



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud
Departamento de Ciencias de la Salud

Influencia del género en el tromboembolismo venoso
asociado al cáncer

Autor:

Francisco Martín Martos

Directores:

Dr. D. A. Javier Trujillo Santos

Dr. D. Manuel Monreal Bosch

Dr. D. Bartolomé García Pérez

Murcia, julio de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud
Departamento de Ciencias de la Salud

Influencia del género en el tromboembolismo venoso
asociado al cáncer

Autor:

Francisco Martín Martos

Directores:

Dr. D. A. Javier Trujillo Santos

Dr. D. Manuel Monreal Bosch

Dr. D. Bartolomé García Pérez

Murcia, julio de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. A. Javier Trujillo Santos, el Dr. D. Manuel Monreal Bosch y el Dr. D. Bartolomé García Pérez como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Influencia del género en el tromboembolismo venoso asociado al cáncer" realizada por D. Francisco Martín Martos en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 30 de Junio de 2017

Manuel Monreal Bosch

A. Javier Trujillo Santos

Bartolomé Gª Pérez

*A Carmen y a nuestra hija Sofía,
sois la alegría de mi vida
Me hacéis muy feliz,
os quiero con todo mi corazón.
Que Dios os bendiga.*

AGRADECIMIENTOS

Intentaré resumir en unas palabras, los sentimientos y emociones durante estos últimos meses.

En primer lugar quiero expresar el más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Dr. Javier Trujillo, Dr. Manuel Monreal y Dr. Bartolomé García. En especial a mi estimado, amigo y compañero de trabajo el Dr. Trujillo por irradiar ilusión, entusiasmo y motivación, es un lujo trabajar con personas como tú, gracias por soportar multitud de mails y lecturas de corrección “no en las mejores condiciones”, gracias por contar conmigo.

También agradecer al Dr. Monreal su capacidad de liderazgo para mantener esta gran familia que es el grupo de trabajo Riete, de forma desinteresada, cercana y altruista.

Me gustaría dejarle una nota de reconocimiento a la Dra. Núñez Delicado por su cordialidad y simpatía, también por darme el empujón que me faltaba.

En la familia y por cercanía, reconozco el esfuerzo que hacéis cada día por ayudarnos, Valentín y Loli, sois unos suegros de los que me siento muy afortunado y orgulloso, gracias también en nombre de vuestra nieta.

Gracias Elena e Iván por ayudarnos en el cuidado de Sofía, sois los mejores padrinos.

Agradezco a mis padres por darme la vida, por cuidarme como yo lo hago de mi hija, espero que algún día ella pueda dirigirse hacia mí como hoy lo hago yo.

A mi hermano Víctor, que encuentre su motivación, “¡Busca tu objetivo!” me exclamó un conocido de Sapporo. Te quiero hermano mío. Gracias M^e Ángeles, por hacerle feliz.

A mis abuelos, tíos y primos por ser un pedacito de mi vida.

Carmen, amada mía, no hay suficiente papel para plasmar los sentimientos que despiertas en mí. Gracias por tu paciencia y tesón cuando más lo he necesitado, cuidando de nuestra hija y de mí. Por soportar las tardes y noches de trabajo, por estar siempre conmigo. Nunca abandones tu tenacidad, tu alegría y entusiasmo, tampoco el arte de hacer bien las cosas. Os quiero y os adoro a ti y a Sofía.

ARTÍCULOS PUBLICADOS

El contenido de esta Tesis Doctoral ha sido parcialmente publicado en los siguientes trabajos:

- **Martin-Martos F**, Trujillo-Santos J, Barrón M, Vela J, Marchena PJ, Braester A, Hij A, Hernández-Blasco L, Verhamme P, Monreal M and the RIETE Investigators. Gender differences in cancer patients with acute venous thromboembolism. *Thrombosis Research* 2015;135(Suppl 1): S12–5.

- **Martin-Martos F**, Trujillo-Santos J, del Toro J, Bura-Riviere A, Lorenzo A, Barillari G, Soler S, Mahè I, Sahuquillo JC, Monreal M and the RIETE Investigators. Gender differences in patients with venous thromboembolism and five common sites of cancer. *Thrombosis Research* 2017; 151 (Suppl. 1): S16–S20

ABSTRACT

Keywords:

Venous thromboembolism, gender, cancer, anticoagulant drugs, recurrence, hemorrhage, mortality.

Background:

Venous thromboembolism (VTE), comprising deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) is a frequent condition with significant morbidity and mortality, particularly in patients with cancer and thrombotic risk varies according to cancer type, stage, and comorbidities. The outcome of cancer patients with acute venous thromboembolism (VTE) may differ according to gender and the specificities of primary tumor site.

Aims and Methods:

We used the RIETE (international registry of patients with venous thromboembolism) to compare the rate of VTE recurrences, major bleeding and mortality during the course of anticoagulation, according to gender.

In a second analysis, like some variance could be attributed to differences in cancer sites, we assessed if there were gender-differences in the rate of VTE recurrences, major bleeding or death during the course of anticoagulation in patients with 5 common cancer sites: lung, colorectal, pancreas, hematologic or stomach.

Results:

As of August 2014, 11,055 patients with active cancer were enrolled in RIETE, of whom 5,104 (46%) were women. During the course of anticoagulation (mean: 142 days), 505 patients developed recurrent VTE, 429 bled and 2730 died. Compared with men, women had a significantly lower rate of fatal bleeding (risk ratio [RR]: 0.69; 95% CI: 0.47–0.99) and death (RR: 0.90; 95% CI: 0.83–0.97), and a non-significantly lower rate of PE recurrences (RR 0.83; 95% CI: 0.65–1.06) and major bleeding (RR: 0.89; 95% CI: 0.74–1.08).

The second assay came until early 2016. As of January 2016, 12,793 patients with active cancer were enrolled: 1,727 had lung cancer, 1,592 colorectal, 840 hematologic, 517 pancreatic and 459 had gastric cancer. Compared with men (N = 3,130), women (N = 2,005) were more likely to have colorectal, pancreatic or hematologic cancer, and less likely to have lung cancer. Most patients (91%) were initially treated with low-molecular-weight heparin (LMWH), but women received higher daily doses per body weight. Then, 66% kept receiving LMWH for long-term therapy. During the course of anticoagulation, 302 patients developed recurrent VTE, 220 bled and 1,749 died. Compared with men, women had a similar rate of VTE recurrences or major bleeding, and a lower mortality (RR: 0.90; 95% CI: 0.82–0.99). When separately comparing outcomes according to cancer site, women with lung cancer had a lower mortality (RR: 0.79; 95% CI: 0.70–0.92), those with colorectal cancer had a higher mortality (RR: 1.25; 95% CI: 1.02–1.54) and those with gastric cancer had a higher rate of VTE recurrences than men (RR: 2.47; 95% CI: 1.04–5.89).

