

Thromboembolism in cancer patients.

Tromboembolismo en pacientes oncológicos.

Autores:

Morales-Luzuriaga, Ruth Carolina
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interna de medicina
Ambato-Ecuador



rmorales0126@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0001-8020-9407>

Dr. Morales-Solis, Jorge Marcelo
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente – Tutor
Ambato – Ecuador



jorgemmorales@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0003-3212-7279>

Citación/como citar este artículo: Morales-Luzuriaga, Ruth Carolina., Morales-Solis, Jorge Marcelo. (2023).
Tromboembolismo en pacientes oncológicos. MQRInvestigar, 7(3), 99-114.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.99-114>

Fechas de recepción: 01-JUN-2023 aceptación: 29-JUN-2023 publicación: 15-SEP-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>
<http://mqrinvestigar.com/>

Resumen

Introducción: Los individuos que presentan cáncer en fase activa se encuentran en una situación de riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso, lo cual puede acarrear importantes consecuencias en términos de deterioro de la salud, mayor riesgo de muerte y un considerable impacto económico en el sistema de atención médica. La profilaxis reduce el riesgo de tromboembolismo venoso, pero no es factible para todos los pacientes con cáncer ambulatorios debido al mayor riesgo de hemorragia. **Objetivo:** Describir los mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, escalas de riesgo y el manejo del tromboembolismo en pacientes con cáncer. **Metodología:** se llevó a cabo una exhaustiva revisión de la literatura médica indexada, para lo cual se tomaron en cuenta 36 artículos que cumplieran con los criterios de admisibilidad y exclusión. Se utilizó los descriptores del área de salud y plataformas medicas con investigaciones de alto impacto. **Conclusión:** La puntuación de Khorana, que indica el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer, ha sido validada como una herramienta para seleccionar aquellos que pueden beneficiarse de la trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular durante 3 a 6 meses.

Palabras claves: Cáncer, Tromboembolia venosa, Evaluación del riesgo, Biomarcadores , Procoagulante del cáncer.

Abstract

Introduction: Individuals with active cancer are at risk of developing venous thromboembolism, which can have significant implications in terms of health deterioration, increased risk of death, and a substantial economic impact on the healthcare system. Prophylaxis reduces the risk of venous thromboembolism but is not feasible for all ambulatory cancer patients due to an increased risk of bleeding. **Objective:** To describe the pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic methods, risk scales, and management of thromboembolism in cancer patients. **Methodology:** A comprehensive review of indexed medical literature was conducted, considering 36 articles that met the eligibility and exclusion criteria. Descriptors from the healthcare field and high-impact medical platforms were used. **Conclusion:** The Khorana score, which indicates the risk of venous thromboembolism in cancer patients, has been validated as a tool to select those who may benefit from thromboprophylaxis with low molecular weight heparins for a period of 3 to 6 months.

Keywords: Cancer, Venous thromboembolism, Risk assessment, Biomarkers, Cancer procoagulant.

Introducción

La conexión entre el cáncer y la enfermedad tromboembólica venosa (TEV) se estableció inicialmente en 1865 gracias a los hallazgos del Dr. Armand Trousseau, quien nombró un síndrome en su honor. Esta condición puede ser presenciada en alrededor del 20% de los pacientes con cáncer, con un riesgo que puede ser hasta 7 veces mayor en comparación con aquellos sin cáncer (Sánchez J. Portillo, 2020). Por su frecuencia y gravedad, la TEV es reconocida como una complicación común y seria en pacientes con cáncer, y es un factor crítico que contribuye a su progresión, exacerbando la morbilidad y mortalidad a corto plazo, según lo detallado por la Sociedad Española de Oncología Médica (Sánchez J. Portillo, 2020).

El riesgo de recurrencia anual de TEV es superior al 20%, por lo que representa un reto médico, debido a las circunstancias clínicas que provocan retrasos en la quimioterapia, consumo sanitario, recursos y posible repercusión en el nivel vida de los individuos (Sánchez J. Portillo, 2020). El TEV representa una complicación recurrente y severa en personas con cáncer activo, lo cual conlleva un riesgo considerable de recaída y hemorragias relacionadas con el tratamiento anticoagulante (Ferreira, 2018). A escala global, la cifra de decesos de personas con cáncer se aproxima a los 10 millones, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) aspira a disminuir esta cifra de mortalidad en un 15% (Jimenez M, 2021; Yao Y, 2020).

