4(2):163-73. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2720423>. doi:10.1001/jamacardio.2018.4537
2. Salvador C, Segura A. Modelos predictivos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa [Internet]. Madrid: SEOM; 2019. Disponible en: https://seom.org/images/Modelos_predictivos_de_riesgo_ETV.pdf
3. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. Thromb Res [Internet]. 2018 Apr [citado 18 Ene 2022]; 164(suppl1):S112-S8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818300367?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.028>.
4. Perilla Suárez OG. Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología [tesis]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina Departamento de Medicina Interna Unidad de Hematología Bogotá; 2018. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/62885/tesis%20caracterizacion%20de%20paciente%20con%20enfermedad%20tromboembolica%20asociada%20a%20cancer.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer- associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. Cancers (Basel) [Internet]. 2018 Oct [citado 28 Dic 2018]; 10(10):1-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209883/>. doi: 10.3390/cancers10100380.

6. Lyman G H, Kuderer N M. Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul [citado 22 Ene 2022]; 191: S79-S84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820304023?via%3Dihub>.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30402-3)
7. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and cancer. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2018 Aug [citado 22 Ene 2022]; 20(89):6-10. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-018-1034-3>. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1034-3>
8. Fernandes CJ, Morinaga LT, Alves JL, Castro MA, Calderaro D, Jardim CV, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019 Mar [citado 22 Ene 2022]; 28(151):1–11. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/28/151/180119.long>. doi:10.1183/16000617.0119-2018
9. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2018 Apr [citado 22 Ene 2022]; 124: 41-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842817303645?via%3Dihub>.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.003>
10. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients – Risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Dec [citado 15 Nov 2016]; 108(6):1042-8. Disponible en: <https://th.schattauer.de/en/contents/archive/issue/1607/manuscript/17910.html>. doi: 10.1160/TH12-04-0241.

11. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Cuba de 2020. Mortalidad [Internet]. La Habana: Minsap; 2020 [citado 22 Ene 2022]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/anuario-estadisticode-cuba/>
12. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: Biomarker analyses of the CATCH trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Apr [citado 18 Ene 2019]; 35(10):1078-85. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.4564>. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.4564](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4564)
13. Schorling RM, Pfrepper C, Golombek T, Cella CA, Muñoz-Unceta N, Siegemund R, et al. Evaluation of biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2020 Sep [citado 7 Feb 2022]; 43(9): 414-27. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/508271>.doi:10.1159/0005082713.
14. Riondino S, Ferroni P, Zanzotto FM, Roselli M, Guadagni F. Predicting VTE in cancer patients; candidate biomarkers and risk assesment models. *Cancers* [Internet]. 2019 Jan [citado 7 Feb 2022]; 11(1):95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356247/>. doi: [10.3390/cancers11010095](https://doi.org/10.3390/cancers11010095)
15. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: A review. *Oncologist* [Internet]. 2017 Feb [citado 7 Feb 2022]; 22(2):199-207. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330704/>. doi: [10.1634/theoncologist.2016-0214](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0214)
16. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017 Oct [citado 22 Dic 2018]; 118:79-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842817303141?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.003>

17. Kekre N, Connors J M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* [Internet]. 2019 Jan [citado 22 Dic 2018]; 33:24-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X17300905?via%3Dihub>.<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.002>
18. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Apr [citado 15 Feb 2022]; 164(Suppl 1):S70–S76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818300446?via%3Dihub>. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.036
19. Stuck AK, Spirk D, Schaudt J, Kucher N. Risk assessment models for venous thromboembolism in acutely ill medical patients. A systematic review. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Apr [citado 5 Ago 2018]; 117(4):801-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28150851>. doi: 10.1160/TH16-08-0631.
20. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* [Internet]. 1995 May [citado 15 Feb 2022]; 345(8961):1326-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067369592535X?via%3Dihub>.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92535-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92535-X)
21. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk of venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2010 Nov [citado 23 Feb 2022]; 8(11):2450-57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>.
22. 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 [citado 23 Feb

2022]; 111(10):4902-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/18216292/>.doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.

23. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle P A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr [citado 23 Feb 2022]; 121(14):1630-6. Disponible en:

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

24. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Jun [citado 23 feb 2022]; 10(6):1019-25. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x>

25. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs M J, Ramsay T O, 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 [citado 27 Feb 2022]; 126(4):448-54. Disponible en:

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

26. Streiff MB, Holmstrom B. Cancer-associated venous thromboembolic disease. 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* [Internet]. 2021 [citado 27 Feb 2022]; 19(10). Disponible en:

[https://jnccn.org/configurable/content/journals\\$002fjnccn\\$002f19\\$002f10\\$002farticle-p1181.xml?t:ac=journals%24002fjnccn%24002f19%24002f10%24002farticle-p1181.xml](https://jnccn.org/configurable/content/journals$002fjnccn$002f19$002f10$002farticle-p1181.xml?t:ac=journals%24002fjnccn%24002f19%24002f10%24002farticle-p1181.xml)

27. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, YLee AY, Arcelus, et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*

[Internet]. 2020 Feb [citado 27 Feb 2022]; 38(5):496-520. Disponible en:

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01461>

28. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2011 Sep [citado 15 Feb 2022]; 22(Suppl6):85-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419388064?via%3Dihub>.

doi: 10.1093/annonc/mdr392.

29. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B , et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. Lancet Oncol [Internet]. 2019 Sep [citado 27 Feb 2022]; 20(10): 566-81. Disponible en: <https://www.isth.org/news/468387/ITAC-Releases-Clinical-Practice-Guidelines-for-Treatment-and-Prophylaxis-of-VTE-in-Cancer-Patients.htm>

[Guidelines-for-Treatment-and-Prophylaxis-of-VTE-in-Cancer-Patients.htm](https://www.isth.org/news/468387/ITAC-Releases-Clinical-Practice-Guidelines-for-Treatment-and-Prophylaxis-of-VTE-in-Cancer-Patients.htm)

30. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nicio M, Hicks LK, Khorana AA. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv [Internet]. 2021 Feb [citado 27 Feb 2022]; 5(4): 927-74. Disponible en:

[https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194/American-Society-of-Hematology-](https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for)

[2021-guidelines-for](https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for). <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>

31. Patell R, Zwicker JI. Inpatient prophylaxis in cancer patients: where is the evidence? Thromb Res [Internet]. 2020 Jul [citado 27 Feb 2022]; 191(Suppl 1): S85-S90. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820304035?via%3Dihub>.

[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30403-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30403-5)

32. Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. Thrombosis Research [Internet]. 2020 Jul [citado 27 Feb 2022]; 191(Suppl 1):74-8. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820304011?via%3Dihub>.

[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30401-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30401-1)

33. Mosaad M, Hassan Elnaem M, Cheema E, Ibrahim I, Ab Rahman J, Naila A, et al. Cancer-associated thrombosis: A clinical scoping review of the risk assessment models across solid tumours and haematological malignancies. *Int J of Gen Med* [Internet]. 2021 Jul [citado 27 Feb 2022]; 14:3881–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8318782/>. doi: [10.2147/IJGM.S320492](https://doi.org/10.2147/IJGM.S320492)
34. Mahajan A, Wun T. Biomarkers of Cancer-Associated Thromboembolism. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2019 Jul [citado 27 Feb 2022]; 179: 69-85. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-20315-3_5
35. Lazar S, Goldfinger LE. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer. *Blood* [Internet]. 2021 Jun [citado 1 Mar 2022]; 137(23):3192-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/33940593/>. doi : 10.1182/blood.2019004119
36. Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo O, Nepstad I, Bruserud O, Reikvam H. Cytokines, adhesion molecules, and matrix metalloproteases as predisposing, diagnostic and prognostic factors in venous thrombosis. *Front Med* [Internet]. 2018 May [citado 1 Mar 2022]; 22(5):147. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972295/>. doi: [10.3389/fmed.2018.00147](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147)
37. Lee JO, Lee JY, Kim JW, Kim SH, Kim YJ, Lee KW, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism in medically ill hospitalized elderly cancer patients: a prospective observational study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2019 Jul; [citado 1 Mar 2022]; 27: 2507-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4537-y>
38. Muñoz AJ, Pérez S, Ortega L, Ruíz M, Viñuela MC, Aparicio I, et al. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. *Eur Heart J Suppl* [Internet]. 2020 [citado 30 Mar 2022]; 22 (Supplement_C): C2-C14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189737/>. doi: [10.1093/eurheartj/suaa004](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa004)

39. Guy JB, Bertoletti L, Magné N, Rancoule C, Mahé I, Font C, et al. RIETE investigators. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017 May [citado 1 Mar 2022]; 113:83–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842817301543?via%3Dihub>.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.006>.
40. Falanga A, Jokiranta S, Hill A. Thrombosis in haematological disorders: tailored management approaches. *EMJ Hema* [Internet]. 2015 Jul [citado 1 Mar 2022]; 3(1):38-46. Disponible en: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Thrombosis-in-Haematological-Disorders-Tailored-Management-Approaches.pdf>.
41. Khanal N, Bociek RG, Chen B, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, et al. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Nov [citado 1 Mar 2022]; 91(11): 468-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24526>
42. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2017 Sep [citado 1 Mar 2022]; 130(13):1499-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28807983/>. doi: 10.1182/blood-2017-03-743211.
43. Akpan IJ, Stein BL. Splanchnic vein thrombosis in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2018 [citado 1 Mar 2022]; 13(3):183–90. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11899-018-0446-x>
44. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2017 Mar [citado 1 Mar 2022]; 8(3):119–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5305005/>doi: [10.1177/2040620716681748](https://doi.org/10.1177/2040620716681748)

45. De Stefano V, Finazzi G, Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018 Jul [citado 1 Mar 2022]; 8(7):65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018810/>. doi: [10.1038/s41408-018-0101-8](https://doi.org/10.1038/s41408-018-0101-8)
46. Napolitano M, Valore L, Malato A, Saccullo G, Vetro C, Mitra ME et al. Management of venous thromboembolism in patients with acute leukemia at high bleeding risk: a multi-center study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016 [citado 8 Mar 2022]; 57(1):116–19. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2015.1046864?journalCode=ilal20>.
47. Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, Landoni VI, Pozner RG, Negrotto S, et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2016 [citado Sep 2018]; 99(1): 153-62. Disponible en: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.3A0415-161R>
48. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med* [Internet]. 2015 [citado Sep 2018]; 20(2): 153-61. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863X14568705>
49. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* [Internet]. 2018 Aug [citado 28 May 2018]; 72(2):89-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508718300613?via%3Dihub>.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.02.011>
50. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* [Internet]. 2018 Oct [citado 2 Feb 2019]; 55(4):182-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196317300495>.
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2017.08.002>

51. Joks M, Czyz A, Poplawski D, Komarnicki M. Incidence and risk factors for central venous catheter-related thrombosis in hematological patients. *Med Oncol* [Internet]. 2014 Jan [citado 10 Abr 2018]; 31(1):772. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884132/>. doi: [10.1007/s12032-013-0772-8](https://doi.org/10.1007/s12032-013-0772-8)
52. Leung C, Heal A, Perera M, Pretorius C. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2015 Oct [citado 25 Sep 2018]; 40(3):363-73. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-015-1175-9>.
53. 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 [citado 4 Dic 2018]; 13(9):1079-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358792/>
54. Chennakrishnaiah S, Meehan B, D'asti E, Montermini L, Lee T H, Karatzas N, et al. Leukocytes as a reservoir of circulating oncogenic DNA and regulatory targets of tumor-derived extracellular vesicles. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Sep [citado 8 Mar 2022]; 16(9): 1800-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14222>
55. Spranger S, Gajewski TF. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2018 [citado 8 Mar 2022]; 18(3):139-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685071/>. doi: [10.1038/nrc.2017.117](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.117)
56. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2017 May [citado 8 Mar 2022]; 39(Suppl 1):98–103. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>
57. Park K, Ryoo BY, Ryu MH, Park SR, Kang MJ, Kim JH, et al. Incidence of venous thromboembolism and the role of D-dimer as predictive marker in patients with advanced gastric cancer receiving chemotherapy: A prospective study. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2017 Apr [citado 8 Mar 2022];

9(4):176–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390303/>.

doi: [10.4251/wjgo.v9.i4.176](https://doi.org/10.4251/wjgo.v9.i4.176)

58. Ghozlan MF, Osman AA, Mahmoud HM, Eissa DG, Abuelela S. Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis* [Internet].

2015 Apr [citado 12 Mar 2022]; 26(3):255–60. Disponible en:

https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Abstract/2015/04000/Comprehensive_study_on_laboratory_biomarkers_for.4.aspx. doi: 10.1097/MBC.000000000000164.

59. Fricke A, Ullrich PV, Cimniak AFV, Becherer C, Follo M, Heinz J, et al. Levels of activated platelet-derived microvesicles in patients with soft tissue sarcoma correlate with an increased risk of venous thromboembolism. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 Aug [citado 12 Mar 2022]; 7, 517–27. Disponible en:

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3515-y>

60. Hisada Y, Mackman N. Tissue factor and extracellular vesicles: activation of coagulation and impact on survival in cancer. *Cancers* [Internet]. 2021 [citado 12 Mar 2022]; 13, 3839. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/15/3839/pdf>. <https://doi.org/10.3390/cancers13153839>.

61. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from de Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep [citado 12 Mar 2022]; 27(25): 4124-9. Disponible

en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.7752?url_ver=Z39.88-

[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.7752). doi:10.1200/JCO.2008.21.7752

62. Payne AB, Miller CH, Hooper WC, Lally C, Austin HD. High factor VIII, von Willebrand factor, and fibrinogen levels and risk of venous thromboembolism in blacks and whites. *Ethn Dis* [Internet]. 2014

[citado 12 Mar 2022]; 24(2):169–74. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4618385/>.

63. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Jun [citado 12 Mar 2022]; 157(6):653–63. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x>
64. Reitter EM, Ay C, Kaider A, Pirker R, Zielinski C, Zlabinger G, et al. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014 Jul [citado 12 Mar 2022]; 177(1):253–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089174/>. doi: [10.1111/cei.12308](https://doi.org/10.1111/cei.12308)
65. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elias-Hernández T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivias I, Sánchez-López V, et al. D-dimer and high sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer associated thrombosis. *Br J Cancer* [Internet]. 2018 Oct [citado 12 Mar 2022]; 119(8): 915-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203717/>. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0269-5>
66. Plantureux L, Crescence L, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Effects of platelets on cancer progression. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Apr [citado 12 Mar 2022]; 164 (Suppl. 1), S40–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818300434?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.035>
67. Tham T, Rahman L, Persaud C, Olson C, Costantino P. Venous thromboembolism risk in head and neck cancer: Significance of the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2018 Jul [citado 18 Mar 2022]; 159(1): 85–91. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599818756851?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. doi: 10.1177/0194599818756851.
68. Grilz E, Posch F, Königsbrügge O, Schwarzinger I, Lang IM, Marosi C, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with the risk of thromboembolism and mortality in

patients with cancer. *Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Nov [citado 18 Mar 2022]; 118(11):1875–84.

Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1673401>

69. Guadagni F, Riondino S, Formica V, Del Monte G, Morelli AM, Lucchetti J, et al. Clinical significance of glycemic parameters on venous thromboembolism risk prediction in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul [citado 18 Mar 2022]; 23(28): 5187–95. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537185/>. doi: [10.3748/wjg.v23.i28.5187](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5187)

70. Ruiz Hidalgo D, Benito Vales S. Desarrollo y validación de un modelo predictivo de mortalidad a corto plazo en ancianos ingresados por patología médica [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/399340#page=1>

71. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2019 Jun [citado 18 Mar 2022]; 104(6):1277–87. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30606788/>

72. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* [Internet]. 2010 Dec [citado 18 Mar 2022]; 116(24):5377–82.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649712060221X?via%3Dihub>.
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>

73. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: A development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018 Jul [citado 19 Mar 2022]; 5(7): e289–98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338218/>. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30063-219

74. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, Monagheddu C, Evangelista A, Valeri F, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-

data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Apr [citado Feb 2019]; 117: 1615-21. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH16-11-0895>

75. 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 [citado 22 Abr 2018]; 7(3): 291–2. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-012-0784-y>

76. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2018 Apr [citado 19 Mar 2022]; 118(8): 1056–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931103/>. doi: [10.1038/s41416-018-0027-8](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0027-8)

77. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist* [Internet]. 2017 May [citado 19 Mar 2022]; 22(5): 601–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423517/>. doi: [10.1634/theoncologist.2016-0246](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0246)

78. Gerotziapas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. COMPASS–CAT Working Group. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* [Internet]. 2017 Oct [citado 23 Mar 2022]; 22(10):1222–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634762/>. doi: [10.1634/theoncologist.2016-0414](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0414)

79. Lustig DB, Rodriguez R, Wells PS. Implementation and validation of a risk stratification method at The Ottawa Hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res* [Internet]. 2015 Dec [citado 23 Mar 2022]; 136(6):1099–102.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384815300864?via%3Dihub>.