Discussion and conclusions:

Our data, obtained from a large series of consecutive patients with active cancer and acute VTE, reveal the frequency and severity of VTE recurrences and major bleeding appearing during the course of anticoagulant therapy in real life.

During the course of anticoagulation, cancer women with VTE had a better outcome than men because cancer women with VTE experienced a significantly lower rate of fatal bleeding, all-cause death and urinary bleeding, and a non-significantly lower rate of PE recurrences and major bleeding.

When we analyzed just five common cancers, VTE women with lung, colorectal, pancreatic, haematological or gastric cancer experienced a similar outcome during the course of anticoagulant therapy than men with similar cancers.

RESUMEN

Palabras clave:

Tromboembolismo venoso, género, cáncer, anticoagulantes, recurrencia, hemorragia, mortalidad.

Introducción:

El tromboembolismo venoso (TEV), que engloba tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como al embolismo pulmonar (PE), es una patología frecuente con una significativa morbimortalidad, particularmente en pacientes con cáncer; el riesgo trombótico varía en función del tipo de cáncer, el estadio tumoral y las comorbilidades. El comportamiento de los pacientes con cáncer y tromboembolismo venoso agudo puede diferir según el género y las diferentes localizaciones del tumor primario.

Objetivos y métodos:

Se utilizó la base de datos RIETE (registro internacional de pacientes con tromboembolismo venoso) para comparar la tasa de recurrencias de TEV, hemorragia mayor y mortalidad durante el curso de la anticoagulación, según género.

En un segundo análisis, ya que algunas diferencias podrían atribuirse a las diversas localizaciones del cáncer, se evaluó la tasa de recidivas de TEV, sangrado mayor o muerte durante el curso de la anticoagulación en pacientes con 5 cánceres comunes: pulmón, colorrectal, páncreas, hematológico o estómago.

Resultados:

Hasta agosto de 2014, 11.055 pacientes con cáncer activo estaban inscritos en RIETE, de los cuales 5.104 (46%) eran mujeres. Durante el curso de la anticoagulación (media: 142 días), 505 pacientes desarrollaron TEV recurrente, 429 sangrados y 2730 fallecieron. En comparación con los hombres, las mujeres tuvieron una tasa significativamente menor de hemorragia fatal (riesgo relativo

[RR]: 0,69; IC del 95%: 0,47-0,99) y muerte (RR: 0,90; IC del 95%: 0,83-0,97) y una tasa menor de recurrencias de EP (RR 0,83; IC del 95%: 0,65-1,06) y sangrado mayor (RR: 0,89; IC del 95%: 0,74-1,08) de forma no significativa.

El análisis llegó hasta principios de 2016. Hasta enero de 2016, se registraron 12.793 pacientes con cáncer activo: 1.727 tenían cáncer de pulmón, 1.592 colorrectal, 840 hematológicos, 517 pancreáticos y 459 tenían cáncer gástrico. En comparación con los hombres (N = 3,130), las mujeres (N = 2,005) tenían más probabilidades de tener cáncer colorrectal, pancreático o hematológico, y menos probabilidades de tener cáncer de pulmón. La mayoría de los pacientes (91%) fueron inicialmente tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero las mujeres recibieron dosis diarias más altas por peso corporal; el 66% recibió HBPM como tratamiento a largo plazo. Durante el curso de la anticoagulación, 302 pacientes desarrollaron TEV recurrente, 220 sangraron y 1.749 fallecieron. En comparación con los hombres, las mujeres presentaron una tasa similar de recurrencias de TEV o sangrado mayor, y una menor mortalidad (RR: 0,90; IC del 95%: 0,82-0,99). Las mujeres con cáncer de pulmón tenían una tasa inferior de mortalidad (RR: 0,79; IC del 95%: 0,70-0,92), una tasa superior de mortalidad para el caso del cáncer colorrectal (RR: 1,25; IC del 95%: 1,02- 1,54) y aquellas con cáncer gástrico poseían una mayor tasa de recidivas de TEV que los hombres (RR: 2,47; IC del 95%: 1,04-5,89).

Discusiones y conclusiones:

Nuestros datos, obtenidos de una gran serie de pacientes consecutivos con cáncer activo y TEV agudo, revelan la frecuencia y gravedad de las recidivas en forma de TEV y hemorragias importantes que aparecen durante el curso de la terapia anticoagulante en la vida real.

Durante el curso de la anticoagulación, las mujeres con cáncer y TEV tuvieron un mejor resultado que los hombres debido a que las mujeres con TEV asociado a cáncer experimentaron una tasa significativamente menor de hemorragia fatal, muerte por todas las causas y sangrado urinario, y una tasa menor de recurrencias de EP y de sangrado mayor de forma no significativa.

Cuando analizamos sólo cinco cánceres comunes, las mujeres con TEV con cáncer de pulmón, colorrectal, pancreático, hematológico o gástrico

experimentaron un resultado similar durante el curso de la terapia con anticoagulantes que los hombres con cánceres similares.

ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	5
ABSTRACT Y RESUMEN.....	13
ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	23
ÍNDICE DE FIGURAS	25
ÍNDICE DE TABLAS	27
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	29
1. INTRODUCCIÓN	31
1. 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	38
1. 2. EPIDEMIOLOGÍA	39
1.2.1. Relación entre el cáncer y el TEV.....	43
1.2.2. Relación entre TEV y cáncer	48
1.3. ETIOPATOGENIA DEL TEV ASOCIADO AL CÁNCER: TRIADA DE VIRCHOW	50
1.3.1. Agentes procoagulantes directos.....	53
1.3.1.1. <i>Factor tisular (FT)</i>	53
1.3.1.2. <i>Proteína o factor procoagulante del cáncer (PC)</i>	54
1.3.1.3. <i>Micropartículas (MP)</i>	54
1.3.1.4. <i>Mucina</i>	55
1.3.2. Agentes procoagulantes indirectos.....	55
1.3.2.1. <i>Citocinas</i>	55
1.3.2.2. <i>Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)</i>	56