El TEV es la segunda razón de mortalidad en personas que padecen tumores malignos; de estos, los pacientes con cáncer de páncreas presentan el mayor riesgo de TVP entre todos los pacientes oncológicos y la trombosis pulmonar es una de las causas más habituales de mortalidad en esta cohorte (Stark, 2018). La incidencia general estimada a los 12 meses es de aproximadamente 6 a 8%, pero varía ampliamente entre los tipos de tumores (Mulder, 2019). La prevalencia de TEV clínico en pacientes con cáncer es del 15% y se asocia con malos resultados, con una tasa de supervivencia seis veces menor en comparación con pacientes con cáncer sin TEV; la incidencia anual de TEV es de 1-2/1,000 individuos en la población general, pero en pacientes con cáncer es 6.5 veces mayor (Iorga, 2019).

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos de Ecuador, el cáncer es la segunda razón principal de fallecimientos y la incidencia es de 157.2 casos por cada 100,000 habitantes, predominando en pacientes de sexo femenino (Wild, 2018; Arguello, 2021). Esta institución, para el año 2013, reportó un total de 1,940 pacientes diagnosticados con trombosis venosa y otras embolias, de los cuales el 39% son hombres y el 61% mujeres. Un total de 31 personas fallecieron a causa de ella, y la tasa de mortalidad hospitalaria por cada 100 dados de alta es de 1.59 (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2013). Los individuos diagnosticados con cáncer presentan un incremento en la probabilidad de sufrir tromboembolismo venoso, que representa el 94% de las complicaciones, siendo las más frecuentes embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Esta patología se presenta en individuos diagnosticados con cáncer pulmonar, adenocarcinoma metastásico avanzado y enfermedad relacionada con el catéter venoso central o quimioterapia a largo plazo, entre otras (Zheng et al., 2021; Sosa et al., 2021; Kenmotsu & Notsu, 2021; Mosarla & Qamar, 2019; Alfonso & Inguanzo, 2020; Khorana et al., 2021). El TEV está relacionado con una morbilidad y letalidad considerables, disminuye la calidad de vida y puede conducir a la interrupción o suspensión del tratamiento del cáncer. Aunque la trombopprofilaxis reduce eficazmente el riesgo de TEV, las guías actuales desaconsejan su uso rutinario en pacientes oncológicos ambulatorios, probablemente debido al elevado número de pacientes que requieren tratamiento, el miedo a la hemorragia y la carga considerable asociada con las inyecciones diarias de medicamentos de bajo peso molecular (Mulder, 2019).

Las herramientas de estratificación de riesgo pueden ayudar a reducir el número de pacientes que requieren tratamiento al guiar la selección de aquellos con cáncer que presentan un alto riesgo de TEV. Una puntuación de riesgo como la herramienta de estratificación más conocida, el puntaje de Khorana, introducida en 2008, ayuda a reconocer a los pacientes con un peligro insignificante como a aquellos con un riesgo muy alto que necesitan intervención. La puntuación de Khorana está respaldada por las últimas actualizaciones de los lineamientos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y la Red Nacional Integral para el Cáncer para seleccionar pacientes con cáncer ambulatorios para trombopprofilaxis (Mulder, 2019).

El tratamiento del cáncer ha evolucionado rápidamente en los últimos años, con nuevas terapias y modalidades de diagnóstico que han incrementado la esperanza de vida de los individuos con cáncer. Sin embargo, estos avances también pueden haber afectado el riesgo y la carga de TEV asociada con el cáncer. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta los avances recientes en el tratamiento del cáncer y su impacto en el TEV asociado con el cáncer. Además, es importante considerar la estimación válida y actualizada de la incidencia de TEV en la población con cáncer, así como examinar las tendencias a lo largo del tiempo y los elementos de riesgo asociados (Mulder, 2021).

Dada las complicaciones graves que pueden traer en pacientes oncológicos es necesario que la comunidad médica a través del historial clínico determine los factores de riesgo de cada paciente, además de una valoración completa, los exámenes de laboratorio, exámenes de imagenología serán de mucha ayuda, en conjunto con la aplicación oportuna de las escalas para valoración del riesgo del tromboembolismo. Por eso es necesario desarrollar esta investigación, debido a que se dispondrá de medicina basada en la evidencia, enfocada en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, prevención actualizado; útil para personal de salud que trabajan en áreas hospitalarias, además para los médicos de atención primaria, que vigilan como más cercanía los pacientes ambulatorios, lo que permitirá un diagnóstico oportuno, para poder transferir a áreas de mayor complejidad siendo el caso de detectar las complicaciones. Finalmente se beneficiarán y mejorarán el nivel de vida de los individuos brindando un tratamiento adecuado.