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.08.002>

80. Hashimoto Y, Nakamae H, Tanaka T, Omura H, Horiuchi M, Yoshimura T, et al. Validation of previous prognostic models for thrombosis and exploration of modified models in patients with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2018 Oct [citado 23 Ago 2018]; 101(4):508-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13136>

81. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of and international of thrombosis in World Health Organization – essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* [Internet]. 2012 Dec [citado 23 Mar 2022]; 120(26):5128-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649712047435X?via%3Dihub>.

<https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444067>

82. Li W, García D, Cornell F, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: A review. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Jul [citado 10 Dic 2019]; 3(7): 980-8. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/10.1001/jamaoncol.2016.3350>

83. García Einschlag C. Complicaciones tromboembólicas en el tratamiento de pacientes oncohematológicos, focalizando en el uso de inmunomoduladores. *Hematol* [Internet]. 2018 [citado 10 Dic 2018]; 22(Número Extraord):140-7. Disponible en:

http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol22/sup/27_Complicaciones_tromboembolicas_tratamiento_pacientes_oncohematologicos.pdf

84. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple

mieloma. J Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 2019 Jul [citado 23 Mar 2022]; 17(7): 840–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808759/>. doi: [10.6004/jnccn.2018.7273](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7273)

85. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. Am J Hematol [Internet]. 2019 Nov [citado]; 94(11):1176–84. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25603>

86. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'alò F, et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. Cancers [Internet]. 2020 May [citado 23 mar 2022]; 12(5):1–17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281118/>. doi: [10.3390/cancers12051291](https://doi.org/10.3390/cancers12051291)

87. Kirkizlar O, Kirkizlar T A, Umit E G, Asker I, Baysal M, Bas V, et al. The incidence of venous thromboembolism and impact on survival in Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk [Internet]. 2020 Aug [citado 23 Mar 2022]; 20(8):542–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S215226502030118X?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.02.021>

88. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P. et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. Am J Hematol [Internet]. 2016 Oct [citado 23 Mar 2022]; 91(10):1014-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24466>

89. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'Aló F, et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. Cancers [Internet]. 2020 May [citado 27 Mar 2022]; 12(5):1291- 308. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers12051291>.

90. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, Martinez-Laperche C, Salas E, Buño Borde I, et al. A validation, with new clinical applicability, of a clinical-genetic risk model that predicts thrombosis with high sensitivity in patients with lymphoma. *Hematol Oncol*. 2019; 37(S2):534. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.219_2631.
91. Del Principe MI, Del Principe D, Venditti A. Thrombosis in adult patients with acute leukemia. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2017 Nov [citado 27 Mar 2022]; 29(6):448–54. Disponible en: https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2017/11000/Thrombosis_in_adult_patients_with_acute_leukemia.7.aspx doi: 10.1097/CCO.0000000000000402.
92. Al-Ani F, Wang YP, Lazo-Langner A. Development of a clinical prediction rule for venous thromboembolism in patients with acute leukemia. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Feb [citado 27 Mar 2022]; 120(2):322–8. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-3400303>.
93. Ferroni P, Zanzotto FM, Scarpato N, Riondino S, Nanni U, Roselli M, et al. Risk assessment for venous thromboembolism in chemotherapy-treated ambulatory cancer patients: A machine learning approach. *Med Decis Mak* [Internet]. 2017 Feb [citado 27 Feb 2021]; 37(2): 234–42. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X16662654?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
94. Ferroni P, Roselli M, Zanzotto FM, Guadagni F. Artificial intelligence for cancer-associated thrombosis risk assessment. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018 Sep [citado 27 feb 2021]; 5(9):e391. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(18\)30111-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(18)30111-X/fulltext).
95. Mantha S, Miao Y, Wills J, Parameswaran R, Soff GA. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis* [Internet].

2017 May [citado 27 Mar 2022]; 43:514–8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5375964/>

96. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Jun [citado 30 Mar 2022]; 16(6):1246–9. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14015>

97. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art-Review. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* [Internet]. 2021 Jun [citado 30 Mar 2022]; 3(2):173-90. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.03.001>

98. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* [Internet]. 2010 Nov [citado 30 Mar 2022]; 138(5): 1093-100. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369210605855?via%3Dihub>

99. Brown JD, Goodin AJ, Lip GY, Adams VR. Risk stratification for bleeding complications in patients with venous thromboembolism: application of the HAS-BLED bleeding score during the first 6 months of anticoagulant treatment. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Mar [citado 30 Mar 2022]; 7(6): e007901.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907554/>. doi: [10.1161/JAHA.117.007901](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007901)

100. Chindamo M C, Marques M A. Bleeding risk assessment for venous thromboembolism prophylaxis. *J Vasc Bras* [Internet]. 2021 Apr [citado 30 Mar 2022]; 20: e20200109. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8147884/>. doi: [10.1590/1677-5449.200109](https://doi.org/10.1590/1677-5449.200109)

101. Woodruff S, Lee AY, Carrier M, Feugère G, Abreu P, Heissler J. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high-and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019 May

[citado 30 Mar 2022]; 47(4): 495-504. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476994/>. doi: [10.1007/s11239-019-01833-w](https://doi.org/10.1007/s11239-019-01833-w)

102. Lee A Y, Kamphuisen P W, Meyer G, Bauersachs R, Janas M S, Jarner M F, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2015 Aug [citado 30 Mar 2022]; 314(7): 677-86. Disponible en:

<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2015.9243>

103. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. NEJM [Internet]. 2018 [citado 30 Mar 2022]; 378(7): 615-24. Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1711948>

104. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapma O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol [Internet]. 2018 Jul [citado 30 Mar 2022]; 36(20):

2017–23. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.8034?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

105. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. J Thromb Haemost [Internet].

2019 Oct [citado 30 Mar 2022]; 18(2):411-21. Disponible en: [https://www.thieme-](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH17-03-0193)

[connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH17-03-0193](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH17-03-0193)

106. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio study. Thromb Haemost [Internet]. 2018 Sep [citado 30 Mar 2022]; 118(09): 1668-78. Disponible en:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1668523>

107. Vera Carrasco O. Guías de atención, guías de práctica clínica, normas y protocolos de atención. Rev Médica La Paz [Internet]. 2019 [citado 30 Mar 2022]; 25(2):70-7. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582019000200011&lng=es&nrm=iso
108. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. IARC: Lyon, France; 2017. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
109. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. Blood Adv [Internet]. 2018 Nov [citado 20 Mar 2022]; 2(22):3226-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258916/>
110. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. Case reports in oncology [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2022]; 12(3): 728- 36. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000503095>
111. Dick BJ, Doenges TJ. "Declaration of Helsinki". Encyclopedia Britannica [Internet]. 2019 [citado 18 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.britannica.com/topic/Declaration-of-Helsinki>
112. Gade IL, Brækkan S, Næss I A, Hansen JB, Rosendaal F, Cannegieter S, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) cohort. Thromb Res [Internet]. 2017 Oct [citado 30 Mar 2022]; 158:157–60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384817304802?via%3Dihub.doi:10.1016/j.thromres.2017.09.00>

113. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Aug [citado 30 Mar 2022]; 9(8): 2467. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465935/>. doi: [10.3390/jcm9082467](https://doi.org/10.3390/jcm9082467)
114. Mulder FI, Van Es N. Clinical prediction scores for venous thromboembolism in patients with a hematological malignancy. *Hemasphere* [Internet]. 2018 [citado 2 Abr 2022]; 2(S2): 37-9. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/219397/nick.van.es.clinical.prediction.scores.for.venous.thromboembolism.in.patients.html>
115. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2005 Feb [citado 8 Abr 2016]; 293(6). Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.293.6.715>
116. Adelborg K, Corraini P, Darvalics B, Frederiksen H, Ording A, Horváth-Puhó E, et al. Risk of thromboembolic and bleeding outcomes following hematological cancers: A Danish population-based cohort study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 Aug [citado 2 Abr 2022]; 17(8):1305–18. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14475>
117. Boyle EM, Fouquet G, Manier S, Gauthier J, Noel MP, Borie C, et al. Immunomodulator drug-based therapy in myeloma and the occurrence of thrombosis. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2012 Dec [citado 2 Abr 2022]; 5(6):617–26. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ehm.12.52>
118. Horowitz NA, Brenner B. Thrombosis in hematological malignancies: mechanisms and implications. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul [citado 2 Abr 2022]; 191(Suppl 1): S58-S62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820303984>.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30398-4](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30398-4)
119. Sekhar M. Prevention and management of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Mar [citado 2 Abr 2022]; 15(3):178–81. Disponible en:

<https://www.hematologyandoncology.net/archives/march-2017/prevention-and-management-of-thrombosis-in-myeloproliferative-neoplasms/>.

120. Falanga A., Marchetti M, Schieppati F. Prevention and Management of Thrombosis in BCR/ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Hämostaseologie [Internet]. 2021 Feb [citado 2 Abr 2022]; 41(01):048–057. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1334-3259>

121. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2022 Feb [citado 2 Abr 2022]; 8(1): 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>

122. Heit JA, Spencer, FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2016 Jan [citado 2 Abr 2022]; 41(1):3–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/26780736/>. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.

123. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, Cereda V, Tosetto L, La Farina F, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. Rejuvenation Res [Internet]. 2013 Jun [citado 9 Abr 2022]; 16(3):224–31. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/rej.2013.1409?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

124. Castellanos SHB, Ramos RCO, Martínez-Murillo C. Enfermedad tromboembólica en pacientes con linfomas. Rev Hemost Tromb [Internet]. 2010 May-Ago [citado 9 Abr 2022]; 3(2): 10-17. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=68621>

125. White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost [Internet]. 2006 Sep [citado 9 Abr 2022]; 96(3):267–73. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH06-07-0365>

126. Hernández W, Gamazon ER, Smithberger E, O'Brien TJ, Harralson AF, Tuck M, et al. Novel genetic predictors of venous thromboembolism risk in African Americans. *Blood* [Internet]. 2016 Apr [citado 9 Abr 2022]; 127(15):1923–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4832509/>.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-668525>
127. Crous- Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016 Nov [citado 9 Abr 2022]; 42(8):808-820. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27764878>. doi: 10.1055/s-0036-1592333.
128. Paulsen B, Gran OV, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Kristensen SR, Cannegieter SC, et al. Association of smoking and cancer with the risk of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer cohort. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Sep [citado 9 Abr 2022]; 11(1): 18752. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8455552/>.<https://doi.org/10.1038/s41598-021-98062-0>
129. Jaffray J, Witmer C, O'Brien SH, Diaz R, Ji L, Krava E, et al. Peripherally inserted central catheters lead to a high risk of venous thromboembolism in children. *Blood* [Internet]. 2020 Jan [citado 9 Abr 2022]; 135(3):220–226. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120623035?via%3Dihub>
<https://doi.org/10.1182/blood.2019002260>
130. Hsiao W, Krava E, Wee CP, Chau E, Jaffray J. The incidence and risk factors for venous thromboembolism in adolescent and young adult oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2021 May [citado 9 Abr 2022]; 68(5): e28957. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28957>
131. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* [Internet]. 2003 [citado 9 Abr 2022]; 107 (23, suppl 1): 1-17. Disponible en:
http://circ.ahajournals.org/content/107/23_suppl_1/1-17

132. Sakamoto J, Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. Cancer-associated venous thromboembolism in the real world—from the Command VTE registry—. *Circ J* [Internet]. 2019 Oct [citado 9 Abr 2022]; 83(11): 2271-81. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/83/11/83_CJ-19-0515/article. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0515.
133. Covut F, Ahmed R, Chawla S, Ricourte F, Samaras CJ, Anwer F, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2021 May [citado 26 Mar 2022]; 193(6): 1213-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.17505>
134. Flinterman LE, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Body height, mobility, and risk of first and recurrent venous thrombosis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Apr [citado 23 ene 20147]; 13(4): 548– 54. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12860/full>
135. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* [Internet]. 2010 Apr [citado 9 Abr 2022]; 125(Suppl 2): S1–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384810002276?via%3Dihub>
136. Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018 [citado 9 Abr 2022]; 54(8):1-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-018-0096-1>
<https://doi.org/10.1038/s41408-018-0096-1>
137. Giustozzi M, Connors J M, Ruperez Blanco AB, Szmit S, Falvo N, Cohen AT, et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Nov [citado 9 Abr 2022]; 19(11): 2751-59. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.15461>

138. Alipanahzadeh H, Ghulamreza R, Shokouhian M, Bagheri M, Maleknia M. Deep vein thrombosis: a less noticed complication in hematologic malignancies and immunologic disorders. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 Aug [citado 9 Abr 2022]; 50(2): 318–29. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-019-02005-6https://doi.org/10.1007/s11239-019-02005-6>
139. Branchford BR, Shannon LC. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 May [citado 9 Abr 2022]; 6: 142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5974100/>
140. Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and vascular inflammation in diabetes: mechanisms and potential therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med* [citado]. 2018 Jan [citado 9 Abr 2022];5:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780411/>. doi: [10.3389/fcvm.2018.00001](https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00001)
141. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2017 Mar [citado 9 Abr 2022]; 16(1):34. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0515-9>
142. Muntaner J. Diabetes y trombosis. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2014 [citado 9 Abr 2022]; 84 (supl 2): 60-3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-pdf-X1405994014430290>
143. Kaye S, Pietiläinen KH, Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Kaprio J, Yki-Järvinen H, et al. Obesity-related derangements of coagulation and fibrinolysis: a study of obesity-discordant monozygotic twin pairs. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2012 Jan [citado 9 Abr 2022]; 20(1). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2011.287/full>
144. Kulkarni K, Asyyed Z, Macdonald T, Price V, Fernandez C, Mark B. Body mass index is associated with symptomatic venous thrombotic events in pediatric oncology patients: a study from maritimes,

Canada. ISTH Academy [Internet]. 2016 [citado 9 Abr 2022]; 14 (Suppl. 1). Disponible en: [https://www.mdlinx.com/oncology/conference-](https://www.mdlinx.com/oncology/conference-abstract.cfm/57953/?nonus=0&searchstring=&coverage_day=0&page=2)

[abstract.cfm/57953/?nonus=0&searchstring=&coverage_day=0&page=2](https://www.mdlinx.com/oncology/conference-abstract.cfm/57953/?nonus=0&searchstring=&coverage_day=0&page=2)

145. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, et al. Venous thromboembolism a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* [Internet]. 2007 Mar [citado 9 Abr 2022]; 92(3): 374-80. Disponible en: <https://www.haematologica.org/article/view/4371>

146. Zaccardi F, Kunutsor S K, Seidu S, Davies M J, Khunti K. Is the lower risk of venous thromboembolism with statins related to low-density-lipoprotein reduction? A network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018 Apr [citado 14 Abr 2022]; 271: 223-31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915018301126?via%3Dihub>

147. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Ławiński J, Rysz-Górzyńska M, Rysz, J. Metabolomic Profile in Venous Thromboembolism (VTE). *Metabolites* [Internet]. 2021 Aug [citado 14 Abr 2022]; 11(8): 495. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400436/>. doi: [10.3390/metabo11080495](https://doi.org/10.3390/metabo11080495)

148. Dai X, Ding W, Li H, Xu P, Huang Z, Zhu W, Liu J. Associations of serum lipids and deep venous thrombosis risk after total knee arthroplasty in patients with primary knee osteoarthritis. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2020 Mar [citado 14 Abr 2022]; 19(1): 51-56. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734619868123?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

149. Ferroni P, Roselli M, Riondino S, Guadagni F. Predictive value of HDL cholesterol for cancer-associated venous thromboembolism during chemotherapy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2014 Dec [citado 18 Ene 2017]; 12(12).

Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12737/full>

150. Morelli VM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* [citado]. 2017 Apr [citado 14 Abr 2022]; 15(4): 695-701. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13640/full>
151. García-Raso A, Ene GS, Llamas Sillero P. Alterations of lipid profile are a risk factor for venous thromboembolism and thrombotic complications. *Eur J Lipid Sci Technol* [Internet]. 2014 May [citado 14 Abr 2022]; 116(5):514-20. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejlt.201300414/full>
152. Angchaisuksiri P. Cancer-associated thrombosis in Asia. *Thromb J* [Internet]. 2016 Oct [citado 10 Abr 2016]; 14(Suppl 1). Disponible en: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0110-4>
153. Prins MH, Lensing AW, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Apr [citado 22 Mar 2022]; 2(7): 788-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894264/>. doi: [10.1182/bloodadvances.2018017160](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017160)
154. Florin J, Stalde O, Baumgartner C, Méan M, Rodondi N, Aujesky D. Do Patients with a Family or Personal History of Venous Thromboembolism have an Increased Risk of Recurrence? *Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Dec [citado 22 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1740184>
155. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, molecular mechanisms, future management. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2020 Jan-Dec [citado 22 Mar 2022]; 26: p. 1076029620954282. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476343/> doi: [10.1177/1076029620954282](https://doi.org/10.1177/1076029620954282)

156. Sibai, H, Chen, R, Liu, X, Falcone U, Schimmer A, Schuh A, et al. Anticoagulation prophylaxis reduces venous thromboembolism rate in adult acute lymphoblastic leukaemia treated with asparaginase-based therapy. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Dec [citado 22 Mar 2022]; 191(5): 48-54. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16695>
157. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* [Internet]. 2018 May [citado 26 Mar 2022]; 165: 68-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384818302743?via%3Dihub>
158. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2018 Jun [citado 26 Mar 2022]; 141(3): 287. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969307/>. doi: [10.1002/ijgo.12455](https://doi.org/10.1002/ijgo.12455)
159. Falanga A, L Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie* [Internet]. 2012 [citado]; 32(2):115-25. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.5482/ha-1170>
160. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, Pawlyn C, Cairns D A, Hockaday A, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. *Blood* [Internet]. 2020 Aug [citado 22 Mar 2022]; 136(9):1091-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7453153/>. doi: [10.1182/blood.2020005125](https://doi.org/10.1182/blood.2020005125)
161. Sanfilippo KM, Wang T-F, Luo S, Thomas TS, Carson K R, Keller J W, .et al. Predictive ability of the Khorana score for venous thromboembolism (VTE) in multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [citado 22 Mar 2022]; 36(15_suppl):e18733. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e18733

162. Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana risk score. *Med Oncol* [Internet]. 2018 [citado 26 Mar 2022]; 35(1):1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717131/>. doi: [10.1007/s12032-017-1065-4](https://doi.org/10.1007/s12032-017-1065-4)
163. Mirza AS, Yun S, Al Ali N, et al. Validation of the Khorana score in acute myeloid leukemia patients: a single-institution experience. *Thromb J* [Internet]. 2019 [citado 26 Mar 2022]; 17(1):1–6. Disponible en: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-019-0202-z>
164. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, Ghirardi A, Barosi G, Barbui T. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* [Internet]. 2019 Jun [citado 26 Mar 2022]; 3(11):1729–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560342/>
165. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in Polycythemia Vera. *Ann Hematol* [Internet]. 2019 May [citado 2 Mar 2022]; 98(5):1071–82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469649/>
166. Cushman M, Wang W, Parikh R, Lutsey PL, Beckman JD, Folsom AR. Hematocrit and Incidence of Venous Thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Mar [citado 2 Mar 2022]; 4(3): 422–28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086464/>. doi: [10.1002/rth2.12325](https://doi.org/10.1002/rth2.12325)
167. Hung SH, Lin HC, Chung SD. Association between venous thromboembolism and iron-deficiency anemia: a population-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2015 Jun [citado 5 Mar 2022]; 26(4):368–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000249>
168. Gill D, Brewer CF, Monori G, Trégouët DA, Franceschini N, Giambartolomei C, et al. Effects of genetically determined iron status on risk of venous thromboembolism and carotid atherosclerotic disease: A Mendelian randomization study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Aug [citado 5 Mar 2022];

8(15):e012994. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6761644/>.

doi: [10.1161/JAHA.119.012994](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012994)

169. Ellingsen TS, Lappegård J, Ueland T, Aukrust P, Brækkan SK, Hansen JB. Plasma hepcidin is associated with future risk of venous thromboembolism. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Jun [citado 8 Mar 2022]; 2(11):1191–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998931/>.

doi: [10.1182/bloodadvances.2018018465](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018018465)

170. Alam AU, Karkhaneh M, Sun HL, Wu C. Survival patterns among venous thromboembolism patients with hematologic malignancies in Alberta, Canada from 2003 to 2015. *Thromb Res* [Internet]. 2021 Mar [citado 8 Mar 2022]; 199: 59-66. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820306770?via%3Dihub>

171. Okello CD, Mulumba Y, Omoding A, Ddungu H, Orem J. Survival of patients with cancer associated thrombosis at the Uganda Cancer Institute. *Ecancermedicalsecience* [Internet]. 2021 Mar [citado 8 Mar 2022]; 15:1212. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/33912237/>. doi: 10.3332/ecancer.2021.1212.

172. Prestidge T, Lee S, Harper P, Young L, Ockelford P. Survival in patients with malignancy and venous thromboembolism by tumour subtype and thrombus location. *Intern Med J* [Internet]. 2012 Mar [citado 15 Mar 2022]; 42(1):71–4. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2010.02401.x)

[5994.2010.02401.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2010.02401.x)

173. Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: an update. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2019 Jun [citado 15 Mar 2022]; 45(4): 321-25. Disponible en: [https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1688494)

[1688494](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1688494)

174. Martínez R, Carrizo C, Cuadro R, Díaz L, Mérola V, Pizzarossa A, et al. Adhesión insuficiente a la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en Hospitales Uruguayos. Un grave problema en salud. *Rev Urug Med Int* [Internet]. 2020 [citado 18 Mar 2022]; 5(3): 4-13. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972020000300004.
<https://doi.org/10.26445/05.03.1>
175. Madero Guerrón JO, Iturralde Panchi JR, Luzuriaga Larriva AP. Conocimientos, actitudes y prácticas de las medidas de tromboprofilaxis por parte del personal de salud que trabaja en el Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” durante el año 2017 [tesis de maestría]. Quito: UCE; 2017 [citado 18 Mar 2022]. Disponible en: www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16124/1/T-UCE-0006-CME-020P.pdf
176. Kiflie AM, Mersha AT, Workie MM, Admass BA, Ferede YA, Bizuneh YB. Assessment of knowledge, attitude, practice and associated factors of venous thromboembolism prophylaxis among health professionals. A cross sectional study. *Int J Surg Open* [Internet]. 2022 Feb [citado 18 Mar 2022]; 39: 100436. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405857221001273>.
<https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.100436>
177. Cruz A, Aragón D, Castro G, Liceaga, G, Martín A, Alcantar E, et al. Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados de medicina interna. *Gac Med Mex* [Internet]. 2013 [citado 18 Mar 2022]; 149(1):254-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2013/gm133c.pdf>
178. Martínez MA, León OI, Adrián JA. Enfermedad tromboembólica venosa: factores de riesgo y profilaxis en pacientes hospitalizados. *Med Interna* [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2022]; 36(1): 46-55. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1103078#fulltext_urls_biblio-1103078

179. Nwogoh B, Okoye HC, Korubo K I, Madu A J. Perception and practice of thromboprophylaxis in patients with hematological malignancies among hemato-oncology practitioners in Nigeria. ATP [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2022]; 9(1): 32-6. Disponible en: <https://www.atpjournal.org/article.asp?issn=2251-0060;year=2018;volume=9;issue=1;spage=32;epage=36;aualast=Nwogoh>
180. Brea EJ, Tiu BC, Connors JM. A comprehensive review of DOACs for cancer associated VTE prophylaxis or treatment. Postgrad Med [Internet]. 2021 Aug [citado 20 Mar 2022]; 133(1): 71-79. Disponible en: doi: [10.1080/00325481.2021.1955542](https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1955542)
181. Ordóñez JE, Palacios AU. Análisis costo-efectividad de Apixaban versus Enoxaparina en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla en Colombia. Rev Colomb Ortop Traumatol [Internet]. 2016 Dec [citado 22 Mar 2022]; 30(4):133–40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-ortopedia-traumatologia-380-articulo-analisis-costo-efectividad-apixaban-versus-enoxaparina-S0120884516301237>
182. Martínez J I A, Jiménez B L, Barrera L R, Ruiz M E, Pérez N M, del Moral J V, et al. Profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía general en España. Análisis de una encuesta nacional. Cir Esp [Internet]. 2020 [citado 22 Mar 2022]; 98(9): 516-24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-profilaxis-del-tromboembolismo-venoso-cirugia-S0009739X20301573>
183. Moscoso JD, Otañez CP. Análisis de la Tromboprofilaxis en la prevención de Tromboembolismo Venoso en pacientes hospitalizados, en dos hospitales de la ciudad de Quito [tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2019 [citado 22 Mar 2022]. Disponible en: repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/17193/AN%c3%81LISIS%20DE%20LA%20TROMBOPROFILAXIS%20EN%20LA%20PREVENCION%20DE%20TROMBOEMBOLISMO%20VENOSO%20EN%20PACIENTES%20HOSPITALI.pdf?sequence=1&isAllowed=y

184. Rivas Luque M, Fernández Fernández A, Caparrós Miranda IS, Campos Garrigues A, Rosell Mas AI, Queipo de Llano Temboury MP, et al. Eventos tromboembólicos en pacientes con leucemia aguda. En: XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 6-8 de noviembre de 2014 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. [citado 15 Dic 2018] Disponible en: <http://2014.sehseth.com/publicaciones/ponencias-ycomunicacionesseth/files/assets/common/downloads/publication.pdf>.
185. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* [Internet]. 2012 Jun [citado 22 Mar 2022]; 271(6): 608-18. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02473.x/full>
186. Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, Infection and Venous Thromboembolism. *Cir Res* [Internet]. 2021 Jun [citado 22 Mar 2022]; 128(12): 2017-36. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318225?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
187. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Is infection an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based, case-control study. *Am J Med* [Internet]. 2018 Mar [citado 25 Mar 2022]; 131(3): 307-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817009/>. doi: [10.1016/j.amjmed.2017.09.015](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.015)
188. Hamulyák EN, Daams JG, Leebeek FW, Biemond BJ, Te Boekhorst PA, Middeldorp S. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Advances* [Internet]. 2021 Jan [citado 25 Mar 2022]; 5(1): 113-21. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/1/113/474821/A-systematic-review-of-antithrombotic-treatment-of>

189. Nachman D, Pollack A, Herzog E. Epidemiology, Pathophysiology and predisposing factors of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: Pulmonary Embolism. Springer, Cham; 2022: 11-21. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-87090-4_2. https://doi.org/10.1007/978-3-030-87090-4_2
190. Suri V, Vinod N, Yadav M, Ahluwalia J, Kumar N, Malhotra P, et al. Clinical profile of patients with proximal deep venous thrombosis patients-a prospective observational study from a tertiary care hospital in North India. J Tromb Haemost [Internet]. 2016 [citado 26 Mar 2022]; 14:75. Disponible en: <https://insights.ovid.com/thrombosis-haemostasis/jthrh/2016/05/001/clinicalprofile-patients-proximal-deep-venous/186/00149457>
191. Stewart L K, Kline J A. Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute deep vein thrombosis. Blood Adv [Internet]. 2020 Jun [citado 28 Mar 2022]; 4(1): 127-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6960475/>
192. Saito M, Wages N A, Schiff D. Incidence, risk factors and management of venous thromboembolism in patients with primary CNS lymphoma. J NeuroOncol [Internet]. 2021 [citado 28 Mar 2022]; 154(1): 41–7. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-021-03791-x>
193. Ramírez Vargas R. Dislipidemia y obesidad como factores de riesgo en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional del Cusco 2018 [tesis]. Cusco-Perú: Universidad Andina del Cusco; 2020. Disponible en: https://repositorio.uandina.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12557/3936/Renan_Tesis_doctor_2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y
194. Prandoni P, Campello E. Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Risk Factors and Prevention. En: Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021.

195. Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer therapy – associated thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2021 [citado 30 Mar 2022]; 41: 1291-1305. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314378>
196. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Dec [citado 30 Mar 2022]; 30(35):4416–26. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.42.4358?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
197. Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Risk of venous and arterial thromboembolic events in cancer patients treated with gemcitabine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Sep [citado 30 Mar 2022]; 76(3):338–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769662/>. doi: [10.1111/bcp.12203](https://doi.org/10.1111/bcp.12203)
198. Basso U, Roma A, Brunello A, Falci C, Fiduccia P, Banzato A, et al. Bi-weekly liposomal doxorubicin for advanced breast cancer in elderly women (≥ 70 years). *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2013 Oct [citado 30 Mar 2022]; 4(4):340–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879406813000763?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.07.004>
199. Johannesdottir SA, Horvath-Puh OE, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jrgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 May [citado 30 Mar 2022]; 173(9):743–52. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/10.1001/jamainternmed.2013.122>
200. Ye F, Stalvey C, Khuddus MA, Winchester DE, Toklu HZ, Mazza JJ, et al. A systematic review of mobility/immobility in thromboembolism risk assessment models for hospitalized patients. *J Thromb*

- Thrombolysis [Internet]. 2017 Jul [citado 30 Mar 2022]; 44(1): 94-103. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-017-1501-5>
201. Xiong W. Current status of treatment of cancer – associated venous thromboembolism. *Thrombosis Journal* [Internet]. 2021 Mar [citado 30 Mar 2022]; 19(1): 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00274-x>
202. Kenmotsu H, Notsu A, Mori K, Omori S, Tsushima T, Satake Y, et al. Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study. *Cancer Med* [Internet]. 2021 Feb [citado 9 Abr 2022]; 10(3): 895-904. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/33421344/>. doi: [10.1002/cam4.3670](https://doi.org/10.1002/cam4.3670)
203. Bravo-Grau S, Cruz JP. Diagnostic accuracy studies: Tools for its Interpretation. *Rev Chil Radiol* [Internet]. 2015 [citado 9 Abr 2022]; 21(4):158-64. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082015000400007
204. Gerotziafas GT, Mahé I, Lefkou E, AboElnazar E, Abdel-Razeq H, Taher A, et al. Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul [citado 9 Abr 2022]; 191(Suppl1): S50-S57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820303972?via%3Dihub>
205. Steyerberg EW. Validation in prediction research: the waste by data splitting. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018 Nov [citado 9 Abr 2022]; 103:131-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435618304852>
206. Fernández-Felix BM, García-Esquinas E, Muriel A, Royuela A, Zamora J. Bootstrap internal validation command for predictive logistic regression models. *The Stata Journal* [Internet]. 2021 [citado 12 Abr 2022]; 21(2): 498-509. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1536867X211025836>

207. Shipe M E, Deppen S A, Farjah F, Grogan E L. Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. *J Thoracic Dis* [Internet]. 2019 Mar [citado 12 Abr 2022]; 11(Suppl 4): S574. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6465431/>. DOI: [10.21037/jtd.2019.01.25](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.25)
208. Guglielmelli P, Carobbio A, Rumi E, De Stefano V, Mannelli L, Mannelli F, et al. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 [citado 12 Abr 2022]; 10(2): 21. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-0289-2#citeas>.
209. Sanfilippo KM. Venous thromboembolism and risk stratification in hematological malignancies. *Thrombosis Research* [Internet]. 2022 [citado 12 Abr 2022]; 213 (suppl 1): S16-S21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres>.
210. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LA, Zhang M, Qiu M, Nourabadi S, et al. External validation of a venous thromboembolic risk score for cancer outpatients with solid tumors: the COMPASSCAT venous thromboembolism risk assessment model. *Oncologist* [Internet]. 2020 Jul [citado 15 Abr 2022]; 25(7):e1083-e 90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356707/>
211. Fuente-Alba CS, Villagra MM. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. *Rev Argentina Radiol* [Internet]. 2017 Jul-Sep [citado 18 Abr 2022]; 81(3): 204-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-radiologia-383-articulo-likelihood-ratio-razon-verosimilitud-definicion-S0048761916301910>
212. Chen XL, Pan L, Wang Y. Validity of Padua risk assessment scale for assessing the risk of deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* [Internet]. 2018 Jul [citado 18 Abr 2022]; 57(7):514-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996271/>.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.07.009>