1.4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DEL TEV EN PACIENTES CON CÁNCER	57
1.4.1. Factores de riesgo asociados a la propia neoplasia.....	59
1.4.2. Factores de riesgo relacionados con el paciente.....	60
1.4.3. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento antineoplásico	62
1.4.4. Biomarcadores	64
1.5. MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE TEV EN PACIENTES CON CÁNCER	65
1.6. SITUACIÓN ACTUAL DEL TEV, EL CÁNCER Y LAS DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES.....	67
1.6.1. Diferencias de género en pacientes con tromboembolismo venoso tras finalizar la terapia anticoagulante.....	67
1.6.2. Diferencias de género en pacientes con tromboembolismo venoso durante la terapia anticoagulante.....	71
1.6.3. Riesgo de TEV en mujeres con cáncer	73
<i>1.6.3.1. Recurrencia de TEV y hemorragia en mujeres con cáncer</i>	<i>75</i>
<i>1.6.3.2. Riesgo quirúrgico de TEV en mujeres con cáncer</i>	<i>75</i>
1.7. MANEJO Y CURSO CLÍNICO DE LA ETV EN RELACIÓN A LOS DIFERENTES TIPOS TUMORALES.....	76
CAPÍTULO II. OBJETIVOS	81
2. OBJETIVOS	83
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	85
3. MATERIAL Y MÉTODOS	87
3.1. DISEÑO DEL REGISTRO, RECOLECCIÓN DE PACIENTES Y DATOS.	87
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES	89
3.2.1. Diferencias de género en pacientes con cáncer activo y evento tromboembólico agudo.....	89
3.2.2. Diferencias de género en pacientes con tromboembolismo venoso agudo y cáncer de pulmón, hematológico, colorrectal, pancreático o gástrico	90

3.3. VARIABLES BASALES DEL ESTUDIO.....	90
3.4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO	92
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	93
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	95
4. RESULTADOS	97
4.1. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO Y ETV	97
4.2. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO Y CÁNCER DE PULMÓN, HEMATOLÓGICO, COLORRECTAL, PANCREÁTICO O GÁSTRICO	104
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.....	113
5. DISCUSIÓN.....	115
5.1. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO Y ETV.....	115
5.2. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO Y CÁNCER DE PULMÓN, HEMATOLÓGICO, COLORRECTAL, PANCREÁTICO O GÁSTRICO.....	118
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.....	121
6. CONCLUSIONES	123
CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA	125
7. BIBLIOGRAFÍA	127

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVK: antagonistas de la vitamina K
bFGF: factor de crecimiento de fibroblastos b
ClCr: aclaramiento de creatinina
CVC: catéter venoso central
EP: embolia pulmonar
ETV: enfermedad tromboembólica venosa
F1 + 2: fragmento de protrombina 1 + 2
FC: frecuencia cardíaca
FG: filtrado glomerular
FT: Factor tisular
FVC: filtro de vena cava
G-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
HR: hazard ratio
HTP: hipertensión arterial pulmonar
IC: intervalo de confianza
IL: interleucina
IMC: índice de masa corporal
Kg: kilogramo
lpm: latidos por minuto
MMP-2: metaloproteasa 2
MP: Micropartículas
NETs: Trampas extracelulares de neutrófilos
OR: odds ratio
PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno
PAR: receptores activadores de proteasas
PC: Proteína procoagulante del cáncer
PCR: proteína C reactiva
RIC: rango intercuartil
RIC: rango intercuartil
RIETE: Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica

RR: Riesgo Relativo

RR: Riesgo Relativo

RR: riesgo relativo

Sat O: saturación de oxígeno

SD: desviación standard

sP-selectina: P-selectina soluble

SPT: síndrome postrombótico

TAS: tensión arterial sistólica

TC: tomografía computerizada

TEV: tromboembolismo venoso

TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

TVP: trombosis venosa profunda

TVS: trombosis venosa superficial

UI: unidades internacionales

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Probabilidad de muerte en los 183 días tras el ingreso hospitalario ...	47
Figura 1.2. Momento de diagnóstico del TEV idiopático en relación con la fecha de hallazgo del cáncer	49
Figura 1.3. Relación etiopatogénica cáncer y sistema hemostático	51
Figura 1.4. Factores de riesgo implicados en el desarrollo de TEV en pacientes con cáncer	51
Figura 1.5. Resumen de las vías patogénicas involucradas en la TEV asociada al cáncer	52
Figura 1.6. Curva de Kaplan-Meier estimando la probabilidad de recurrencia de TEV según el género	68
Figura 1.7. Prevalencia del TEV en mujeres en los diferentes grupos de edad	69
Figura 1.8. Curva de Kaplan-Meier estimando la probabilidad de recurrencia de TEV según el género	70
Figura 1.9. Tasa acumulada de sangrado mayor y TEV recurrente durante el curso de la terapia anticoagulante, en relación al género	72
Figura 1.10. Diferencias de género en la tasa acumulada de EP y hemorragias fatales durante el curso de la terapia anticoagulante	73
Figura 1.11. Incidencia de TEV asociada a cáncer en mujeres	74
Figura 1.12. Tasa de mortalidad asociada al cáncer en mujeres	74
Figura 1.13. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer de mama	78
Figura 1.14. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer de próstata.....	78

Figura 1.15. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer colorrectal.....79

Figura 1.16. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer de pulmón.....79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Factores de riesgo observados en 1231 pacientes consecutivos tratados por un evento tromboembólico venoso	34
Tabla 1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa..	36
Tabla 1.3. Resumen de la epidemiología de un primer evento tromboembólico venoso ...	41
Tabla 1.4. Determinantes de riesgo de ETV en pacientes con cáncer	44
Tabla 1.5. Incidencia de TEV según el tipo de tumor	45
Tabla 1.6. Factores de riesgo de TEV clínicos y biomarcadores en pacientes con cáncer.	59
Tabla 1.7. Modelo predictivo para el cálculo del riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la quimioterapia en pacientes ambulatorios.....	66
Tabla 1.8. Categorías de riesgo y tasas de TEV asociada a quimioterapia	67
Tabla 4.1. Características clínicas y tratamiento de 11055 pacientes con cáncer y ETV en función del género.....	99
Tabla 4.2. Diferencias de género según las características y localización del cáncer.....	100
Tabla 4.3. Estrategias terapéuticas según el género.....	101
Tabla 4.4. Resultados clínicos durante el tratamiento anticoagulante según el género	102
Tabla 4.5. Características basales y presentación TEV inicial según el género.....	105
Tabla 4.6. Estrategias terapéuticas.....	107
Tabla 4.7. Resultados clínicos durante el tratamiento anticoagulante según el género	109
Tabla 4.8. Resultados clínicos en los cinco tipos diferentes de cánceres según el género	111

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) o enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba a dos situaciones relacionadas: la trombosis venosa profunda (TVP) principalmente de extremidades inferiores y la embolia pulmonar (EP).