Material y métodos

Con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva y actualizada sobre la detección y manejo del tromboembolismo en pacientes con cáncer, se llevó a cabo una minuciosa búsqueda utilizando descriptores del área de salud pertinentes, como tromboembolismo venoso, cáncer, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Para garantizar la calidad y relevancia de los estudios seleccionados, se accedió a reconocidas plataformas médicas de medicina basada en la evidencia, incluyendo Pubmed, Scielo, Science Direct, Elsevier, New England of Medicine, MedLine y Google Académico. En estas fuentes se localizaron y examinaron detenidamente 36 artículos relevantes publicados en revistas médicas, libros y otros buscadores académicos especializados en el campo de la salud. Para garantizar la actualidad de la información recopilada, se estableció como criterio de inclusión la consideración de estudios académicos divulgados en el último lustro, es decir, desde el año 2018. Por otro lado, se aplicaron criterios de exclusión para descartar la literatura poco relevante, los artículos no indexados y aquellos que requerían pago para acceder a su contenido. A partir de esta rigurosa revisión bibliográfica, se establecieron los siguientes objetivos: en primer lugar, investigar a fondo los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el tromboembolismo en pacientes oncológicos, profundizando en su comprensión y describiendo los procesos subyacentes; seguidamente, se buscó identificar de manera precisa y sistemática los elementos de peligro y las presentaciones clínicas vinculadas al tromboembolismo en pacientes con cáncer, con el objetivo de potenciar la identificación y el diagnóstico precoz; además, se procuró describir detalladamente las escalas de predicción utilizadas para evaluar la probabilidad de sufrir tromboembolismo en individuos oncológicos, con el objetivo de desarrollar herramientas más precisas y efectivas para la estratificación del riesgo; por último, se indagó en los métodos preventivos y en el manejo adecuado del tromboembolismo en pacientes con cáncer, con el propósito de proporcionar recomendaciones claras y basadas en evidencia para optimizar el cuidado y los desenlaces clínicos en esta población. Mediante la realización de esta revisión y la consecución de los objetivos establecidos, se espera contribuir al conocimiento científico y brindar información valiosa para el abordaje clínico óptimo del tromboembolismo en pacientes con cáncer.

Resultados

Fisiopatología del tromboembolismo venoso en el cáncer

Es muy probablemente el resultado de las conexiones entre las células tumorales y los factores del huésped, que pueden enmarcarse en el contexto de la "tríada de Virchow", compuesta por tres elementos, a saber, estasis venosa, lesión/anormalidad endotelial e hipercoagulabilidad, que pueden explicar simultáneamente el estado protrombótico en el mismo paciente con cáncer (Yan et al., 2017). Se ha sugerido que la estasis venosa contribuye a la trombosis venosa en pacientes con cáncer que puede manifestarse como resultado de la

inmovilidad durante un periodo postoperatorio o la debilidad en una neoplasia avanzada, la compresión extrínseca de la sangre por el tumor primario o la invasión tumoral. Además, el flujo sanguíneo venoso lento puede conllevar a un aclaramiento inadecuado de los elementos de coagulación activados, lo que provoca hiperviscosidad y aumenta la incorporación de Micropartículas (MPs) a las membranas endoteliales, con la consiguiente concentración de estos factores en la superficie endotelial. Los factores de coagulación acumulados en la sangre estancada podrían desbordar las vías anticoagulantes locales, induciendo así un estado hipercoagulable de malignidad que podría desencadenar la trombosis. La lesión endotelial puede favorecer la trombosis en pacientes con cáncer como consecuencia de traumatismos mecánicos derivados de la invasión tumoral o de intervenciones terapéuticas como la cirugía o la colocación de catéteres venosos para la administración de quimioterapia, mientras que la disfunción endotelial también puede ser consecuencia de estímulos antiangiogénicos y de los efectos "no selectivos" de algunos agentes quimioterapéuticos que son tóxicos para las CE. Todos los mecanismos propuestos en relación con la patogénesis de la TEV pueden remontarse a anomalías en al menos uno de estos componentes de la tríada (Yan et al., 2017; Cocoi et al., 2017).