213. Vallejo-Ortega MT, Sánchez-Pedraza R, Feliciano-Alfonso JE, García-Pérez MJ, Gutiérrez-Sepúlveda MP, Merchán-Chaverra RA. Manual Metodológico para la elaboración de protocolos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2016.
214. Carrión-Camacho MR., Martínez-Brocca MA, Paneque- Sánchez-Toscano I, Valencia-Martín R, Palomino-García A, Muñoz- Durán C, et al. Manual para la elaboración de documentos basados en la evidencia. Herramientas derivadas del conocimiento científico. Rev Calid Asist [Internet]. 2013 Jul-Ago [citado 18 Abr 2022]; 28(4): 254-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-calidad-asistencial-256-articulo-manual-elaboracion-documentos-basados-evidencia--S1134282X12001297>
215. Iglesias ME. Metodología de la investigación científica: diseño y elaboración de protocolos y proyectos. Noveduc; 2021. p. 9. Disponible en: <https://www.noveduc.com//metodologia-de-la-investigacion-cientifica/1071/9789875384194>
216. Sánchez Ancha Y, González Mesa FJ, Molina Mérida O, García M. Guía para la elaboración de protocolos. Biblioteca Las Casas [Internet]. 2011 [citado 18 Abr 2022]; 7(1). Disponible en <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0565.php>
217. Escobar-Pérez J, Cuervo-Martínez Á. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. Avances en medición [Internet]. 2008 [citado 20 Abr 2022]; 6(1): 27-36. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/302438451_Validez_de_contenido_y_juicio_de_expertos_Una_aproximacion_a_su_utilizacion
218. Vanerio G. Síncope 2018 ¿qué hay de nuevo en las guías europeas? Rev Urug Cardiol [Internet]. 2018 [citado 20 Abr 2022]; 33:295-302. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v33n3/1688-0420-ruc-33-03-108.pdf>.Doi: 10.29277/cardio.33.3.9
219. Orsini S, Zaninetti C, Abdul-Kadir R, Obeng-Tuudah D, Heller P, Glembotsky AC, et al. Antithrombotic prophylaxis for surgery-associated venous thromboembolism risk in patients with inherited platelet

disorders. The SPATA-DVT Study. *Haematologica* [Internet]. 2019 Jul [citado 22 Abr 2022]; 105(7):1948-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327644/pdf/1051948.pdf>

220. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KE, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado 22 Abr 2022]; 380(14):1305-15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1816150>

221. Méndez, N., Norambuena, C., Silva, S., & López, V. (2021). Anticoagulantes orales de acción directa versus heparina de bajo peso molecular para tromboprofilaxis primaria en pacientes con cáncer. *Medwave* [Internet]. 2021 [citado 22 Abr 2022]; 21(04): e8178 Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/8178.act>

doi: 10.5867/medwave.2021.04.817

222. Capote J C A, Mesa C J H, Cepero H E H. Utilidad de las guías, protocolos y algoritmos en la práctica clínica. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2019 Ene-Mar [citado 23 Abr 2022]; 58(1): 1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232019000100005

223. Takara NC, Ferreira NC, Murakami BM, Lopes CT. Development and validation of an informative manual on venous thromboembolism for the lay population. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2020 [citado 23 Abr 2022]; 18:eAO5425. Disponible en: <https://journal.einstein.br/article/development-and-validation-of-an-informative-manual-on-venous-thromboembolism-for-the-lay-population/>.

http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5425

224. Samama MM, Dahl O E, Mismetti P, Quinlan D J, Rosencher N, Cornelis M, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* [Internet]. 2006 Jan [citado 23 Abr 2022]; 91(1): 64-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434372/>.

225. Rodríguez Calero MA, Barceló Llodrá E, Blanco Mavillard I, Pérez Axartell MA. Efectividad de un protocolo basado en la evidencia para el control de la hiperglucemia por estrés en cuidados intensivos.

Enfermería Intensiva [Internet]. 2019 Ene-Mar [citado 25 Abr 2022]; 30(1):4-12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-intensiva-142-articulo-efectividad-un-protocolo-basado-evidencia-S1130239918300531>. DOI: [10.1016/j.enfi.2018.01.004](https://doi.org/10.1016/j.enfi.2018.01.004)

226. Chahal R, Alexander M, Yee K, Jun C M K, Dagher J G, Ismail H, et al. Impact of a risk-stratified thromboprophylaxis protocol on the incidence of postoperative venous thromboembolism and bleeding. *Anaesthesia* [Internet]. 2020 [citado 25 Abr 2022]; 75(8):1028-38. Disponible en: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.15077>

227. Figueroa R, Alfonso A, López-Picazo J, Gil-Bazo I, García-Mouriz A, Hermida J, et al. Insights into venous thromboembolism prevention in hospitalized cancer patients: Lessons from a prospective study. *PLOS One* [Internet]. 2018 Aug [citado 25 Abr 2022]; 13(8): e0200220. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071981/>. doi: [10.1371/journal.pone.0200220](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200220)

228. Figueroa R, Alfonso A, Marcos M, López-Picazo J M, García-Mouriz A, Gil-Bazo I, et al. Differences in venous thromboembolism prevention and outcome between hospitalized patients with solid and hematologic malignancies. *TH Open* [Internet]. 2019 Apr [citado 25 Abr 2022]; 3(02):e153-e156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598087/>. doi: [10.1055/s-0039-1692203](https://doi.org/10.1055/s-0039-1692203)

229. Marchetti M, Falanga A. Hemostatic biomarkers in occult cancer and cancer risk prediction. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul [citado 25 Abr 2022]; 191(Suppl 1): S37-S42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820303959>.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30395-9](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30395-9)

230. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, et al. THROMBOTECT—a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and

adolescents. *Haematologica* [Internet]. 2019 Apr [citado 25 Abr 2022]; 104(4):756- 65. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442986/>. doi: [10.3324/haematol.2018.194175](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194175)

Anexo 1.

Encuesta a Hematólogos

Objetivo: Conocer como realizan los especialistas de hematología en la práctica clínica, la evaluación de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa y el tratamiento anticoagulante profiláctico en los pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas.

Estimado Colega:

Se solicita su cooperación en la investigación que se lleva a cabo con el propósito de conocer cómo usted realiza la evaluación de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el tratamiento anticoagulante profiláctico en la práctica clínica en los pacientes hospitalizados con hemopatías malignas. Por ello se requiere que responda las siguientes preguntas con estas enfermedades; sus criterios y sugerencias resultan de gran valor y tendrán un carácter confidencial.

1. Considera necesaria la evaluación del riesgo de ETV para establecer un algoritmo diagnóstico y terapéutico de tromboprofilaxis en las hemopatías malignas.

Si---- Según el caso clínico ----- No----

2. ¿Evalúa los diferentes factores de riesgo de ETV durante el interrogatorio, examen físico y complementarios que realiza a sus pacientes con hemopatías malignas al ingreso?

Si---- No----

- a. ¿Le concede una mayor importancia a alguno de ellos?

Si---- No----

3. ¿A través de qué vías le ha llegado la información para realizar esta evaluación? Marque con una X todas las que desee.

- a. -----Formación de pregrado
- b. -----Durante su formación como especialista.
- c. -----Auto preparación
- d. ___ Cursos u otra modalidad del posgrado
- e. -----otras.

Especifique: -----

4. De los factores de riesgo de ETV que se citan a continuación marque con una cruz los que considere importantes para la estratificación del riesgo.

- a. ___ Diabetes mellitus
- b. ___ Hábito de Fumar
- c. ___ Actividad tumoral
- d. ___ Hipercolesterolemia
- e. ___ Uso de catéter venoso central (CVC)
- f. ___ Sepsis
- g. ___ Politransfusión
- h. ___ APP y APF de trombosis
- i. ___ Anemia
- j. ___ Trombocitosis
- k. ___ Leucocitosis
- l. ___ Poliglobulia
- m. ___ Medicamentos trombogénicos
- n. ___ Edad mayor 60 años
- o. ___ Sexo femenino

p. Movilidad reducida

5. ¿Cuál score de trombosis en pacientes con cáncer Ud. utiliza en su práctica clínica? Marque con una X todos los que utilice.

- a. Khorana
- b. Vienna CAT
- c. PROTECHT
- d. IPSET
- e. IMWG/ NCCN
- f. SAVED
- g. IMPEDE
- h. COMPASS-CAT
- i. ThroLy
- j. Otros

Especifique:

6. ¿Qué guías para tromboprofilaxis en pacientes oncológicos usted utiliza en su práctica clínica diaria? Marque con una X.

- a. ASCO
- b. NCCN
- c. ESMO
- d. ASH
- e. ITAC
- f. SEOM
- g. Otros

Especifique: -----

7. ¿Qué anticoagulantes utiliza en la profilaxis primaria de ETV en pacientes con hemopatías malignas? Marque con una X todos los que utilice.

- a. ___ Anticoagulantes orales
- b. ___ Heparinas de bajo peso molecular.
- c. ___ Heparinas sódica o cálcica.
- d. ___ Nuevos anticoagulantes orales.
- e. ___ Otros

Especifique: -----

8. ¿Se siente satisfecho con la evaluación de riesgo de ETV que Ud. realiza? Si su respuesta es negativa fundamente la misma.

Si ___ No ___

9. ¿Cree importante realizar una clasificación de las hemopatías malignas según riesgo de ETV para una mejor prevención de esta temida complicación? Si---- No----

10. ¿Considera Ud. otros parámetros importantes para la evaluación del riesgo de ETV? Explique.

11. ¿Se siente satisfecho con el tratamiento profiláctico de la ETV en hemopatías malignas que Ud. realiza? Si su respuesta es negativa fundamente la misma.

Sí ____ No ____

12. ¿Considera necesario un protocolo de tromboprofilaxis para la prevención de la ETV en hemopatías malignas?

Si---- No----

13. Considera Ud. ¿Algunas sugerencias importantes que garanticen una terapéutica profiláctica más eficiente de la ETV en hemopatías malignas? Explique.

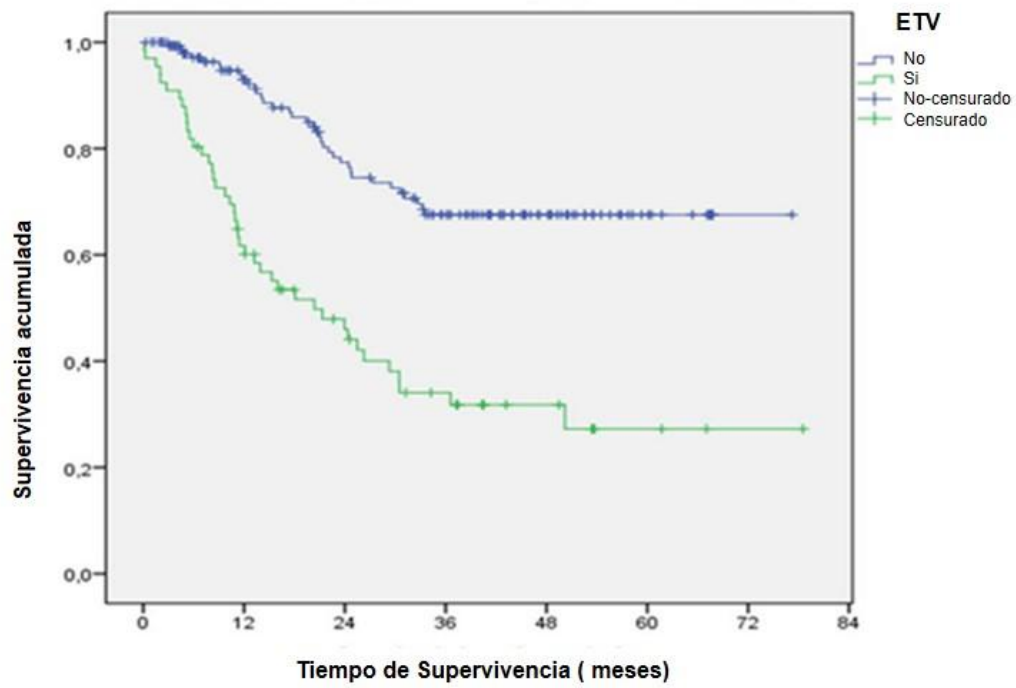
Anexo 2. Tablas y figuras de los capítulos 2 y 3

Tabla 1. Factores asociados a la aparición de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas. diciembre 2010-junio 2016

Factores	Enfermedad tromboembólica venosa				Total		X ²	p
	Sí		No		Nº	%		
	Nº	%	Nº	%				
Sexo femenino								
Si	29	33,33	58	66,67	87	39,19	0,889	0,346
No	37	27,41	98	72,59	135	60,81		
Color de la piel no blanco								
Si	12	29,27	29	70,73	41	18,47	0,005	0,943
No	54	29,83	127	70,17	181	81,53		
Edad mayor de 60 años								
Si	29	26,61	80	73,39	109	49,10	1,001	0,317
No	37	32,74	76	67,26	113	50,90		
Hábito de fumar								
Si	18	32,14	38	67,86	56	25,23	0,209	0,648
No	48	28,92	118	71,08	166	74,77		
Actividad Tumoral								
Si	52	49,52	53	50,48	105	47,30	37,365	0,000
No	14	11,97	103	88,03	117	52,70		
Inmovilidad								
Si	25	62,50	15	37,50	40	18,02	25,081	0,000
No	41	22,53	141	77,47	182	81,98		
Catéter venoso central								
Si	19	41,30	27	58,70	46	20,72	3,721	0,054
No	47	26,70	129	73,30	176	79,28		
Sepsis								
Si	39	38,61	62	61,39	101	45,50	7,001	0,008
No	27	22,31	94	77,69	121	54,50		
Diabetes Mellitus								
Si	13	61,90	8	38,10	21	9,46	11,493	0,001
No	53	26,37	148	73,63	201	90,54		
Hipercolesterolemia								
Si	18	64,29	10	35,71	28	12,61	18,314	0,000
No	48	24,74	146	75,26	194	87,39		
Obesidad								
Si	17	47,22	19	52,78	36	16,22	6,293	0,012
No	49	26,34	137	73,66	186	83,78		

Trombosis previa								
Si	4	100,00	0	00,00	4	1,80	9,628	0,002
No	62	28,44	156	71,56	218	98,20		
Uso de medicamentos trombogénicos								
Si	48	24,74	146	75,26	194	87,39	18,314	0,000
No	18	64,29	10	35,71	28	12,61		
Leucocitosis								
Si	15	34,09	29	65,91	44	19,82	0,500	0,480
No	51	28,65	127	71,35	178	80,18		
Trombocitosis								
Si	5	38,46	8	61,54	13	5,86	0,504	0,478
No	61	29,19	148	70,81	209	94,14		
Poliglobulia								
Si	4	66,67	2	33,33	6	2,70	4,027	0,050
No	62	28,70	154	71,30	216	97,30		
Anemia								
Si	62	28,97	152	71,03	214	96,40	1,632	0,201
No	4	50,00	4	50,00	8	3,60		
Politransfusión								
Si	31	30,70	70	69,30	101	45,50	0,082	0,774
No	35	28,93	86	71,07	121	54,50		