La TVP generalmente comienza en las venas de la pantorrilla, desde donde puede extenderse hasta las venas más proximales, y posteriormente se libera para causar EP [1,2]. En cada una de estas etapas (TVP distal, TVP proximal o EP) puede o no ser sintomática, esto depende del grado y extensión de la trombosis, de la formación de vasos colaterales y de la gravedad de la oclusión e inflamación vascular asociadas. Un factor adicional que influye en el desarrollo de los síntomas es la capacidad del paciente para tolerar la trombosis, así por ejemplo, una EP de tamaño moderado puede no causar síntomas en un sujeto sano, provocando síntomas severos o muerte en presencia de enfermedad cardiopulmonar avanzada [3].

La anticoagulación es capaz de prevenir la formación y depósito del trombo, lo estabiliza y estimula la fibrinólisis endógena reduciendo el riesgo de trombosis recurrente. Los casos de TVP se resolverán lentamente durante el tratamiento con anticoagulantes, podemos ver cómo los restos trombóticos permanecen detectables aproximadamente en el 40% de los pacientes después de un año, a los 3 meses del inicio del tratamiento únicamente el 29% de ellos mostraba una ecografía doppler normal sin restos trombóticos [4]. La disolución de la TVP es menos probable en los pacientes con una gran carga trombótica al diagnóstico [5] o con cáncer concomitante, ya que en estos casos se incrementa en 3 veces la frecuencia del TEV recurrente. [6-8].

La trombosis daña las válvulas del territorio venoso profundo, por lo que se genera un reflujo venoso e hipertensión en dicho territorio de las extremidades inferiores. Este reflujo asociado a trombosis residual serán los responsables del desarrollo del síndrome posttrombótico (SPT) caracterizado por dolor, pesadez y edema agravados con el ortostatismo prolongado. Si bien es cierto que el mecanismo fisiopatogénico presentado está ampliamente aceptado, existe una

correlación débil entre el grado de severidad del SPT con la extensión trombótica o los cambios hemodinámicos [9-11]. Kahn et al observaron en un ensayo clínico de 2 años de seguimiento (comparando el uso de medias de compresión vs medias placebo) que alrededor del 5-8% de los pacientes con TVP sintomática desarrollaban un síndrome post-trombótico severo (según la escala de Villalta) tanto si utilizaban medias de compresión como si no lo hacían [12].

Respecto al EP sintomático, se conoce que aproximadamente un 10% debutan como EP fatales [13] y aquellos que sobreviven a la fase aguda en ocasiones no se muestran con los síntomas característicos de esta entidad, lo que provoca un retraso en el diagnóstico. Alrededor del 50% de los EP diagnosticados se asocian con disfunción ventricular derecha [14], lo que se relaciona con un incremento en la mortalidad hospitalaria [15]. La etiología de la disfunción del ventrículo derecho es multifactorial y la correlación con la extensión en los defectos de perfusión es limitada incluso en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa [16]. La obstrucción en el flujo de las arterias pulmonares va a provocar una elevación en la presión con hipertensión arterial pulmonar (HTP) en la mitad de los pacientes con EP [17]. Esta presión disminuirá progresivamente con el tratamiento anticoagulante alcanzando en la mayoría de los casos unos niveles normales dentro del primer mes [17].

El riesgo de recurrencia del TEV tras finalizar el tratamiento anticoagulante dependerá de si el evento trombótico inicial estaba asociado o no a factores de riesgo transitorios (recurrencia del 3% por año), al cáncer o la denominada trombosis no provocada o idiopática donde el riesgo de recurrencia era mayor (al menos del 10% por año) [18-21].

Las causas de la trombosis venosa se pueden dividir en dos grupos: hereditarias y adquiridas, y son a menudo múltiples en un mismo paciente. Se han identificado numerosos factores de riesgo implicados en el proceso fisiopatogénico del TEV y que en ausencia de estos factores no suele desencadenarse. Son el resultado de al menos uno de los factores etiológicos que Rudolph Virchow describió en 1884 (daño del endotelio vascular, estasis al flujo venoso y un estado de hipercoagulabilidad). Entre los factores de riesgo que incrementan el riesgo de ETV se han demostrado la edad avanzada, la inmovilización, la cirugía mayor, politraumatizados, antecedentes de un evento TEV, la insuficiencia cardíaca congestiva y el hallazgo de cáncer que es el apartado que trataremos en

profundidad. Así en una revisión de 1231 pacientes consecutivos tratados por ETV, el 96% tenían al menos un factor de riesgo reconocido (**Tabla 1.1**) [22]. Sin embargo, es importante reconocer que el valor predictivo de cada uno de estos factores de riesgo no es el mismo y será relevante en la indicación de profilaxis de ETV.

Tabla 1.1. Factores de riesgo observados en 1231 pacientes consecutivos tratados por un evento tromboembólico venoso

Factores de riesgo	Pacientes (%)
Edad \geq 40 años	88.5
Obesidad	37.8
Antecedentes de ETV	26
Cáncer	22.3
Reposo en cama \geq 5 días	12
Cirugía mayor	11.2
Insuficiencia cardíaca congestiva	8.2
Varices	5.8
Fractura de cadera o pierna	3.7
Tratamiento estrogénico	2
Accidente cerebrovascular	1.8
Politraumatismo	1.1
Parto	1.1
Infarto agudo de miocardio	0.7
\geq 1 factor de riesgo	96.3
\geq 2 factores de riesgo	76
\geq 3 factores de riesgo	39

Adaptada de Anderson Jr et al. [22]

Existen factores de riesgo que tienen una odds ratio suficientemente alta para justificar por sí solos el uso de profilaxis contra la TEV, se enumeran en la **Tabla 1.2**, así podemos citar algunos de ellos:

- a) Cirugía general mayor que alude a cirugía abdominal y torácica que requieran al menos 30 minutos de anestesia.
- b) Cirugía ortopédica mayor que incluye la cirugía ortopédica de extremidades inferiores, sin profilaxis aproximadamente la mitad de los recambios totales de cadera o rodilla desarrollarían un evento TEV, sin embargo solo el 5% de ellos serían sintomáticos. En los pacientes sometidos a una sustitución de cadera, la TVP de pantorrillas (distal)

suele distribuirse uniformemente entre las 2 piernas mientras la TVP proximal suele localizarse en el 90% de las ocasiones en el lado intervenido.