Otras teorías que explican la patogénesis

Teoría del mecanismo de implicación de marcadores inflamatorios

Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la destrucción endotelial, la estasis y la hipercoagulabilidad. En los últimos años se ha reconocido que la inflamación es un posible mecanismo a través del cual varios factores de riesgo determinan la formación de trombos venosos. Se ha demostrado que la leucocitosis contribuye a la trombosis venosa por destrucción del endotelio, y que la leucocitosis junto con la respuesta inflamatoria sistémica son factores importantes para determinar el pronóstico a corto plazo de la tromboembolia venosa. Un argumento importante a favor del impacto de la inflamación en el tromboembolismo venoso es el elevado riesgo de trombosis y embolia venosas en diferentes enfermedades inflamatorias, como la vasculitis, la sarcoidosis, la artritis reumatoide, las miopatías inflamatorias, la gota, la celiaquía y la patología intestinal inflamatoria, y quizá otras enfermedades autoinmunes (Cocoi et al., 2017). La trombosis venosa se asociaba a la formación de trombos rojos, ricos en fibrina y eritrocitos, mientras que los trombos arteriales blancos son ricos en plaquetas. Los trombos venosos contienen dos regiones: una que incluye principalmente eritrocitos y fibrina (trombo rojo), mientras que la otra está formada predominantemente por plaquetas agregadas (trombo blanco). Los componentes ricos en fibrina desempeñan un papel en la fijación de los trombos a la pared arterial, mientras que los componentes ricos en plaquetas se han detectado lejos del lugar de fijación. Estas observaciones sugieren que la coagulación precede a la estimulación y conglomeración plaquetaria, siendo la formación de fibrina el primer acontecimiento que se produce en la trombosis venosa. Los individuos con aterotrombosis poseen un riesgo elevado de trombosis venosa. La aterosclerosis se asocia tanto a la activación de las plaquetas como de la cascada

de la coagulación, lo que puede dar lugar a complicaciones trombóticas. Hoy en día, es ampliamente aceptado que el inicio de la cascada de coagulación con producción de trombina y depósito de fibrina como consecuencia de la inflamación puede estar implicado en el origen de la trombosis arterial y venosa. Además, la relación entre la trombosis arterial y venosa y varios factores de riesgo comunes sugiere que la inflamación es un proceso clave: edad avanzada, IMC (índice de masa corporal) elevado, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, anticoagulante lúpico e hiperhomocisteinemia (Cocoi et al., 2017; Ünlü et al., 2018).

Teoría del mecanismo mediado por trampas extracelulares de neutrófilos

Los datos experimentales indican que las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) podrían tener un rol crucial en la estimulación de la coagulación asociada al cáncer. Se ha demostrado que las NET también interactúan con el sistema de coagulación sanguínea. Los mecanismos incluyen la activación del factor XII, la unión del factor von Willebrand, proporcionando un andamiaje para la adhesión de plaquetas y la deposición de fibrina, y la inactivación del antagonista de la vía del factor tisular. En modelos animales, las NET se acumulan precozmente en los trombos en crecimiento, y el tratamiento con DNA se desmantela las NET, disminuyendo la formación de trombos (Mauracher et al., 2018).

Teoría de los biomarcadores implicados en el mecanismo fisiopatológico subyacente al estado protrombótico

La elevada actividad procoagulante de las células tumorales circulantes y de las vesículas extracelulares (VE) derivadas de tumores que exponen el factor tisular (FT) -el principal iniciador de la coagulación sanguínea- se ha asociado con la TEV, aunque este hallazgo ha sido cuestionado por otros (Ünlü et al., 2018). Otros factores de coagulación, como el factor VII, que es la proteasa que se une al FT para iniciar la coagulación, también pueden estar regulados al alza en los tumores, contribuyendo potencialmente al desarrollo de trombosis asociada al cáncer (CAT). En conjunto, estos hallazgos indican que los factores biológicos que contribuyen a la CAT siguen en gran medida sin identificarse (Ünlü et al., 2018).

Teoría de los Micro ARN como biomarcadores implicados en TEV

Los microARN (miARN) expresan varios factores hemostáticos, incluidos factores procoagulantes clave e inhibidores de la vía de la coagulación, así como el inhibidor-1 del estimulador del plasminógeno, el principal modulador de la fibrinólisis. En un estudio reciente, Nourse et al. (2018) revelaron que los genes individuales que codifican factores hemostáticos clave pueden ser blanco de múltiples miARN, lo que sugiere que los miARN actúan de forma cooperativa en la regulación del sistema hemostático. Los miARNs también pueden desempeñar un papel relevante en la biología plaquetaria con el potencial de modular la activación y agregación plaquetaria, tal y como se aborda en una revisión exhaustiva sobre este tema. Además, cada vez hay más pruebas procedentes de estudios epidemiológicos y modelos animales que sugieren que el nivel de expresión de los miARN está desregulado en

la trombosis venosa. En conjunto, los miARNs pueden ser relevantes no sólo como biomarcadores de la TEV, sino que también podrían estar implicados en la patogénesis de la TEV y, por lo tanto, ser potenciales dianas terapéuticas (Morelli et al., 2020).