Fuente: Historia clínica



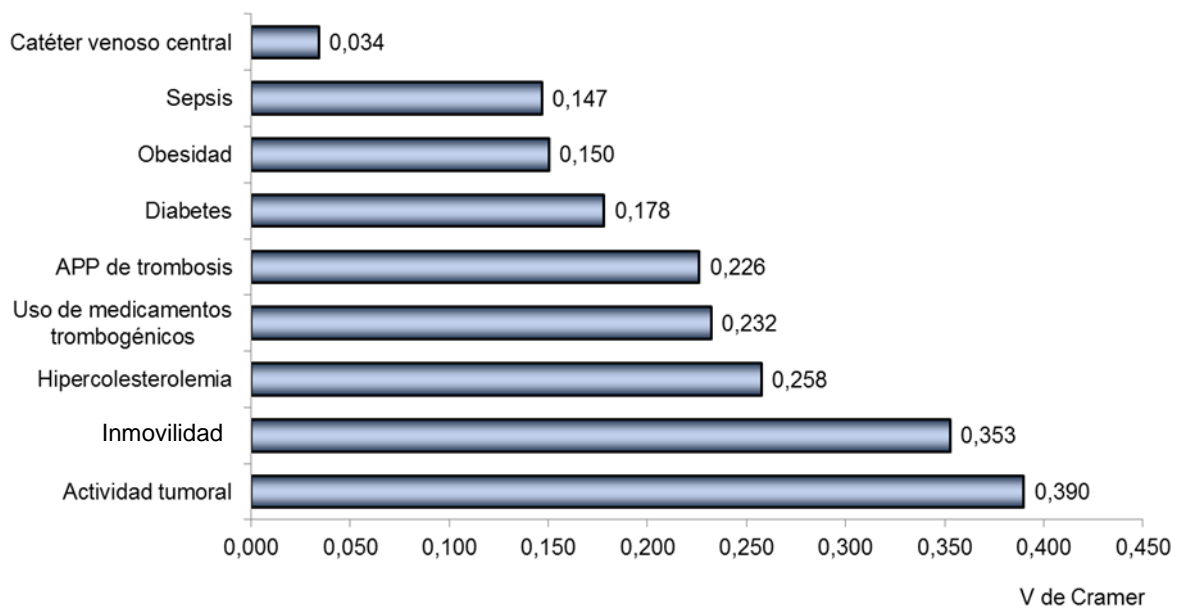
Categoría (n)	Nº de eventos	12 meses		24 meses		36 meses	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
No (156)	36	9	93.0	27	75.5	36	67.5
Si (66)	42	26	60.1	35	44.1	41	31.8

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con hemopatías malignas según la ocurrencia de ETV

Tabla 2. Factores asociados a la aparición de ETV en pacientes con hemopatías malignas. diciembre 2010- junio 2018

Factores	Enfermedad tromboembólica venosa				Total		X ²	p
	Sí		No		Nº	%		
	Nº	%	Nº	%				
Actividad Tumoral								
Sí	79	49,07	82	50,93	161	56,49	43,318	0,000
No	15	12,10	109	87,90	124	43,51		
Inmovilidad								
Sí	34	69,39	15	30,61	49	17,19	35,480	0,000
No	60	25,42	176	74,58	236	82,81		
Catéter venoso central								
Sí	22	36,07	39	63,93	61	21,40	0,334	0,563
No	72	32,14	152	67,86	224	78,60		
Sepsis								
Sí	56	40,00	84	60,00	140	49,12	6,131	0,013
No	38	26,21	107	73,79	145	50,88		
Diabetes Mellitus								
Sí	15	60,00	10	40,00	25	8,77	9,050	0,003
No	79	30,38	181	69,62	260	91,23		
Hipercolesterolemia								
Sí	20	68,97	9	31,03	29	10,18	18,912	0,000
No	74	28,91	182	71,09	256	89,82		
Obesidad								
Si	21	50,00	21	50,00	42	14,74	6,454	0,011
No	73	30,04	170	69,96	243	85,26		
Trombosis previa								
Si	7	100,00	0	0,00	7	2,46	14,582	0,000
No	87	31,29	191	68,71	278	97,54		
Uso de medicamentos Trombogénicos								
Si	24	60,00	16	40,00	40	14,04	15,366	0,000
No	70	28,57	175	71,43	245	85,96		

Fuente: Historia Clínica



Fuente: Tabla 2

Figura 2. Factores según nivel de asociación con la ocurrencia de ETV

Tabla 3. Factores predictores de ETV según análisis de regresión logística

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

Fuente: Historia Clínica

a - Intervalo de confianza

$\chi^2 = 3,053$

p=0,692 (Test de Hosmer y Lemeshow)

Tabla 4. Clasificación de los pacientes según pronóstico y ocurrencia de ETV en el modelo predictivo de ETV

Factores	Observado				Total	
	Sí		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Pronosticado						
Sí	61	64,89	21	10,99	82	28,77
No	33	35,11	170	89,01	203	71,23
Total	94	100,00	191	100,00	285	100,00

Fuente: Historia Clínica

Porcentaje global de clasificación correcta = 81,10%

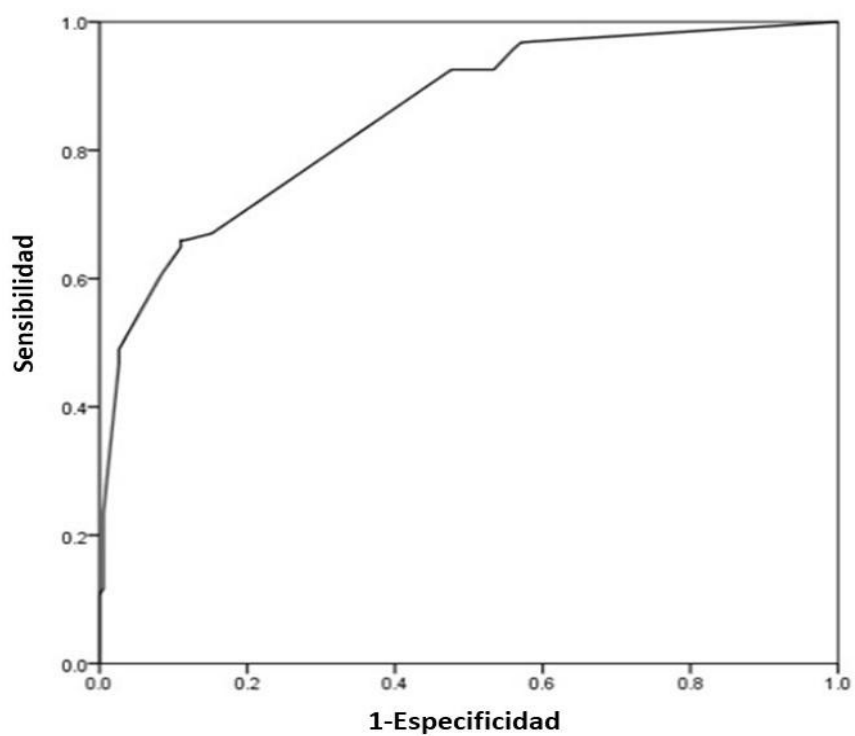


Figura 3. Curva ROC correspondiente al modelo predictivo por regresión logística

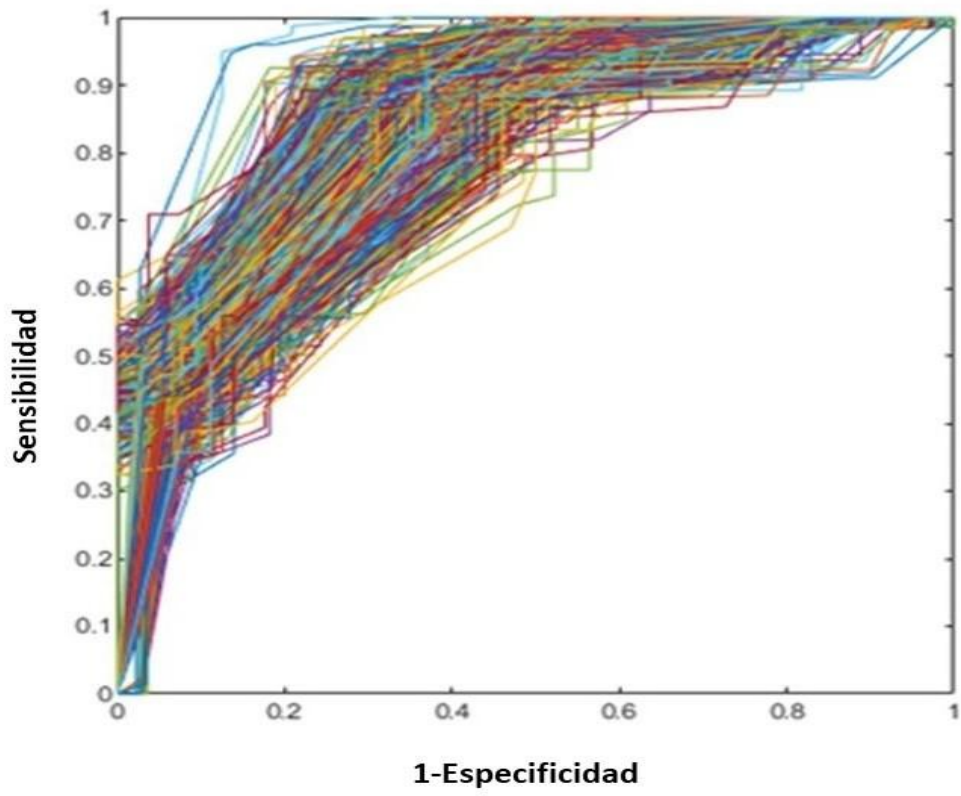


Figura 4. Curva ROC correspondiente a la validación interna por bootstrap del modelo predictivo de ETV

Tabla 5. Distribución de los pacientes en el modelo de regresión y validación externa según tipo de hemopatía maligna y ocurrencia de ETV

Tipo de Hemopatía Maligna	Modelo predictivo de ETV (n=285)		Validación Externa (n=211)		Total Población de estudio (n=496)		X ²	p
	ETV		ETV		ETV			
	Si	No	Si	No	Si	No		
LLA (41)	8(2.8%)	20(7.0%)	5(2.4%)	8(3.8%)	13(2.6%)	28(5.6%)	0,99	0,527
LMA (96)	20(7.0%)	38(13.3%)	13(6.2%)	24(11.4%)	33(6.8%)	62(12.5%)	0,025	0,811
LLC (38)	10(3.6%)	11(3.9%)	2(0.9%)	15(7.1%)	12(2.4%)	26(5.2%)	0,384	0,018
MM (75)	13(4.6%)	32(11.2%)	12(5.7%)	18(8.5%)	25(5.0%)	50(10.0%)	0,115	0,317
LNH (132)	19(6.6%)	40(14.0%)	11(5.2%)	62(29.4%)	30(6.0%)	102(20.6%)	0,203	0,020
LH (23)	2(0.7%)	14(4.9%)	1(0.5%)	6(2.8%)	3(0.6%)	20(4.0%)	0,024	0,907
NMP (70)	16(5.6%)	26(9.1%)	13(6.2%)	15(7.1%)	29(5.8%)	41(8.3%)	0,083	0,488
SMD (20)	5(1.7%)	10(3.6%)	1(0.5%)	4(1.9%)	6(1.2%)	14(2.8%)	0,126	0,573
Histiocitosis Langerhans (1)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.2%)	0		
HPN (1)	0	0	1(0.5%)	0	1(0.2%)	0		
Total	94 (32.98%)	191 (67.02%)	59 (27.96%)	152 (72.04%)	153 (30.85%)	343 (69.15%)		

Leyenda: enfermedad tromboembólica venosa (ETV), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Hodgkin (LH), neoplasias mieloproliferativas (NMP), síndrome mielodisplásico (SMD), histiocitosis de células de Langerhans (HCL), hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Fuente: Historia Clínica

Tabla 6. Clasificación de los pacientes según pronóstico y ocurrencia de ETV en la validación externa del modelo predictivo de ETV

Factores	Observado				Total	
	Sí		No		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Pronosticado						
Sí	44	74,58	21	13,82	65	30,81
No	15	25,42	131	86,18	146	69,19
Total	59	100,00	152	100,00	211	100,00

Fuente: Historia Clínica

Porcentaje global de clasificación correcta = 82,90%

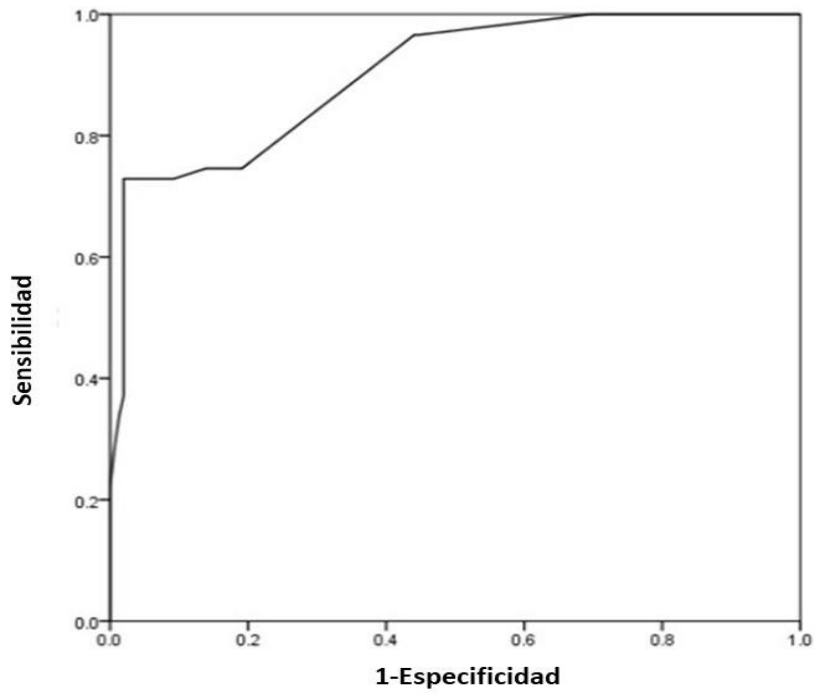


Figura 5. Curva ROC correspondiente a la validación externa del modelo predictivo de ETV

Tabla 7. Puntajes de los predictores de ETV en pacientes con hemopatías malignas

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

Índice predictivo según riesgo de ETV:

Alto riesgo: Índice \geq 4 puntos

Bajo riesgo: Índice $<$ 4 puntos

Fuente: Historias clínicas

Tabla 8. Evaluación del Índice Predictivo de ETV según indicadores básicos de desempeño

Escala predictiva	Evento trombótico observado		
	Sí	No	Total
Alto riesgo	56	15	71
Bajo riesgo	38	176	214
Total	94	191	285

Indicadores	Valor	Intervalo de Confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	59,57	49,12	70,03
Especificidad (%)	92,15	88,07	96,22
Índice de validez (%)	81,4	76,71	86,1
Valor predictivo positivo (%)	78,87	68,67	89,07
Valor predictivo negativo(%)	82,24	76,89	87,6
Índice de Youden	0,52	0,41	0,62
Razón de verosimilitud +	7,59	4,54	12,68
Razón de verosimilitud -	0,44	0,34	0,56

Fuente: Historias Clínicas

Anexo 3. Protocolo para la prevención primaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro

Título: Protocolo para la prevención primaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

Fecha de elaboración: 20 enero del 2021

Fecha de revisión: 14 mayo del 2021

Fecha de evaluación: 20 mayo del 2022

Autor:

Dra. Agnerys López Sacerio

Especialista de I Grado en Hematología y Medicina General Integral, Profesor Asistente e Investigador Agregado. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”.

Revisores:

Comité de Ética y Consejo Científico Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro.

Conflictos de intereses:

La autora y los revisores declaran no tener conflictos de interés en la elaboración y revisión de este protocolo

Servicios participantes en la confección:

Hematología

Servicios a los que va dirigido:

Hematología, Medicina Interna, Cirugía, Farmacia, Laboratorio Clínico, Anatomía Patológica, Imagenología.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una frecuente complicación en las hemopatías malignas (HM) con un significativo impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, e incidencia similar a la observada en los tumores sólidos de alto riesgo trombótico.¹ La ETV incluye en su espectro clínico tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP), el cual puede ser frecuentemente una complicación de la TVP. En el 2019, 1558 pacientes con HM fallecieron en Cuba y la incidencia de TEV en este grupo de pacientes según reportes internacionales puede ascender hasta un 30%.^{2, 3} En el Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro 320 pacientes hospitalizados fallecieron por ETV durante el 2020.