- c) Tras una lesión medular el mayor riesgo de TEV sucede durante las 2 primeras semanas y decrece a partir del 3º mes sin una clara explicación.
- d) La fractura de cadera, pelvis o huesos largos donde primeramente se dejó patente las ventajas de la prevención de ETV.
- e) El cáncer per se incrementa el riesgo de TEV, multiplica por 2 a 3 veces la probabilidad de desarrollar un evento trombótico en pacientes intervenidos quirúrgicamente respecto a los no portadores de cáncer, ya que además esta condición se asocia a otros factores de riesgo como el uso de quimioterapia.
- f) Los pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas, en el ensayo de profilaxis con enoxaparina en pacientes médicos (MEDENOX trial), el 15% de los tratados con placebo e insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV desarrollaron un episodio trombótico confirmado. [23].

Tabla 1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa.

Factores de riesgo alto (odds ratio ≥ 10)
Fractura de cadera o pierna
Recambio de cadera o rodilla
Cirugía general mayor
Traumatismo mayor
Lesión medular
Factores de riesgo moderado (odds ratio 2-9)
Cirugía artroscópica de rodilla
Acceso venoso central
Quimioterapia
Fallo cardíaco congestivo o respiratorio
Terapia hormonal sustitutiva
Cáncer
Anticoncepción hormonal
Accidente isquémico cerebral con paresia
Puerperio
ETV previa
Trombofilia
Factores de riesgo bajo (odds ratio < 2)
Inmovilización en cama > 3 días
Inmovilización por viaje prolongado
Edad avanzada
Cirugía laparoscópica
Obesidad
Gestación
Varices

Existen otros factores de riesgo, que se van a citar, con mayor o menor peso en la indicación de profilaxis antitrombótica y que en general la suma de varios de ellos será la que justifique su uso:

- g) Antecedente de un TEV que aumentará el riesgo de recidiva principalmente en presencia de otros factores asociados.

- h) La edad que se relaciona de forma directa con el desarrollo de TEV, por lo que ésta no es común verla en niños.
- i) La obesidad de forma aislada aporta escaso riesgo y generalmente se asocia a otros factores.
- j) La inmovilización también se puso de manifiesto como un factor riesgo para desarrollar ETV, principalmente objetivada en los casos de hemiplejía.
- k) Los viajes prolongados > 6 horas e incluso Gibbs encontró en las autopsias un 15% de TEV en los pacientes inmovilizados en cama menos de 1 semana respecto a un 80% en los que estuvieron en reposo un periodo mayor [24], pero en general en los casos de TEV relacionada con los viajes suele verse en presencia de otros factores de riesgo predisponentes
- l) La insuficiencia venosa y hallazgo de varices también es un factor que se ha relacionado con la trombosis venosa pero no concluyente y de forma débil.
- m) Durante el embarazo y principalmente en el puerperio se incrementa el riesgo de TEV aunque afortunadamente el riesgo absoluto para desarrollar un evento trombótico es bajo, también está aumentado este riesgo y del mismo modo por el influjo hormonal con los anticonceptivos orales con base estrogénica que incrementan el riesgo de TEV de 3 a 4 veces del mismo modo que lo hace la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia a pesar de tener esta terapia únicamente un 20-25% de la dosis de estrógenos respecto a los anticonceptivos orales.
- n) Estado portador de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico que se estima hasta en el 1-5% de la población general.

Además de los adquiridos, se conocen los factores de riesgo hereditarios que representarán en su conjunto más del 50% de los casos de TEV en pacientes jóvenes o con trombosis no provocada o idiopática.

- a) De todos ellos el déficit de antitrombina es el menos frecuente pero el de mayor riesgo ya que se experimentaron fenómenos trombóticos hasta en el 85% de los pacientes portadores de este déficit a la edad de 50 años.
- b) El déficit de los anticoagulantes naturales como la proteína C y la proteína S, descubiertas en los años 80.

- c) La mutación del factor V de Leiden que provoca una resistencia a la proteína C activada, es la trombofilia más frecuente, aproximadamente un 4-6% de la población general es portadora heterocigota de esta alteración hereditaria (más frecuente en Europa que en África y sudeste Asiático) [25,26]. Incrementa de 3 a 7 veces el riesgo de TEV principalmente en presencia de otro factor predisponente, así hasta un 60% de las mujeres que sufrieron un evento tromboembólico durante el uso de anticonceptivos tenían resistencia a la proteína C activada. [27].
- d) Y por último la mutación G20210A del gen de la protrombina que es la segunda trombofilia entre blancos europeos con una frecuencia del 1,7-3% con un riesgo relativo de trombosis asociada de 2,8 (Intervalo de confianza del 95% entre 1,4 y 5,6) [28].

Se conocen otros estados como la elevación de ciertos factores de la coagulación (VIII, IX y XI) [29] y la hiperhomocisteinemia [30] relacionados con un incremento del riesgo de TEV pero de forma débil y no concluyente.

En general todos estos factores de riesgo tanto adquiridos como hereditarios son condiciones predisponentes para la trombosis y como se ha reseñado incluyen entre otras a la enfermedad neoplásica activa sobre la que nos vamos a centrar y donde además de las presentaciones clínicas citadas (TVP/EP) también observaremos la trombosis arterial, la tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau) y la endocarditis trombótica no bacteriana.

1. 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El médico francés Armand Trousseau (1801-1867) es considerado históricamente el primer científico en describir la asociación entre el cáncer y la trombosis venosa, tanto para la relación del cáncer con la ETV, como para el cáncer oculto en pacientes con trombosis, no obstante Trousseau no fue el primero en descubrir esta asociación. Si analizamos la literatura, ya en 1823 Bouillaud describió tres pacientes de cáncer con trombosis venosa profunda [31]. Especuló que el edema periférico en las piernas de estos pacientes de cáncer era el resultado de la obstrucción de las venas por coágulos de fibrina inducida por el proceso del cáncer. Trousseau tenía 22 años en ese momento. En el citado libro de Trousseau,

publicado en 1865, describió en detalle la relación entre cáncer y TEV, pero eso fue 42 años después de Bouillaud [32].