Teoría que interviene el factor von Willebrand (VWF)

Este factor es uno de los principales determinantes de la hemostasia y la formación de coágulos, tanto en arterias como en venas. Aunque el VWF es conocido principalmente por su papel en la trombosis arterial, varios estudios sugieren un papel patogénico del VWF y su regulador ADAMTS-13 (una desintegrina y metaloproteinasas con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13) en la trombosis venosa. Factores genéticos y no genéticos, como las mutaciones y polimorfismos genéticos, el envejecimiento, el estado hormonal, los grupos sanguíneos ABO y la inflamación sistémica, han intervenido en la modulación tanto de la predisposición a la TEV como de los niveles plasmáticos de FvW (Calabro et al., 2018).

Factores de riesgo

Relacionados con el paciente	Edad avanzada Comorbilidades Inmovilización u hospitalización TEV previa Trombofilia hereditaria
Relacionado con el tumor	Tipo de tumor - Riesgo significativo: gástrico, pancreático, y cerebro. - Riesgo elevado: pulmonar, hematológico, ginecológico, renal, vejiga. Estadio del cáncer Grado microscópico del tumor Compresión tumoral localizada
Relacionado con el tratamiento	Quimioterapia (p. ej., basada en cisplatino, agentes antiangiogénicos) Terapia hormonal Transfusiones de glóbulos rojos y factores estimulantes de la eritropoyesis Cirugía Radioterapia Accesos venosos centrales (Kraaijpoel, Noémie et al., 2019)

Escalas diagnósticas

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), así como las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer y la Sociedad Europea de Oncología

Médica, respaldan el empleo de una herramienta de evaluación de riesgo validada para reconocer a los individuos que presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). (Donnellan et al.,2017). La puntuación de Khorana es la herramienta más conocida para categoriza el riesgo de los individuos oncológicos ambulatorios mediante criterios clínicos y de laboratorio. (cuadro N.-1) esta puntuación también es válida para su uso en pacientes oncológicos hospitalizados, la puntuación de riesgo es > 3. Entre los intentos de perfeccionar la puntuación de Khorana se incluye la puntuación del Estudio del Cáncer y la Trombosis (CATS), que combina el subtipo de tumor y los niveles de dímero D para predecir las personas con mayor riesgo de trombosis asociada al cáncer. La elevación de la PCR, la creatinina y la afectación ganglionar también pueden ser marcadores del riesgo de TEV. Es necesario seguir investigando para determinar si se pueden aprovechar otros parámetros clínicos o de laboratorio para mejorar nuestra capacidad de predecir el desarrollo de TEV y orientar las medidas profilácticas en consecuencia (Sandino et al.,2020).

Características del paciente	Score
Tumor de riesgo muy elevado (estómago, páncreas)	2
Tumor de riesgo elevado (pulmonar, ginecológicos, genitourinario excluyendo próstata)	1
Nivel de hemoglobina inferior a 100 g/L o utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis.	1
Recuento leucocitario prequimioterapia >11 × 10 ⁹ /L	
Recuento de plaquetas previo a la quimioterapia igual o superior a 350 × 10 ⁹ /L	1
IMC ≥ 35 kg/m ²	1

Una puntuación de 0 = categoría de bajo riesgo. Una puntuación de 1-2 = categoría de riesgo intermedio. Puntuación >2 = categoría de muy alto riesgo. (Donnellan et al.,2017)

Escala de Wells

La escala de Wells es un método diagnóstico con baja especificidad, pero permite un manejo rápido y adecuado de los pacientes con síntomas sospechosos, y en esos casos se asignan puntajes de acuerdo con los síntomas y factores de riesgo asociados a la entidad específica. Esta clasificación divide a los pacientes en tres estados o riesgos:

- Bajo riesgo: estos pacientes tienen una puntuación de 1 o menos y un 5% de riesgo de trombosis venosa profunda.
- Riesgo medio: 1 a 2 puntos, 33% riesgo de eventos trombóticos.
- Alto riesgo: con una puntuación superior a 2, el riesgo llega al 85%. (Nicholson et al.,2020)

Diagnóstico

Exámenes de laboratorio:

- El nivel de dímero D se mide de forma rutinaria para descartar la tromboembolia venosa en individuos con neoplasia. Un nivel bajo de dímero D (<1000 ng/ml) en pacientes diagnosticados con trombosis venosa profunda se ha asociado negativamente con la presencia de malignidad. En cambio, los pacientes ambulatorios con TVP suelen presentar niveles de dímero D superiores a 4000 ng/ml. Asimismo, niveles elevados de dímero D (>8 mg/ml) en el momento de la presentación se han relacionado con una mayor incidencia de neoplasias y cáncer metastásico oculto. Los indicadores biológicos, como los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el activador tisular del plasminógeno (TPA), también han sido relacionados con un incremento en la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal, cáncer de mama y otros factores asociados con la formación de coágulos sanguíneos. Además, se han desarrollado modelos de evaluación de riesgo para estratificar a los pacientes que se beneficiarían de la tromboprolifaxis (Falanga et al., 2022; Costa & Araujo, 2021).