La ETV es la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer, presenta un 12% de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas, más de un 21% de riesgo anual de recurrencia incluso con tratamiento, requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo e interfiere con el régimen de quimioterapia planificado lo que ensombrecen el pronóstico de los pacientes con HM. Además, se asocia con riesgo de complicaciones tardías como son la hipertensión pulmonar y el síndrome post trombótico e incrementa los costos sanitarios con un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes.^{3,4}

Varios factores de riesgo han sido descritos: relacionados con el paciente (edad avanzada, color de la piel no blanco, hábito de fumar, inmovilización, antecedentes de trombosis, comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, infecciones), la enfermedad (factores procoagulantes, proinflamatorios y angiogénicos liberados por las células neoplásicas sanguíneas, actividad tumoral, leucocitosis, anemia, trombocitosis, dímero D entre otros biomarcadores) y el tratamiento (hospitalización, cirugías, uso de medicamentos trombogénicos como los inmunomoduladores y quimioterapia, terapia hormonal, agentes estimuladores de la hematopoyesis, catéter venoso central, politransfusión), entre otros.^{3, 5, 6}

Múltiples estudios aleatorios realizados han demostrado la seguridad y eficacia de las heparinas no fraccionadas (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM) en la profilaxis de ETV asociada al cáncer con una notable mejoría de la supervivencia de los pacientes oncológicos. Este efecto obedece no solo a la disminución de la incidencia de ETV como resultado de las estrategias de tromboprofilaxis primaria sino también a los efectos antineoplásicos, inmunomoduladores y antiangiogénicos ya demostrados de las heparinas especialmente las HBPM.^{1,4}

La profilaxis y el tratamiento farmacológico de la ETV en HM constituyen un reto no solo por las complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia severa presentes desde el diagnóstico o como

consecuencia de los tratamientos en algunos casos, sino también, por la ausencia de estudios prospectivos y guías clínicas basadas en la evidencia en este grupo de pacientes. Esto determina que la conducta médica, así como la seguridad y efectividad de los tratamientos se sustenten en datos retrospectivos, opiniones de expertos y guías clínicas elaboradas para el manejo de ETV en tumores sólidos.¹

A pesar de que varios índices predictivos bien validados estratifican el riesgo de ETV en tumores sólidos, las HM están subrepresentadas en estos modelos.⁶ En las HM, con excepción del mieloma múltiple, la trombocitemia esencial y más recientemente los linfomas y leucemias agudas, no existen modelos predictivos para la estratificación del riesgo de ETV.^{7, 8, 9}

En el Servicio de Hematología del Hospital Arnaldo Milián Castro con más de 20 años de experiencia en el manejo de enfermedades oncohematológicas la ETV presenta una prevalencia entre 25- 30% en pacientes hospitalizados, con un rol importante en la disminución de la supervivencia global que a los 36 meses en los pacientes con HM que no presentaron ETV fue de 67.5% y disminuyó a 31.8% en el grupo con ETV.¹⁰

Un grupo de investigadores han desarrollado un proyecto para la estratificación del riesgo de ETV en HM a través del diseño y validación de un índice pronóstico que incluye variables predictivas clínicas y de laboratorio y constituye la base para la aplicación de una estrategia de tromboprofilaxis primaria ajustada al riesgo que permita disminuir la incidencia de esta temida complicación.^{11,12}

OBJETIVO

- Normar el tratamiento para la Prevención Primaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa de los pacientes hospitalizados con hemopatías malignas en el Hospital Arnaldo Milián Castro.

DESARROLLO

Definición

Este protocolo comprende la prevención primaria de ETV en pacientes hospitalizados con diagnóstico de hemopatías malignas (leucemias agudas, leucemia linfocítica crónica, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, síndromes mieloproliferativos crónicos, síndromes mielodisplásicos, gammapatías monoclonales, histiocitosis de células de Langerhans y trastornos clonales, tales como la hemoglobinuria paroxística

nocturna. La estrategia de tromboprofilaxis se realizará según la evaluación de factores predictivos de ETV en cada caso aplicando el índice predictivo para la estratificación del riesgo trombótico en pacientes con hemopatías malignas al ingreso a la institución.

Población de estudio:

Todos los pacientes con diagnóstico previo o reciente de hemopatías malignas hospitalizados por entidades clínicas o quirúrgicas en el Hospital Arnaldo Milián Castro.

Metodología:

Par realizar la estratificación del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados con HM se diseñó y realizó la validación interna de un modelo predictivo de riesgo a partir del cual se construyó un índice predictivo de ETV.

Con este fin se realizó un estudio epidemiológico observacional analítico prospectivo de casos y controles en 285 pacientes con diagnóstico de HM (94 con ETV/ 191 sin ETV) hospitalizados durante el período de diciembre de 2010 a junio de 2018, en el Hospital Arnaldo Milián Castro de Villa Clara. Además, se realizó la validación externa del modelo predictivo de ETV en una cohorte de 211 pacientes hospitalizados con hemopatías malignas desde julio de 2018 a diciembre del 2020 en la misma institución de salud.

Como parte del análisis univariado previo con las variables que se consideran factores de riesgo para ETV asociada al cáncer: sexo femenino, color de piel no blanco, edad mayor de 60 años, hábito de fumar, inmovilidad, uso de CVC, infección, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, actividad tumoral, politransfusión, trombosis previa, poliglobulia, uso de medicamentos trombogénicos (EPO, antraciclinas, esteroides, derivados del platino, FECG, talidomida, hormonas), leucocitosis, trombocitosis y anemia, se determinaron las variables asociadas significativamente a ETV en los pacientes con HM.¹⁰

Para el análisis univariado se aplicó el test de Chi cuadrado, razones de oportunidad (Odds Ratio) para la estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% y V de Cramer para la fuerza de asociación. Posteriormente se realizó un análisis bivariado en la población de estudio con las variables que se consideraron formarían parte del índice para estratificar el riesgo trombótico en los pacientes con HM. Estas fueron: inmovilidad, sepsis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, antecedente de trombosis previa, actividad tumoral y el uso de medicamentos trombogénicos.¹¹

Se construyó una ecuación que define la función de regresión logística multivariada con respuesta dicotómica (binaria) a través del método hacia atrás de Wald, cuya variable dependiente estuvo en relación con la aparición de trombosis, y las independientes o predictoras fueron aquellas que estuvieron asociadas significativamente a la aparición del evento trombótico.

Se estimaron los coeficientes de las variables en el modelo, los OR puntuales y por intervalos de confianza del 95%.

Para el estudio de la validez del modelo se analizó en primera instancia el resultado del test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow y se construyó la curva ROC.

Se determinaron los pesos para cada predictor según coeficientes de asociación.

Se asignó el valor de uno al peso de la variable que exhibiera el menor coeficiente, y se tomó este coeficiente como el de referencia. Para el resto de las variables, los pesos se obtuvieron redondeando el cociente entre el coeficiente de la variable y el de referencia, al número entero más cercano.

El modelo de regresión logística tuvo un área bajo la curva ROC de 0.853 y la validación interna se desarrolló por método de remuestreo utilizando el análisis de bootstrap en 1000 repeticiones generadas por remuestreo aleatorio con reemplazo de la cohorte original, mostrando similares resultados del área bajo la curva ROC (0.838). Los resultados de los indicadores de desempeño obtenidos (VPP, VPN, sensibilidad y especificidad) fueron similares a los del modelo predictivo confirmando la estabilidad y discriminación de este. La validación externa mostró la relevancia del modelo para predecir el riesgo de ETV con buena precisión (82,9 % de los pacientes clasificados correctamente) y discriminación (AUC: 0,900).

El índice predictivo quedó compuesto por 5 factores predictores: hipercolesterolemia, actividad tumoral, inmovilidad, uso de medicamentos trombogénicos y diabetes mellitus. Con un intervalo de confianza de 95.0 % en todos los casos y un nivel de significación de 0.692 según el test de Hosmer y Lemeshow.

Se definió como alto riesgo (≥ 4 puntos) y bajo riesgo (< 4 puntos). El índice clasificó correctamente al 81.10% de los pacientes, con valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de 78.87% y 82.24% respectivamente. La especificidad fue de 92.15% y la sensibilidad de 59.57% constituyendo una herramienta específica y eficaz para predecir ETV en HM.

Para la elaboración del protocolo se realizó una revisión sistemática de la literatura más actualizada 2016-2021 utilizando las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane relacionada con ensayos clínicos aleatorizados controlados, así como estudios observacionales prospectivos y retrospectivos que abordan la profilaxis y tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer y específicamente hemopatías malignas.

Además se revisó la temática de seguridad y eficacia de las heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular en la profilaxis de la ETV en pacientes con hemopatías malignas. En la elaboración del protocolo se siguieron las normas metodológicas establecidas y se revisaron las guías de práctica clínica internacionales más actualizadas para el tratamiento y profilaxis de la ETV asociada al cáncer: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹³, American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁴, European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁵, International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)¹⁶ y American Society of Hematology (ASH)¹⁷.

Evaluación inicial

- **Anamnesis:** Evaluar comorbilidades y su implicación como factor predictivo de ETV y en situaciones especiales asociadas a la anticoagulación (antecedentes de diabetes mellitus, hipercolesterolemia, disfunción hepática o renal), presencia de sangrados, tratamiento regular en especial con medicamentos trombogénicos y estado de la enfermedad oncohematológica al ingreso.
- **Examen clínico:** - Evaluar el estado funcional según criterios del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
 - Realizar examen físico general y por sistemas que permitan evaluar el estado actual de la HM en cada paciente (hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías) y buscar evidencias de lesiones purpúrico hemorrágica.
 - Realizar mensuraciones de peso y talla
- **Pruebas diagnósticas**
 - **Estudios mínimos inmediatos al ingreso:**
 - Hemograma completo.
 - Creatinina, uratos, glucemia, colesterol, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO).
 - **Otros estudios para evaluar el estado de la enfermedad si se requiere:**
 - Cuantificación de inmunoglobulinas.
 - Coagulograma (incluido fibrinógeno y dímero D)
 - Hemograma: tres veces por semana.

- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Química sanguínea: proteínas totales y fraccionadas, bilirrubina, fosfatasa alcalina sérica (FAS) y lactato deshidrogenasa (LDH).
- Rayos X de tórax.
- Ultrasonido abdominal.
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) Tórax, Abdomen y Pelvis,
- Ecocardiograma.
- Medulograma y biopsia de médula ósea.
- Biopsia de ganglio según HM.

A cada paciente se le entregará el consentimiento informado y se le llenará la planilla de recolección de datos.

Factores de riesgo de ETV en hemopatías malignas

Es necesario considerar múltiples factores para estimar el riesgo individual del enfermo con hemopatía maligna para desarrollar trombosis. La sola existencia de una enfermedad oncohematológica confiere un riesgo de moderado a alto para la ocurrencia de tales eventos. Este riesgo difiere en los pacientes con hemopatías malignas, incluso varía en cada individuo a lo largo del tiempo. Distintos factores pueden interactuar simultáneamente en el mismo enfermo. Es un proceso dinámico durante la evolución de la enfermedad. Estos factores de riesgo dependen del paciente, de la enfermedad neoplásica, de los tratamientos recibidos y de biomarcadores de riesgo trombótico identificados. ⁽¹²⁾

Estratificación de Riesgo

La ETV, es una enfermedad aguda, originada por la conjunción de múltiples causas que confluyen en un momento determinado de un paciente. Normalmente existe una causa desencadenante, evidente o no, que se suma a una combinación de factores más o menos permanentes, que predisponen al sujeto a padecer una ETV.

Para realizar la estratificación se utilizará el índice predictivo de ETV en HM, diseñado y validado en la institución. A cada paciente con HM al ingreso se le otorgará un puntaje final obtenido al realizar la suma aritmética de las puntuaciones de las variables predictoras identificadas en cada caso.

Según la puntuación final se dividirán en bajo riesgo y alto riesgo como se muestra a continuación (tabla 1).

Tabla 1. Puntajes de los predictores de ETV en pacientes con hemopatías malignas

Variable	Coefficiente	Puntos
hipercolesterolemia	2,48	2
actividad tumoral	2,41	2
inmovilidad	2,28	2
uso de medicamentos trombogénicos	1,59	2
diabetes mellitus	1,05	1

Escala predictiva de ETV:

Alto riesgo: Índice ≥ 4 puntos Bajo riesgo: Índice < 4 puntos

Definición de las variables predictoras que conforman el índice predictivo:

➤ **Inmovilidad:** (cualitativa nominal dicotómica) se evaluó el estado funcional (performance status) del enfermo según el puntaje del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

- ✓ Asintomático, actividad normal- 0 puntos
- ✓ Sintomático pero ambulatorio - 1 punto
- ✓ Encamado menos del 50% del tiempo, asistencia mínima - 2 puntos
- ✓ Encamado más del 50% del tiempo, asistencia notable - 3 puntos
- ✓ Encamado 100% del tiempo, gravemente limitado - 4 puntos

a) No: puntaje ≤ 2 puntos

b) Sí: puntaje > 2 puntos

- **Diabetes mellitus:** (cualitativa nominal dicotómica) según diagnóstico de diabetes mellitus.
 - a) No: no presenta
 - b) Sí: paciente diabético

- **Hipercolesterolemia:**(cualitativa nominal dicotómica) según cifras de colesterol sérico.
 - a) No: colesterol sérico $\leq 5,2$ mmol/L
 - b) Sí: colesterol sérico $>5,2$ mmol/L

- **Uso de medicamentos trombogénicos:** (cualitativa nominal dicotómica). Se consideraron con riesgo trombogénico el uso de los medicamentos que se relacionan a continuación.
 - Antraciclinas
 - Esteroides
 - Factor estimulante de colonias eritroides (EPO)
 - Factor estimulante de colonias granulocíticas (FECG)
 - Derivados del platino
 - Antiangiogénicos (talidomida)
 - Terapia hormonal
 - L- asparaginasa
 - a) No: no uso de medicamentos trombogénicos
 - b) Sí: uso de medicamentos trombogénicos

- **Actividad Tumoral:** (cualitativa nominal dicotómica) según estado de la enfermedad al momento del ingreso.
 - a) No: si la enfermedad se encuentra en remisión o respuesta completa.
 - b) Sí: si la enfermedad se encuentra en actividad: al debut, en recaída, en progresión, con respuesta o remisión parcial, no respuesta o refractariedad.

Profilaxis primaria de la ETV

- **Tratamiento no Farmacológico:**

Actuar sobre los factores predictivos modificables:

- Se sugiere a través de medidas educativas, orientación nutricional y si se requiere inicio o reajuste del tratamiento farmacológico previa valoración por especialista en endocrinología, lograr normalizar en el tiempo más corto los niveles de glucemia y colesterol en los pacientes con HM de bajo y alto riesgo trombótico.

- Evitar la baja movilidad en pacientes hospitalizados sugiriendo caminar dentro de la habitación, sentarse (gimnasia terapéutica) y en los casos encamados orientar a los familiares la realización de ejercicios pasivos, elevación de los miembros inferiores para favorecer el retorno venoso.

- En pacientes con HM con entidades quirúrgicas se sugiere movilización precoz.

➤ Medidas de contención elástica:

- El uso de medias elásticas no se recomiendan como monoterapia excepto en los pacientes con alto riesgo de ETV en el que los métodos farmacológicos estén contraindicados (2B)

- **Tratamiento Farmacológico:**

- Se aplicará en los pacientes hospitalizados estratificados como de alto riesgo al ingreso.

1ra Línea:

Tabla 2. Dosis de tromboprolifaxis con Heparinas de Bajo Peso molecular (HBPM)

HBPM	<u>Dosis Profiláctica</u>
Enoxaparina	40 mg sc/ 24 horas
Dalteparina	5000 UI sc/24 horas
Nadroparina	3400 UI sc/ 24 horas
Tinzaparina	4500 UI sc/ 24 horas

La monitorización de los niveles de antifactor Xa no es necesaria por lo general, salvo en los pacientes cuyo peso se sitúa en los extremos (< 50 kg y > 90 kg), y en pacientes con alteraciones de la función renal. El objetivo es obtener niveles de antifactor Xa entre 0.2-0.5 U/ml. En los casos que se requiera la

determinación de antifactor Xa se coordinará con el laboratorio de Hemostasia del Instituto de Hematología e Inmunología para su realización.