Trousseau también se cita a menudo por el vínculo entre la trombosis venosa y el cáncer oculto. En sus trabajos revela que todos sus pacientes descritos con TEV ya tenían evidencia de cáncer en el momento del diagnóstico de trombosis. La primera descripción de un paciente con trombosis venosa profunda y la manifestación de un cáncer gástrico varios meses después es de James y Matheson [33] quienes describieron por primera vez, en 1935, el caso de un paciente con una TVP que, varios meses más tarde, fue diagnosticado de un cáncer gástrico. Ellos acuñaron la cuestión de la búsqueda de neoplasia en el momento del diagnóstico de ETV. En 1878, Theodor Billroth encontró evidencia histológica de células tumorales en el interior del trombo sugiriendo una estrecha relación entre la formación de metástasis y la activación del sistema hemostático [34].

Desde entonces, numerosos estudios han confirmado la trombosis como un fenómeno asociado al hecho de padecer cáncer, y se ha considerado como un síndrome paraneoplásico. Sin embargo, el primer estudio prospectivo que valoró la incidencia de cáncer oculto en pacientes con tromboembolia venosa no fue publicado hasta 1982 [35]. Observaron que tras 2 años de seguimiento había diferencias a favor del hallazgo de cáncer (principalmente gastrointestinal, pulmón, mama y útero) en los pacientes con diagnóstico de EP respecto a los que no lo tenían.

1. 2. EPIDEMIOLOGÍA

Varios estudios se han centrado específicamente en la epidemiología de la ETV en la población general. Anderson et al determinaron la incidencia de la ETV en Worcester, Massachusetts, durante un período de 18 meses a mediados de los ochenta, revisando los registros de alta hospitalaria de todos los pacientes codificados con tromboembolismo venoso, incluyendo casos nuevos y episodios recurrentes. En Minnesota, Silverstein et al analizaron los registros médicos de todos los residentes del condado de Olmsted a quienes se les diagnosticó TEV entre 1966 y 1990 (n 2218). Kniffen et al utilizaron los datos de alta hospitalaria de 1986 a 1989 para estimar la incidencia de TVP y EP entre individuos en los Estados Unidos de 65 años de edad, el estudio incluyó TEV recurrente. White et al han reportado

varios estudios usando registros de alta hospitalaria (1990 a 2003) de residentes de California con número de seguridad social (95% de la población) hospitalizados en cualquier hospital no federal de California (95% de la población) con diagnóstico de TVP o EP.

En estos estudios, que incluían poblaciones predominantemente caucásicas, la tasa de incidencia de TEV sintomática estandarizada para la edad y el sexo en la población de los Estados Unidos varió de 71 a 117 casos por 100.000 habitantes. [36,37]. La mayor incidencia, referenciada por Silverstein et al, probablemente reflejaba el gran número de casos de EP detectados en las autopsias [37]. Como se resume a continuación, los efectos de la raza / etnia son tan determinantes que esta incidencia no debe ser extrapolada a no caucásicos.

En la **Tabla 1.3** se resumen los principales factores que afectan la incidencia de TEV.

Tabla 1.3. Resumen de la epidemiología de un primer evento tromboembólico venoso.

Variable	Hallazgo
Incidencia en la población (caucásica)	≈ 70–113 casos/100,000/año
Edad	Crecimiento exponencial con la edad, sobretodo en > 40 años
25–35 años	≈ 30 casos/100,000 personas
70–79 años	≈ 300–500 casos/100,000 personas
Género	Sin claras diferencias entre hombres y mujeres
Raza / Etnia	2,5-4 veces menos riesgo en hispanos e isleños del pacífico asiático
Incidencia relativa de EP vs TVP	Diagnóstico sin autopsia: ≈ 33% EP; 66% TVP
	Con autopsia: ≈ 55% EP, 45% TVP
Variación estacional	Posiblemente más frecuente en invierno, menos en verano.
Factores de riesgo	Idiopáticas del ≈ 25% al 50%
	≈ 15%–25% asociadas a cáncer; 20% tras una cirugía (3 meses)
ETV recurrente	Incidencia a los 6 meses: 7%, mayor en pacientes con cáncer
	EP recurrente más probable tras un EP que tras una TVP
Muerte tras un evento tromboembólico tratado	Incidencia a los 30 días ≈ 6% tras una TVP
	Incidencia a los 30 días ≈ 12% tras un EP

A continuación se va a citar cuál es la incidencias relativa de la TVP y EP; el factor metodológico más importante que afecta a la comparativa de las incidencias relativas entre la TVP y la EP es la dependencia de los datos de la autopsia. En la mayoría de los estudios clínicos que no incluyen datos de autopsias han informado que la incidencia de TVP diagnosticada clínicamente es aproximadamente el doble

que la de EP. Anderson et al objetivan una incidencia de TVP de 48 por 100.000, en comparación con 23 por 100.000 para EP. [36]. Murin et al encontraron que fueron ingresados en hospitales de California 51.233 casos con TVP mientras que 21.625 (30%) tuvieron EP durante el mismo período. En un estudio de pacientes postoperatorios, el 41% de los casos de TEV fueron EP. En el estudio LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology) el 28% de los casos de TEV fueron EP. [38].

Los estudios que incluyen un gran número de casos de TEV diagnosticados por autopsia generalmente encuentran una mayor proporción de casos con EP que de TVP. La incidencia anual de EP y TVP fue de 69 y 48 por 100.000, respectivamente, en hombres mayores de 50 años, según los hallazgos de Silverstein et al. [37]. Es probable que los datos de autopsia sobreestiman la incidencia de EP al detectar casos asintomáticos, mientras que la dependencia del diagnóstico clínico probablemente subestima la incidencia.

Así la ETV es un problema de salud con una incidencia anual estimada de 1 a 2 casos cada 1.000 personas entre la población general. Sin embargo, la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad asociadas con ETV son especialmente elevadas entre los pacientes con cáncer. El riesgo estimado de desarrollar ETV es aproximadamente 4 a 6,5 veces mayor en los pacientes con cáncer en comparación con los pacientes sin cáncer [39,40]. Además, entre los pacientes con cáncer, la ETV es una de las principales causas de muerte.

Walker et al citan al cáncer como un factor de riesgo independiente para la TEV [39]. Del total de casos de TEV, el cáncer representa un 18% de todas las causas (95% intervalo de confianza [IC]: 13,4% a 22,6%) [41]. Según las tasas de hospitalización por TEV, la tasa de incidencia de TEV asociada al cáncer se estima en 8 pacientes por 1000 pacientes / año. De forma similar, en el Estudio de Cáncer y Trombosis de Viena (CATS) -estudio observacional prospectivo- la incidencia acumulada de TEV entre los pacientes con cáncer durante los 19 meses de seguimiento fue del 7,4% [42].