Exámenes de imagenología:

- Los métodos de diagnóstico por imagen incluyen el ultrasonido Doppler, que es una técnica no invasiva y segura, y los estudios de imágenes como la tomografía computarizada (TAC), la angiogramografía y la venografía (Lyman et al., 2021).

Tratamiento:

- Según las recomendaciones vigentes, se sugiere el empleo de heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular como opción terapéutica para tratar la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer.
- Recientemente, se han añadido el edoxabán y el rivaroxabán, que son anticoagulantes orales, como opciones terapéuticas. Sin embargo, los anticoagulantes orales presentan un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal en relación con la heparina de bajo peso molecular. El apixabán, un inhibidor oral del factor Xa, ha demostrado eficacia y seguridad favorables en la población general con tromboembolia venosa.
- En estudios previos con pacientes con cáncer, se observó una menor tasa de trombosis recurrente con el uso de heparina de bajo peso molecular durante 6 meses en relación con los inhibidores de la vitamina K. No obstante, es necesario llevar a cabo estudios adicionales para establecer los beneficios a largo plazo de los anticoagulantes orales directos en el tratamiento de la tromboembolia venosa relacionada con el cáncer. (Lyman et al., 2021; Agnelli et al., 2020; Raskob et al., 2018; Khorana et al., 2018).

Discusión

Los múltiples estudios revisados indican que la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer que están recibiendo quimioterapia tiene un efecto sustancial en la asistencia, incluido un aumento del gasto sanitario y un perjuicio en el nivel de vida (Carrier et al., 2019). Además, el tratamiento de la tromboembolia venosa con anticoagulación terapéutica es un reto en los pacientes con cáncer porque a menudo implica inyecciones diarias de heparina de bajo peso molecular y se vincula con un riesgo elevado de recurrencia de la trombosis y complicaciones hemorrágicas graves. Las afecciones coexistentes que son frecuentes en este contexto, como la trombocitopenia y la insuficiencia renal, así como el uso de tratamiento antiagregante plaquetario concomitante, aumentan aún más la probabilidad de hemorragia entre los individuos oncológicos. Por lo tanto, la prevención de las complicaciones tromboembólicas venosas es importante y clínicamente relevante.

En un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, se llevó a cabo una evaluación de la eficacia y seguridad del uso de apixabán (2,5 mg dos veces al día) como medida preventiva de trombosis en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia y tenían un riesgo intermedio-alto de desarrollar tromboembolismo venoso (según la puntuación de Khorana, ≥ 2). Los resultados demostraron que apixabán redujo significativamente la incidencia de tromboembolismo venoso en comparación con el placebo (Carrier et al., 2019). La categorización del riesgo de TEV en individuos ambulatorios con neoplasia es un área de investigación emergente. Las directrices actuales recomiendan el uso de tromboprolifaxis primaria solo en individuos con mieloma múltiple que reciben talidomida o lenalidomida, especialmente cuando se combinan con dosis altas de dexametasona. En cuanto a los demás contextos oncológicos, los paneles internacionales hacen hincapié en la necesidad de estratificar el riesgo de TEV mediante herramientas fáciles de utilizar que han surgido en los últimos años. La más extendida, el método de puntuación del riesgo de Khorana, se basa en cinco variables y es capaz de estratificar a los individuos oncológicos en tres grupos de riesgo (riesgo bajo para una puntuación de 0 puntos, riesgo intermedio para una puntuación de 1 ó 2 puntos, y riesgo alto si la puntuación es > 2) (Cella et al., 2017).