Contraindicaciones absolutas de la anticoagulación con HBPM

-Hemorragia mayor, activa, grave o potencialmente fatal no reversible con intervención médica o quirúrgica, incluyendo, pero no limitada a cualquier hemorragia activa en algún sitio crítico (ejemplo: intracraneal, pericárdica, retroperitoneal, intraocular, intraarticular, intramedular) o antecedentes de esta en las últimas 72 h.

-Hipertensión maligna descontrolada, severa.

-Coagulopatía descompensada severa (ejemplo: falla hepática, INR>1,52, TPTA> 50 seg)

-Disfunción plaquetaria severa o desorden hemorrágico hereditario.

-Trombocitopenia severa persistente ($<30 \times 10^9 /L$)

-Cirugía de urgencia o procedimiento invasivo, incluyendo pero no limitado a punción lumbar, anestesia espinal, colocación de catéter epidural (< 12 horas).

La presencia de lesiones medulares completas, laceraciones o contusiones de órganos como pulmón, hígado, riñón o bazo, o la presencia de hematoma retroperitoneal asociado a fractura de pelvis, no son por ellos mismos, si no hay evidencia de hemorragia activa, contraindicaciones para el uso de HBPM.

2da Línea:

Heparina no Fraccionada (HNF)

Heparina Sódica: Bb 25000 u

Dosis: 1cc (5000u) sc cada 8 - 12 horas (Los expertos recomiendan para lograr mayor eficacia utilizar dosis cada 8 h)

- No se recomienda en la tromboprofilaxis primaria de pacientes con HM y trombocitopenia.

Reacciones Adversas de las Heparinas:

1. Hemorragia: El riesgo de hemorragia durante el tratamiento con heparina es más frecuente cuando se administran las heparinas no fraccionadas por su acción antitrombínica.
2. Trombocitopenia: Existen dos formas de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) aunque se reportan con menor frecuencia con HBPM:

- TIH tipo I o no inmunitaria: Se caracteriza por una disminución de las plaquetas entre 100 a 130 x10⁹/L, es la forma más común de presentación, con mayor frecuencia dentro de los primeros cuatro a cinco días de administración de la heparina y se debe a una interacción directa de la heparina con las plaquetas. Es reversible y no requiere suspender el tratamiento.
- TIH tipo II o inmunitaria: Se caracteriza por una mayor disminución del recuento plaquetario y un estado paradójico de hipercoagulabilidad responsable de la mayor morbilidad y mortalidad de estos casos. Se define como una disminución relativa del conteo plaquetario mayor de 50% del valor basal o una disminución absoluta menor a 100 x10⁹/L, después de 5 a 15 días de iniciar la administración de heparina debido a la formación de anticuerpos antiplaquetarios tipo 4 (Ac PF4).

Manejo de la TIH tipo II:

- Suspender heparinas.
 - No transfundir plaquetas.
3. Osteoporosis: Relacionada con aumento de la reabsorción ósea, debido a un estímulo de la colagenasa, que depende más de la dosis que de la duración del tratamiento o del tamaño de la molécula. Las HBPM también pueden presentar este efecto, aunque es menos frecuente.
 4. Necrosis dérmica: Complicación rara, que se relaciona con una interacción Ag-Ac en el sitio de la inyección, asociada a una acumulación de plaquetas activadas.
 5. Reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV: Las lesiones aparecen días o semanas tras la inyección (principalmente de 1 a 5 días). La clínica es muy variable. Pueden presentarse como lesiones urticariformes, eczematosas o como placas eritemato violáceas redondeadas, bien delimitadas en cada punto de inoculación.

Tromboprolifaxis en Situaciones Especiales

Trombocitopenia: Evaluar la decisión de inicio de tromboprolifaxis en los pacientes de alto riesgo de forma individual estableciendo un balance entre el riesgo trombótico y riesgo de hemorragia en cada caso. Evaluar presencia de otros factores de riesgo de hemorragia tales como: edad avanzada (> 65 años), alteración de la función renal o hepática, alcoholismo, antecedentes de sangrado digestivo u otro sangramiento reciente (últimos 3 meses) y de uso de antiagregantes plaquetarios así como la capacidad funcional reducida.

Se recomienda según el conteo plaquetario:

Conteo plaquetario > 50 x 10⁹/L: mantener tromboprolifaxis con HBPM

Conteo plaquetario $30 - 50 \times 10^9/L$: disminuir al 50% dosis de HBPM.

Conteo plaquetario $< 30 \times 10^9/L$: suspender la HBPM.

El tratamiento debe ser individualizado con una cuidadosa monitorización y garantía del soporte transfusional con concentrado de plaquetas 1u por cada 10 kg de peso para lograr mantener conteos plaquetarios por encima de $20 \times 10^9/L$.

Daño Renal: En pacientes con insuficiencia renal grave con filtrado glomerular (FG) ≤ 30 mL/min y alto riesgo de ETV el tratamiento debe ser personalizado

Las HBPM pueden acumularse como resultado de una reducción en la excreción que puede incrementar el riesgo de sangrado.

Se sugiere sustituir la HBPM por HNF (Heparina Sódica) a dosis de 5000 U (SC) cada 12 h. (grado 1A)

Embarazo: En gestantes con alto riesgo de ETV se recomienda mantener la profilaxis con HBPM una vez al día durante embarazo y puerperio. (grado 1A)

Cirugía:

-Se recomienda para la prevención de ETV postoperatoria en pacientes con HM de alto riesgo trombótico iniciar la profilaxis farmacológica con HBPM 12 horas del preoperatorio y continuarla por 7-10 días partir de las 12h del postoperatorio. (grado1A)

-Profilaxis extendida por 4 semanas: Se sugiere en pacientes con alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado sometidos a laparotomía mayor o cirugía laparoscópica.

-En pacientes con HM de alto riesgo sometidos a neurocirugía se sugiere iniciar la profilaxis con HBPM en el postoperatorio. (grado 1A)

Infiltración del SNC:

En pacientes con HM de alto riesgo con infiltración primaria del SNC la profilaxis primaria farmacológica no está recomendada. (grado 1B)

Obesidad:

Se recomienda utilizando las dosis descritas previamente incrementar la frecuencia de la administración de las HBPM cada 12h y de las HNF cada 8h.

Pacientes con MM y tratamiento inmunomodulador

Se recomienda en los pacientes con MM estratificados como bajo riesgo de ETV y tratamiento con talidomida u otro inmunomodulador utilizar tromboprofilaxis con ASA (81 a 125mg/ diarios). (grado 1A)

Anexo II.

INDICADORES DE EVALUACIÓN

INDICADORES DE ESTRUCTURA	ESTÁNDAR
RECURSOS HUMANOS	
% de hematólogos y personal entrenados en el tema disponibles para aplicar el protocolo asistencial (PA)	>95
RECURSOS MATERIALES	
% de los medicamentos necesarios para realizar el PA	>90
% de recursos para la aplicación de las investigaciones al Ingreso.	>80
ASPECTOS ORGANIZATIVOS	
% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	>95
% de planillas de recogida de datos de la HC por paciente	100
% de planillas incorporadas a la base de datos	100

INDICADORES DE PROCESOS	ESTÁNDAR
% pacientes con hemopatías malignas clasificados según índice pronóstico	>90
% pacientes con hemopatías malignas tratados según PA	>90
% pacientes con hemopatías malignas de alto riesgo trombótico tratados con heparinas de bajo peso molecular.	>80

INDICADORES DE RESULTADOS	ESTÁNDAR
% de pacientes con hemopatías malignas que desarrollan ETV	<15
% de pacientes con HM que desarrollan complicaciones asociadas a la anticoagulación.	<10

Anexo III.

Tabla 3. Niveles de evidencia y grados de recomendaciones. ¹⁹

Nivel de Evidencia
I Evidencia de al menos un estudio randomizado, ensayo clínico controlado con buena calidad metodológica o meta-análisis con ensayos clínicos bien conducidos sin heterogeneidad
II Ensayos clínicos randomizados pequeños o ensayos grandes con baja calidad metodológica o meta-análisis de ensayos parecidos o ensayos con demostración de heterogeneidad
III Estudios de cohorte prospectivos
IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de caso control.
V Estudios sin grupo control, reporte de casos, opinión de expertos.
Grado de Recomendación
A Una evidencia fuerte de eficacia con un sustancial beneficio clínico. Fuertemente recomendado.
B Una evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con limitado beneficio clínico, generalmente recomendado
C Evidencia insuficiente de eficacia o el beneficio no supera el riesgo, opcional
D Moderada evidencia en contra de la eficacia o por efectos adversos, generalmente no recomendado.
E Fuerte evidencia en contra de la eficacia o por efectos adversos, no recomendado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2018 Apr [citado 23 Mar 2022]; 124:41–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842817303645?via%3Dihub>
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Cuba de 2019. Mortalidad. La Habana: Minsap; 2019. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/anuario-estadisticode-cuba/>
3. Falanga A, Jokiranta S, Hill A. Thrombosis in haematological disorders: tailored management approaches. *EMJ Hema* [Internet]. 2015 [citado 20 Abr 2016]; 3(1):38-46. Disponible en: <https://www.emjreviews.com/hematology/symposium/thrombosis-in-haematological-disorders-tailored-management-approaches/>
4. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 Jan [citado 20 Abr 2016]; 41(1):81-91. . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715852/>. doi: [10.1007/s11239-015-1313-4](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1313-4)
5. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2012 [citado 15 May 2016]; 2012(1): 571-81. Disponible en: <https://ashpublications.org/hematology/article-lookup/doi/10.1182/asheducation-2012.1.571>
6. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* [Internet]. 2019 Jan [citado 15 May 2021]; 33: 24-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X17300905?via%3Dihub>
7. Hashimoto Y, Nakamae H, Tanaka T, Omura H, Horiuchi M, Yoshimura T, et al. Validation of previous prognostic models for thrombosis and exploration of modified models in patients with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2018 Oct [citado 20 Ago 2018]; 101(4): 508-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29971894>. doi: 10.1111/ejh.13136.

8. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* [Internet]. 2018 Oct [citado 10 Feb 2019]; 55(4): 182-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196317300495?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2017.08.002>
9. Rupa-Matysek J, Brzeźniakiewicz-Janus K, Gil L, Krasiński Z, Komarnicki M. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med* [Internet]. 2018 May [citado 18 Abr 2018]; 7(7):2868-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051175/>. doi: 10.1002/cam4.1540.
10. López Sacerio A, Alvarez Basulto N, Acosta Alvarez M, Tejada Ramón MC. Clinical Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hematologic Malignancies. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2021 [citado 18 Mar 2021]; 5 (Suppl 1). Disponible en: <https://abstracts.isth.org/abstract/clinical-risk-factors-for-venous-thromboembolism-in-hematologic-malignancies/>
11. López-Sacerio A, Álvarez-Basulto N, Batista-Hernández NE, Álvarez- Acosta M. Factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hematol* [Internet]. 2017 [citado 6 Feb 2019]; 36(supl): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/viewFile/814/626>
12. López Sacerio A, Rendón Peralta S, Barreto Fiu E E, Alvarez Basulto N, Acosta Alvarez M. Índice predictivo para la estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2021 Oct-Dic [citado 6 Feb 2022]; 15(4): 511-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000400511
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021 Oct [citado 6 Feb 2022]; 19(10):1181-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666313/>. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047.

14. Key NS et al. Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [citado 6 Feb 2022]; 38(5): 496-520. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01461>
15. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 Sep [citado 6 Feb 2022]; 22 (Suppl 6):85-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419388064?via%3Dihub>
16. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Oct [citado 6 Feb 2022]; 20(10):566-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204519303365?via%3Dihub>
17. Lyman G.H et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* [Internet]. 2021 Feb [citado 19 Mar 2022]; 5(4):927-74. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for>
18. Rodríguez C, Rodríguez L, Figueroa G, Gazitúa R, Conte G. Tromboprofilaxis farmacológica en pacientes oncológicos quirúrgicos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Hosp Clín Univ Chile* [Internet]. 2015 [citado 20 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2017/04/Tromboprofilaxis-en-pacientes-m%C3%A9dicos-hospitalizados.-A-todos-por-igual.pdf>.
19. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Jul [citado 20 Abr 2021]; 33(2):139-144. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/33/2/139/323987?login=true>

Anexo 4.

ENCUESTA A EXPERTOS

Objetivo: Conocer el criterio de los profesionales seleccionados como expertos sobre el protocolo y el índice predictivo diseñados en el Hospital Clínico - Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro".

Estimado(a) colega:

Por su calificación profesional, experiencia y conocimientos relacionados al tema que se investiga, usted ha sido seleccionado como experto a consultar en la investigación que se realiza, con lo que se pretende obtener sus criterios valorativos acerca de la calidad, pertinencia y factibilidad de una propuesta de "Protocolo para la prevención primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas" y de un "índice predictivo para la estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con hemopatías malignas" diseñados en el Hospital Clínico - Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro".

Resultan de gran valor sus criterios y sugerencias al respecto. Además se le solicita informar algunos datos profesionales generales. La evaluación que realice a las propuestas no será compartida con otros expertos ni relacionada directamente con usted en el informe final de la investigación.

Muchas gracias.

DATOS GENERALES

Nombre(s) y apellidos:

Profesión:

Años de experiencia:

Especialidad(es):

Años de experiencia como especialista (por cada especialidad):

Categoría docente:

Categoría investigativa:

Categoría científica:

Centro de trabajo:

Provincia:

Municipio:

Cargo que desempeña:

Otros datos de interés que estime pertinente expresar:

EVALUACIÓN DE LAS PROPUESTAS

A) SOBRE LA PROPUESTA “PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON HEMOPATÍAS MALIGNAS”.

A.1 Exprese, teniendo en cuenta las opciones que se ofrecen más adelante, su nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento: La propuesta de protocolo diseñado presenta la calidad requerida para su implementación. Fundamente su respuesta.

_____ Muy de acuerdo, _____ De acuerdo, _____ Ni de acuerdo, ni en desacuerdo,

_____ En desacuerdo, _____ Muy en desacuerdo.

A.1.1 Sobre la calidad de la propuesta de protocolo (teniendo en cuenta indicadores específicos) exprese su evaluación basada en las opciones que se ofrecen más adelante. Fundamente su respuesta.

5-Muy adecuado; 4-Bastante adecuado; 3-Adecuado; 2-Poco adecuado;

1-Inadecuado

No.	Indicadores	Evaluación				
		5	4	3	2	1
1	Definición de la población diana					
2	Definición de objetivos					
3	Recursos necesarios para su aplicación					
4	Coherencia y secuencia lógica en los procedimientos diagnósticos para la evaluación inicial					
5	Definición de la estratificación del riesgo de ETV según índice pronóstico.					
6	Definición de la ruta crítica desde la estratificación del riesgo de ETV hasta la estrategia de profilaxis primaria.					
7	Coherencia y secuencia lógica de la terapéutica a realizar					
8	Definición de las contraindicaciones y reacciones adversas de la profilaxis primaria farmacológica.					
9	Manejo de la tromboprofilaxis en situaciones especiales.					
10	Algoritmo de actuación					
11	Referencias Bibliográficas que sustentan el protocolo					

12	Estructura metodológica del protocolo					
13	Relevancia científica y metodológica de la estrategia de prevención primaria de la ETV propuesta en el protocolo					

A.2 Exprese, teniendo en cuenta las opciones que se ofrecen más adelante, su nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento: La propuesta de protocolo diseñado es pertinente. Fundamente su respuesta.

_____ Muy de acuerdo, _____ De acuerdo, _____ Ni de acuerdo, ni en
desacuerdo,
_____ En desacuerdo, _____ Muy en desacuerdo.

A.3 Exprese, teniendo en cuenta las opciones que se ofrecen más adelante, su nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento: Es factible la implementación de la propuesta de protocolo diseñado. Fundamente su respuesta.

_____ Muy de acuerdo, _____ De acuerdo, _____ Ni de acuerdo, ni en
desacuerdo,
_____ En desacuerdo, _____ Muy en desacuerdo.

A.4 Exponga cualquier recomendación que considere necesaria para el perfeccionamiento de la propuesta y su futura aplicación.