Gussoni, en el registro Riete encontró que el cáncer era el factor de riesgo independiente más importante asociado a la mortalidad por todas las causas y a la mortalidad por EP en pacientes con TEV [43]. En ese estudio, el 3% de las muertes en pacientes con cáncer estaban relacionadas con la EP frente al 1% de las muertes en pacientes sin cáncer ($p < 0,001$). En general, las tasas de supervivencia son

significativamente más bajas y el pronóstico significativamente peor en los pacientes con cáncer con TEV respecto a los que no lo tenían. Por ejemplo, en un estudio del registro danés, los pacientes con cáncer diagnosticado simultáneamente al TEV tuvieron una tasa significativamente menor de supervivencia a un año (12% frente a 36%, $p < 0,001$) y más metástasis a distancia (razón de prevalencia [IC del 95%]: 1,26 [1,13 a 1,40]) en comparación con los pacientes de cáncer sin TEV [44].

Además del mayor riesgo y el peor pronóstico en los casos de TEV asociada al cáncer, los costes sanitarios son aproximadamente 40% - 50% más altos en los pacientes con TEV que en los pacientes sin TEV. Éstos se derivan tanto de pacientes hospitalizados como de los ambulatorios [45,46].

Como se ha citado, existe una relación bidireccional entre el cáncer y el TEV, y presenta una serie de características epidemiológicas en función de la dirección en que se observe dicha relación:

De entre los episodios de TEV, aproximadamente uno de cada 5 están en relación al cáncer y entre los pacientes con cáncer, del 2 al 12% se complicarán con un TEV (concomitante o después del diagnóstico de cáncer)

1.2.1. Relación entre el cáncer y el TEV

En los pacientes con cáncer, son frecuentes las complicaciones en forma de TEV y el tromboembolismo representa la segunda causa de muerte [47]. Varios estudios con diferente diseño estadístico demuestran que la presencia de un cáncer incrementa el riesgo de TEV de 4 a 6,5 veces.

En un gran estudio poblacional con 235.149 casos de cáncer, la incidencia de episodios de TEV sintomáticos confirmados durante los 2 años de seguimiento fue del 1,6%. El 12% de los episodios se produjeron en el momento del diagnóstico del cáncer, y el 88% restante se observaron posteriormente, es durante el primer año de seguimiento donde se producían la mayoría de las complicaciones de TEV [48].

La **tabla 1.4** detalla los determinantes de riesgo de TEV sintomático en pacientes con cáncer; en los modelos de riesgo, Chew et al encontraron que es la enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico del cáncer el mayor predictor de TEV. En pacientes con enfermedad metastásica la mayor incidencia (expresada como eventos de TEV por 100 pacientes-año) se observó para el cáncer de páncreas (20.0), estómago (10.7), vejiga (7.9), útero (6.4), renal (6.0) y pulmón

(5.0) y la mayoría de los eventos trombóticos acontecieron durante el primer año de seguimiento.

El riesgo de un fenómeno tromboembólico fue 4-13 veces mayor en los pacientes con una enfermedad metastásica que en aquellos con una enfermedad localizada. En este estudio también observamos cómo la incidencia del TEV varía en función del tipo de tumor: el cáncer de páncreas y los tumores cerebrales son los que presentan una mayor incidencia anual de TEV (14 y 11%, respectivamente), seguidos de la leucemia mieloide crónica (7,4%), los tumores gástricos (7,4%), de esófago (5,8%), riñón (4,3%) y pulmón (4,3%), mientras que el cáncer de mama presenta una incidencia muy baja (0,9%) (**Tabla 1.5**).

Tabla 1.4. *Determinantes de riesgo de ETV en pacientes con cáncer*

Estadio tumoral
Tipo tumoral
Terapia oncológica
Quimioterapia
Terapia hormonal
Inhibidores de la angiogénesis
Terapia de soporte
Cirugía
Anomalías protrombóticas

Tabla 1.5. *Incidencia de TEV según el tipo de tumor*

Tipo de cáncer	Incidencia bruta (%)	Incidencia anual (%)	Incidencia anual en pacientes con metástasis (%)
Páncreas	5.3	14	28.3
Cerebro-gliomas	6.9	11.1	6.1
Leucemia mieloide aguda	3.7	7.4	7.4
Gástrico	4.5	7.4	16.7
Esófago	3.6	5.8	10.4
Células renales	3.5	4.3	12.1
Pulmón	2.4	4.3	7.4
Ovario	3.3	4.2	5.5
Hígado	1.7	4.1	7.2
Linfoma	2.8	3.7	4
Leucemia linfática crónica	2.7	3.1	2.8
Leucemia linfática aguda	2.6	3.1	3.3
Colon	2.3	2.7	5.7
Leucemia mieloide crónica	1.5	1.8	1.6
Vejiga	1.5	1.7	11.1
Útero	1.6	1.7	9.2
Próstata	0.9	1	1.3
Mama	0.9	0.9	3.8

Modificada de Chew et al. [48].

En otro estudio poblacional por Blom et al, se determinó la duración entre el diagnóstico de cáncer y el hallazgo de TEV y ven cómo el riesgo de TEV es alto en los 3 primeros meses tras el diagnóstico de un cáncer (odds ratio [OR]= 54), descende durante los 3-12 meses siguientes (OR= 14), y es bajo durante el segundo y tercer año tras el diagnóstico (OR= 4) [49]. No obstante, algunos trabajos sugieren que las tasas de TEV en pacientes con cáncer están subestimadas, dado que las revisiones de series de autopsias de pacientes con cáncer han encontrado tasas de tromboembolia del 50-80%.

El desarrollo de TEV en un paciente con cáncer produce una serie de consecuencias clínicas, con un impacto adverso muy significativo sobre la calidad

de vida y la supervivencia de este tipo de pacientes respecto a aquellos pacientes con cáncer que no presentan un episodio de TEV o a los pacientes con TEV pero que no tienen un cáncer.