Aunque consigue una buena estratificación del riesgo de los pacientes ambulatorios con cáncer, la puntuación de Khorana tiene algunas deficiencias. Por ejemplo, a pesar de la relevante cohorte de pacientes evaluada, la incidencia de TEV es bastante baja, y la validación de la puntuación se llevó a cabo de forma retrospectiva. Además, no se informa de la proporción de pacientes oncológicos hospitalizados/ambulatorios, y otros indicadores de riesgo de TEV vinculados con el tumor y las condiciones anatómicas que predisponen a la TEV no se han tenido en cuenta en la puntuación de Khorana (Cella et al., 2017). Por consiguiente, se requiere continuar investigando y perfeccionando las herramientas de clasificación de riesgo de tromboembolismo venoso en individuos con neoplasia que reciben tratamiento de forma ambulatoria.

Conclusiones

Se concluye que el tromboembolismo venoso tiene un impacto significativo en la salud pública, ya que se relaciona con un aumento en la carga de enfermedad, la mortalidad y los costos de atención médica. Por ende, se requiere una evaluación integral de los elementos de riesgo asociados al paciente (por ejemplo, trombofilia, comorbilidades, funcionalidad, historial de enfermedad venosa) y los factores tumorales (p. ej., ubicación, estadio, grado del cáncer) y factores relacionados con el tratamiento. factores (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, terapia antiangiogénica, hormonas y atención de apoyo). Además, los parámetros del hemograma (p. ej., plaquetas y leucocitos) y los biomarcadores (p. ej., P-selectina soluble y D-dímero) son marcadores predictivos del riesgo de TEV en individuos con neoplasia y se han utilizado para mejorar la estratificación del riesgo.

La evidencia sugiere que el cáncer en sí está asociado con un estado de hipercoagulabilidad, en parte debido a la liberación de factores procoagulantes como el factor tisular del tejido maligno y la activación de células endoteliales, plaquetas y leucocitos por inflamación. En general, la monoterapia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el tratamiento estándar en el caso de TEV relacionado con el cáncer, los anticoagulantes orales directos ofrecen una opción de tratamiento potencialmente prometedora para pacientes con cáncer con TEV.

Recomendaciones

El panel de guías de ASH ha emitido recomendaciones para pacientes ambulatorios con cáncer que reciben terapia sistémica y tienen diferentes niveles de riesgo de trombosis. En el caso de aquellos con bajo riesgo, se sugiere no realizar trombopprofilaxis en lugar de utilizar la trombopprofilaxis parenteral. Para pacientes en riesgo intermedio, también se recomienda no realizar profilaxis en lugar de la profilaxis parenteral. Sin embargo, para pacientes con alto riesgo, se sugiere utilizar la trombopprofilaxis parenteral (HBPM) en lugar de no realizar ninguna trombopprofilaxis. En cuanto a la elección entre la trombopprofilaxis oral con AVK y ninguna trombopprofilaxis, se recomienda no realizar trombopprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben terapia sistémica. Además, para aquellos con bajo riesgo de trombosis, se sugiere no utilizar trombopprofilaxis oral con un DOAC (apixabán o rivaroxabán). Para pacientes en riesgo intermedio, se recomienda la trombopprofilaxis con un DOAC o no realizar trombopprofilaxis. En el caso de aquellos con alto riesgo, se sugiere la trombopprofilaxis con un DOAC en lugar de no realizarla.

Referencias bibliográficas

Agnelli, G., et al. (2020). Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine*.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915103>



- Alfonso, A., & Inguanzo, I. (2020). Síndrome de Trousseau como manifestación de neoplasias malignas. [Online]. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cm-q-2020/cm-q201n.pdf>
- Arguello, M., Loor, J., & Venegas, C. (2021). Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes diagnosticados con neoplasias útero ováricas. [Online]. Recuperado el 11 de julio de 2022 de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1284441/a12>
- Calabro, P., Gragnano, F., & Golia, E. (2018). von Willebrand Factor and Venous Thromboembolism: Pathogenic Link and Therapeutic Implications. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(03), 249-260. DOI: 10.1055/s-0037-1605564
- Carrier, M., et al. (2019). Apixaban para prevenir la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 711-719. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814468>
- Cella, C. A., Di Minno, G., Carlomagno, C., & Arcopinto, M. (2017). Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *The Oncologist*, 22(5), 601-608. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0246>
- Cocoi, A. F., et al. (2017). Involvement of inflammatory markers in pathogenesis of venous thromboembolism. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 25(3), 227-236. <https://doi.org/10.1515/rrlm-2017-0019>
- Costa, J., & Araujo, A. (2021). Cancer-Related Venous Thromboembolism: From Pathogenesis to Risk Assessment. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 47(06), 669-676. DOI: 10.1055/s-0040-1718926
- Date, K., Ettelaie, C., & Maraveyas, A. (2017). Tissue factor-bearing microparticles and inflammation: A potential mechanism for the development of venous thromboembolism in cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(12), 2289-2299. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13871>
- Donnellan, E., & KHORANA, A. A. (2017). Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *The Oncologist*, 22(2), 199-207. <https://academic.oup.com/oncolo/article/22/2/199/6438570>
- Falanga, A., et al. (2022). Thrombotic complications in patients with cancer: Advances in pathogenesis, prevention, and treatment—A report from ICTHIC 2021. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6(5), e12744. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S247503792200142X>
- Ferreira, A. (2018). Utilidad del modelo de Khorana en pacientes oncológicos con enfermedad tromboembólica venosa. *Boletín Médico de Postgrado*, 34(2), 7-11. <https://revistas.uclave.org/index.php/bmp/article/view/2524/1515>
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2013). Ecuador-Estadísticas Hospitalarias de Camas y Egresos. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Recuperado de [enlace]
- Iorga, R., Bratu, O. Traian, D. Mischianu, D., Socea, A., et al. (2019). Venous thromboembolism in cancer patients: Still looking for answers. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(6), 5026-5032. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.8019>
- Jimenez, M., Fernandez, J., & Vasallo, A. (2021). Identificación del riesgo de trombosis en pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia. [Online]. Recuperado el 11 de julio de 2022 de <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1069/2048>