B) SOBRE EL “ÍNDICE PREDICTIVO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS”.

B.1 Exprese, teniendo en cuenta las opciones que se ofrecen más adelante, su nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento: El índice predictivo diseñado presenta la calidad requerida para su implementación. Fundamente su respuesta.

_____ Muy de acuerdo, _____ De acuerdo, _____ Ni de acuerdo, ni en
desacuerdo,
_____ En desacuerdo, _____ Muy en desacuerdo.

B.1.1 Sobre la calidad de la propuesta de índice predictivo (teniendo en cuenta indicadores específicos) exprese su evaluación basada en las opciones que se ofrecen más adelante. Fundamente su respuesta. 5-Muy adecuado; 4-Bastante adecuado; 3-Adecuado; 2-Poco adecuado; 1-Inadecuado

No.	Indicadores	Evaluación				
		5	4	3	2	1
1	Definición y puntaje de las variables predictoras de ETV en HM					
2	Cálculo y definición de la escala predictiva de ETV.					
3	Estructura metodológica del índice predictivo de ETV.					
4	Relevancia científica y metodológica del índice.					

B.2 Exprese, teniendo en cuenta las opciones que se ofrecen más adelante, su nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento: El índice predictivo diseñado es pertinente. Fundamente su respuesta.

_____ Muy de acuerdo, _____ De acuerdo, _____ Ni de acuerdo, ni en
desacuerdo,
_____ En desacuerdo, _____ Muy en desacuerdo.

B.3 Exprese, teniendo en cuenta las opciones que se ofrecen más adelante, su nivel de acuerdo o desacuerdo con el planteamiento: Es factible la implementación del índice predictivo diseñado. Fundamente su respuesta.

_____ Muy de acuerdo, _____ De acuerdo, _____ Ni de acuerdo, ni en
desacuerdo,
_____ En desacuerdo, _____ Muy en desacuerdo.

B.4 Exponga cualquier recomendación que considere necesaria para el perfeccionamiento de la propuesta y su futura aplicación.

Anexo 5. Aprobación del protocolo por el Comité de Ética de la Investigación

Evaluación de proyectos de investigación Código: 01 Versión: 00

Anexo 3: Modelo de "dictamen"

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS- VILLA CLARA
Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro

El Comité de Ética de la Investigación

CERTIFICA

Que ha evaluado desde el punto de vista ético, científico y metodológico el proyecto de investigación: Protocolo para la prevención primaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas, bajo la dirección del Investigador responsable: Agnerys López Sacerio.

Considerando que:

La propuesta presentada cumple con los requisitos necesarios para su ejecución.

Este Comité decide:






Aprobar la ejecución de este proyecto de investigación sin modificaciones. (Acuerdo 60/2021)

Aprobar la ejecución de este proyecto de investigación tras realizar las modificaciones que se adjuntan a este documento.

Que se reelabore y se vuelva a presentar al Comité.

No aprobar la ejecución de este proyecto de investigación por las razones que se recogen en el documento que se adjunta a este certificado.

Para que así conste, firman el presente certificado los miembros del CEI presentes en la evaluación a los 3 días de marzo del 2021:

Nombres y apellidos	Responsabilidad	Firma
Dr. Daniel Artilés Martínez	Presidente	
Lic. Orlando Cartaya Pérez	Vice-Presidente	
Dra. Aylin del Carmen Cabrera Romero	Secretaria	
Dra. Aylín Marrero Moure	Miembro	
Daniel Agramonte Peñalver	Miembro	



Anexo 6. Aprobación del protocolo por el Consejo Científico Institucional



El Consejo Científico del Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" en plenaria del día 13 de mayo del año 2021 analiza el:

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Título: Protocolo para la prevención primaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

Solicitado por: Dra. Agnerys López Sacerio. Especialista de Hematología.

Teniendo en cuenta los criterios de rigor científico, pertinencia e importancia se decide:

Aprobar Rechazar Aplazar con recomendaciones

Según consta en acuerdo **No.8.5.21** de este consejo.

Dado en Santa Clara a los días 14 de mayo del año 2021.


Dr.C. Javier Cruz Rodríguez
Presidente del Consejo Científico

Cuño:



Anexo 7. Consentimiento informado para el tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro"

Servicio de Hematología

Consentimiento informado para el tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con hemopatías malignas.

(Favor de leer y llenar el documento con letra de molde legible)

Santa Clara Fecha: ___/___/___ Hora: _____

Para dar cumplimiento a las disposiciones vigentes del Ministerio de Salud Pública en materia de prestación de servicio de atención médica:

Yo: _____ / _____ / _____ Sexo: __M__F
 nombre 1er apellido 2do apellido

doy mi consentimiento al médico tratante responsable de mi hospitalización y al (los) médico(s) interconsultante(s) que él decida involucrar en mi caso; para que en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" se me practique(n) el (los) procedimiento(s) médico (s) que está(n) indicados en el presente consentimiento.

Favor de señalar en el cuadro correspondiente a la derecha con un SI el procedimiento autorizado	
• Evaluación clínica inicial y estratificación del riesgo de tromboembolismo venoso.	<input type="checkbox"/>
• Tratamiento profiláctico no farmacológico de la enfermedad tromboembólica venosa.	<input type="checkbox"/>
• Tratamiento profiláctico farmacológico de la enfermedad tromboembólica venosa.	<input type="checkbox"/>

Manifiesto (manifestamos) que he (hemos) sido informado(s) y que Yo (nosotros) entendí (entendimos) claramente sobre:

- a. Los fines de este documento

- b. Los aspectos técnicos del(los) procedimiento(s) diagnóstico y terapéutico que me propone(n).
- c. Las alternativas posibles
- d. Los riesgos inherentes a los procedimientos
 - Peligros
 - Fracasos
 - Complicaciones tales como: molestias y dolor en zonas de punciones, reacciones adversas asociadas a los anticoagulantes utilizados, especialmente hemorragias.
- e. He podido hacer preguntas y recibido suficiente información.
- f. Los riesgos que implica el no llevar a cabo el(los) procedimiento(s) y los beneficios de este.
- g. Otras opciones en caso de no efectuarse.
- h. Comprendo que mi participación es voluntaria y puedo abandonar el tratamiento cuando quiera sin dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.
- i. Comprendo lo anterior y declaro mi conformidad y la autorización para que se me practique(n) dicho(s) procedimiento(s)

En caso de incapacidad legal o física del paciente, este consentimiento debe ser firmado por el familiar más cercano en vínculo o por su tutor o representante legal. A falta de cualquiera de ellos y/o en caso de urgencia extrema este consentimiento será firmado por dos médicos autorizados por el hospital, además del médico tratante, responsable de efectuar el(los) procedimiento(s)

_____/_____

Nombre y firma del paciente

_____/_____

Nombre y firma del médico

_____/_____

Nombre y firma del familiar

Anexo 8. Cuadros, tablas y figuras del capítulo 4

Cuadro 1. Información sobre los expertos seleccionados

Integrantes (n* = 19)	Experiencia†	Categoría científica	Categoría docente
Médicos: 19 Especialidades: MGI (1raEspecialidad) 7 Hematología: 15 Angiología y Cirugía Vascul ar: 4	Profesional: 30,4 años Especialista: 25,1 años	Máster en Ciencias: 10 Doctor en Ciencias: 3 Sin categoría: 7	Instructor: 0 Asistente: 3 Auxiliar: 13 Titular: 1 Consultante: 2 Sin categoría: 0
Centro de trabajo‡		Municipio / Provincia	Cantidad
Hospital Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro»		Santa Clara / Villa Clara	3
Hospital Clínico-Quirúrgico «Camilo Cienfuegos»		Sancti Spíritus / Sancti Spíritus	1
Hospital Clínico-Quirúrgico «Gustavo Aldereguía»		Cienfuegos / Cienfuegos	1
Hospital Clínico-Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras»		Centro Habana/ Ciudad Habana	7
Instituto de Hematología e Inmunología		Vedado/ Ciudad Habana	7

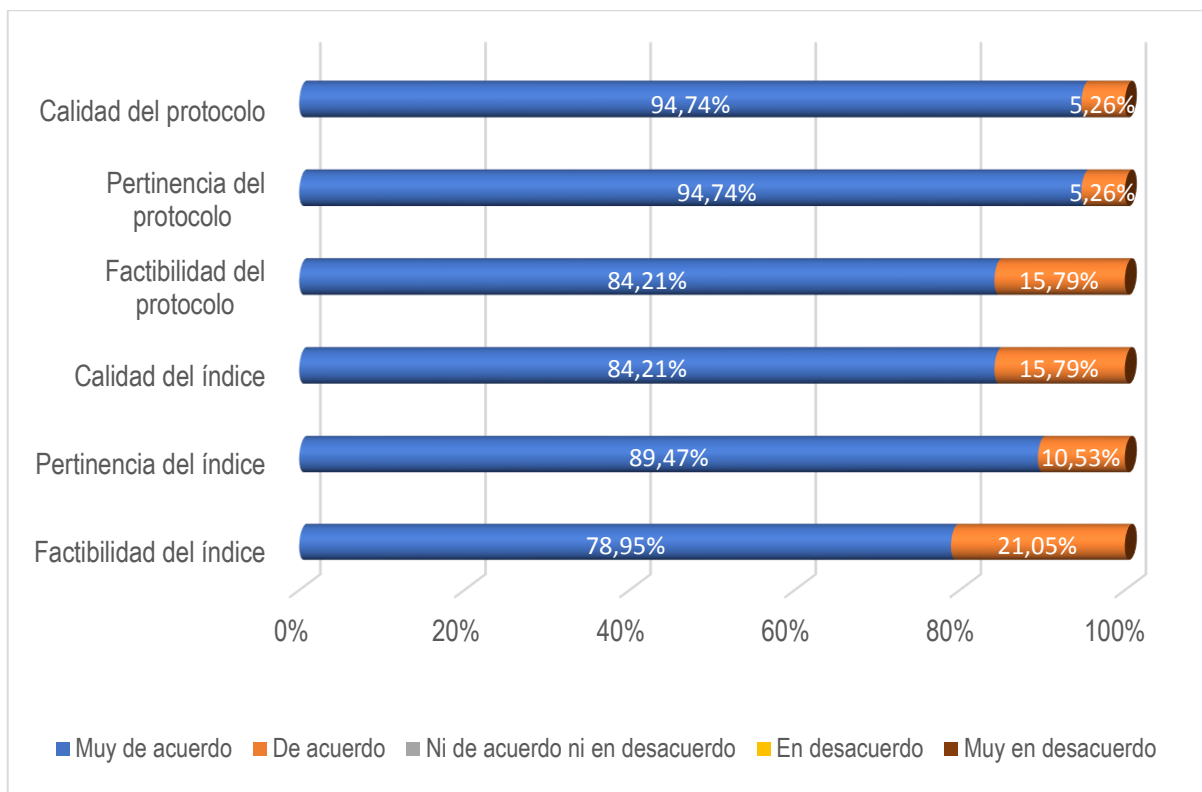
* Número de expertos. † Experiencia (promedio) expresada en años. ‡ Institución en la que labora el experto en el momento de ser encuestado.

Tabla 9. Evaluación de los expertos del protocolo e índice predictivo de ETV en HM

Variables	Items	Evaluación de los expertos según escala de Likert					IVC
		5	4	3	2	1	
Calidad del Protocolo	A1	18	1	0	0	0	0,95
	A1.1	19	0	0	0	0	1,0
	A1.2	16	3	0	0	0	0,84
	A1.3	19	0	0	0	0	1,0
	A1.4	19	0	0	0	0	1,0
	A1.5	19	0	0	0	0	1,0
	A1.6	19	0	0	0	0	1,0
	A1.7	19	0	0	0	0	1,0
	A1.8	19	0	0	0	0	1,0
	A 1.9	19	0	0	0	0	1,0
	A 1.10	19	0	0	0	0	1,0
	A.1.11	19	0	0	0	0	1,0
	A1.12	19	0	0	0	0	1,0
	A1.13	19	0	0	0	0	1,0
Pertinencia	A.2	18	1	0	0	0	0,95
Factibilidad	A.3	16	3	0	0	0	0,84
Calidad del	B1	16	3	0	0	0	0,84
	B1.1	15	4	0	0	0	0,79

Índice	B1.2	19	0	0	0	0	1.0
	B1.3	19	0	0	0	0	1.0
	B1.4	19	0	0	0	0	1.0
Pertinencia	B.2	17	2	0	0	0	0,89
Factibilidad	B.3	15	4	0	0	0	0,79

IVC: índice de validez del contenido



Fuente: tabla 9

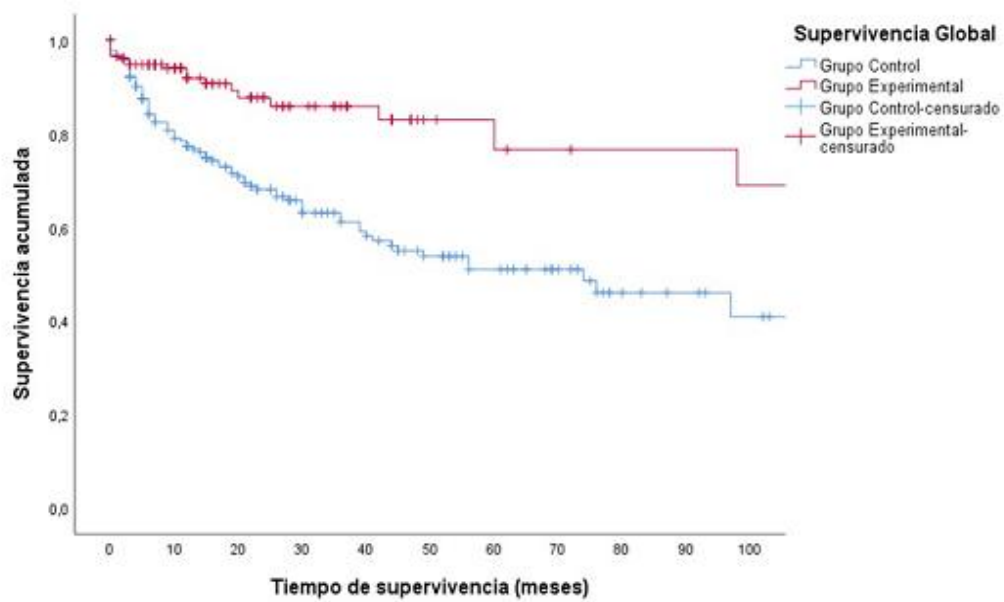
Figura 6. Evaluación por los expertos del protocolo e índice predictivo de ETV en HM

Tabla 10. Distribución de las variables control en el grupo experimental y el grupo control

	Grupo experimental (n= 173)	Grupo control (n = 211)	Total (n= 384)
Edad media ± DE años	45,35± 17,11	57,94±17.0	52,27±18,17
Sexo Femenino	55(31,79%)	89 (42,9%)	144(37,5%)
Sexo Masculino	118(68,21%)	122 (57,8%)	240(62,5%)
Hemopatías Malignas			
Leucemias agudas	41(23,70%)	50(23, 70%)	91(23,71%)
Linfomas	99 (57,23)	80 (37,91%)	179(46,61%)
MM	15 (8,67%)	30 (14,22%)	45(11,72%)
LLC	5 (2,89%)	17 (8,06%)	22(5,73%)
NMP	7 (4,05%)	28 (13,27%)	35(9,11%)
SMD	2 (1,16%)	5 (2,37%)	7(1,82%)
HPN	1 (0,58%)	1 (0,47%)	2(0,52%)
HCL	3(1,73%)	0	3(0,78%)

Leyenda: desviación estándar (DE), mieloma múltiple(MM), leucemia linfocítica crónica (LLC), neoplasias mieloproliferativas (NMP), síndrome mielodisplásico (SMD), histiocitosis de células de Langerhans(HCL), hemoglobinuria paroxística nocturna(HPN)

Fuente: Historias Clínicas



	Nº de eventos	6 meses		12 meses	
		Nº	%	Nº	%
Grupo Control (211)	78	31	84.1	43	77.3
Grupo Experimental (173)	19	9	94.7	12	91.9

Figura 7. Supervivencia global de los pacientes con hemopatías malignas hospitalizados en el grupo control y grupo experimental