- Kenmotsu, H., & Notsu, A. (2021). Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study. [Online]. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897954/>
- Khorana, A. A., et al. (2018). Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(9), 1891-1894. https://media.mycme.com/documents/386/khorana_et_al-2018-journal_of_96285.pdf
- Khorana, A., Liebman, H., & Rosovsky, R. (2021). Prediction and prevention of Cancer associated Thromboembolism. [Online]. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794203/>
- Kraaijpoel, N., & CARRIER, M. (2019). How I treat cancer associated venous thromboembolism. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133(4), 291-298. <https://ashpublications.org/blood/article/133/4/291/272766/How-I-treat-cancer-associated-venous>
- Lyman, G. H., et al. (2021). American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*, 5(4), 927-974. <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for>
- Mauracher, L.-M., et al. (2018). Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(3), 508-518. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13951>
- Morelli, V. M., BRÆKKAN, S. K., & HANSEN, J.-B. (2020). Role of microRNAs in venous thromboembolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2602. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2602>
- Mosarla, R., & Qamar, A. (2019). Anticoagulation strategies in patients with Cancer. [Online]. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957366/>
- Mulder, F. I., et al. (2019). The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*, 104(6), 1277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545838/>
- Mulder, F. I., Horváth-Puhó, E., van Es, N., van Laarhoven, H. W. M., Pedersen, L., Moik, F., ... Sørensen, H. T. (2021). Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. *Blood*, 137(14), 1959-1969. <https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1959/474129/Venous-thromboembolism-in-cancer-patients-a>
- Nicholson, M., et al. (2020). Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2467. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2467>
- Raskob, G. E., et al. (2018). Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 615-624. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1711948>
- Sánchez, J. Portillo. (2020). Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer. *Revista Clínica Española*, 220, 17-24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256520301338>

- Sandino, V. M., et al. (2020). Abordaje de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. *Revista Médica Sinergia*, 5(2), e360-e360. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/360/720>
- Sosa, L., Carrasco, I., & Mariscal, I. (2021). El estado protrombótico en los pacientes con cáncer. [Online]. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/gamo/v20n1/2565-005X-gamo-20-1-27.pdf>
- Stark, K., et al. (2018). Distinct pathogenesis of pancreatic cancer microvesicle-associated venous thrombosis identifies new antithrombotic targets in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(4), 772-786. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.117.310262>
- Ünlü, B., et al. (2018). Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(2), 293-302. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13926>
- Wild, C. (2018). Ecuador registra 28.058 nuevos casos de cáncer, según informe de OMS. [Online]. Recuperado el 11 de julio de 2022 de <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-registra-28-058-nuevos-casos-de-c-ncer-seg-n-informe-de-oms-92834>
- Yan, C., Wang, X., & Su, H. (2017). Recent Progress in Research on the Pathogenesis of Pulmonary Thromboembolism: An Old Story with New Perspectives. Volume 2017 | Article ID 6516791 | <https://doi.org/10.1155/2017/6516791>
- Yao, Y., & Xu, Q. (2020). Progress in the study of cancer-associated venous thromboembolism. [Online]. Recuperado el 11 de julio de 2022 de <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1708538120957443>
- Zheng, L., Huang, J., & Mai, Y. (2021). Venous thromboembolism in patients with severe lung cancer: A narrative review. [Online]. Recuperado de <https://apm.amegroups.com/article/view/71518/html>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.