Los pacientes con cáncer que presentan un episodio de TEV tienen un riesgo tres veces mayor de recurrencia de TEV en los primeros 12 meses (riesgo relativo [RR]= 20,7%) comparado con los pacientes con TEV sin cáncer (RR= 6,8%) [50]. La incidencia acumulada oscila entre el 17,5% a los 2 años y el 30,3% a los 8 años. Además de presentar el triple de recidivas tromboembólicas, tienen el doble de complicaciones hemorrágicas que aquellos con el mismo tipo de neoplasia pero que no desarrollan complicaciones tromboembólicas, por lo que hace que el TEV sea un factor de mal pronóstico en los pacientes con cáncer, ya que supone una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes:

- 1) En pacientes con cáncer el desarrollo de TEV empeora el pronóstico, y así se muestra en un estudio poblacional llevado a cabo por Sorensen et al [44], la supervivencia global al año fue del 12% en los pacientes con cáncer diagnosticados de TEV, frente al 36% en los pacientes con cáncer sin TEV (**Figura 1.1**)
- 2) La ETV se ha descrito como la causa más frecuente de muerte en pacientes con cáncer a los 30 días de seguimiento tras una cirugía [51].
- 3) En los pacientes con cáncer activo que presentan un episodio agudo de TEV, el riesgo de muerte aumenta un 8% respecto a los pacientes con cáncer sin TEV.

De una forma gráfica, en la **Figura 1.1** se muestra la tasa de mortalidad de los pacientes con cáncer y TEV durante los primeros 180 días, dicha tasa es más de 2 veces respecto a los que no desarrollan TEV, por lo que efectivamente ensombrece el pronóstico de los pacientes con cáncer.

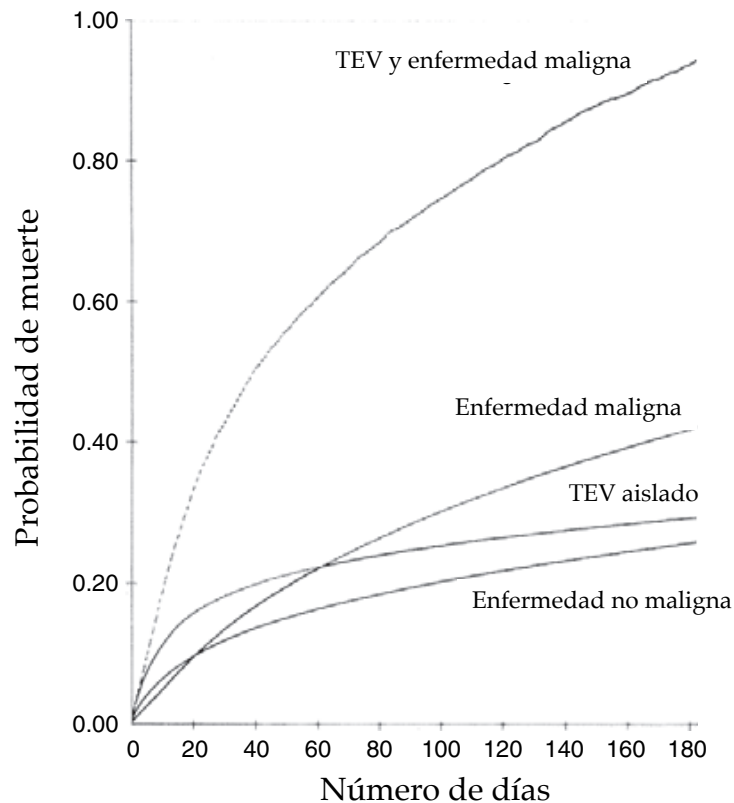


Figura 1.1. Probabilidad de muerte en los 183 días tras el ingreso hospitalario. Modificada de Levitan et al. [52].

De cada siete pacientes con cáncer que mueren en el hospital, uno lo hace de embolismo pulmonar [49]. En comparación con los pacientes que no padecen cáncer, el riesgo de desarrollar ETV sintomática es de seis a siete veces mayor en los pacientes con cáncer, con riesgos similares para el compuesto TVP/EP. En el 60% de estos pacientes, el cáncer estaba localizado o presentaban pocas metástasis, por lo que hubieran tenido una supervivencia mayor en ausencia del episodio de EP.

En el estudio retrospectivo de Khorana et al realizado en 66.106 pacientes con cáncer hospitalizados por neutropenia, se observó que un 2,74-12,1% de ellos sufrían un episodio de TEV durante su primera hospitalización [53], en éstos la mortalidad es dos veces mayor que la de los pacientes con cáncer hospitalizados que no tienen un TEV (OR= 2,01; $p < 0,0001$). Se ha estimado que la morbilidad que produce el desarrollo de una TVP en un paciente con cáncer implica un incremento de la estancia hospitalaria de unos 11 días.

Por el contrario, en otro estudio de Khorana realizado en pacientes ambulatorios que recibían quimioterapia, se observó una mortalidad global del 3,2% durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento y el 10% de estas muertes estaban relacionadas con un episodio de tromboembolismo (arterial/venoso) por lo que representa una de las principales causas de mortalidad. [54].

1.2.2. Relación entre TEV y cáncer

En pacientes con TEV sintomático, la incidencia de un cáncer concomitante (llamado así al desconocido antes del diagnóstico del TEV y encontrado durante el estudio rutinario) en el momento del diagnóstico del TEV varía según los estudios analizados del 4% al 12%. El estadio tumoral suele ser avanzado en los diagnósticos de TEV, en torno a un 40% de los casos tendrán enfermedad metastásica al diagnóstico del evento trombótico [44,55].

Además, el riesgo de cáncer concomitante es de 3 a 4 veces mayor en los pacientes con TEV idiopática o no provocada en comparación con la TEV secundaria. El riesgo de cáncer oculto (es decir, el cáncer que se vuelve clínicamente evidente durante el seguimiento) también aumenta en los pacientes con TEV. Resumiendo 17 estudios de cohortes y dos estudios poblacionales, Otten y Prins calcularon una incidencia para el diagnóstico de nuevos cánceres en pacientes con TEV idiopática o no provocada del 4 al 10%, diagnosticados dentro de los 3 años posteriores al evento trombótico [55]. De nuevo, esta incidencia fue mayor en la TEV idiopática o no provocada que en los pacientes con TEV secundaria.

La incidencia de cáncer es la más alta poco después de que se haya diagnosticado el TEV. En el registro californiano de White et al. se demostró que la incidencia de cáncer fue la más alta durante los primeros 60 días después de un episodio no provocado de TEV (**Figura 1.2**), con una disminución gradual después [56]. En los primeros 4 meses después del diagnóstico de TEV, la tasa estandarizada de incidencia fue 2 veces mayor que la incidencia esperada, mientras que la incidencia observada y esperada de cáncer entre los 4 y 12 meses después de la ETV se igualan siendo prácticamente la misma. También el hallazgo de enfermedad metastásica fue mayor en los primeros 4 meses después de un TEV idiopático. Esto indica que el riesgo de cáncer aumenta durante los primeros meses tras un TEV y que para entonces muchos de estos pacientes tienen ya metástasis.

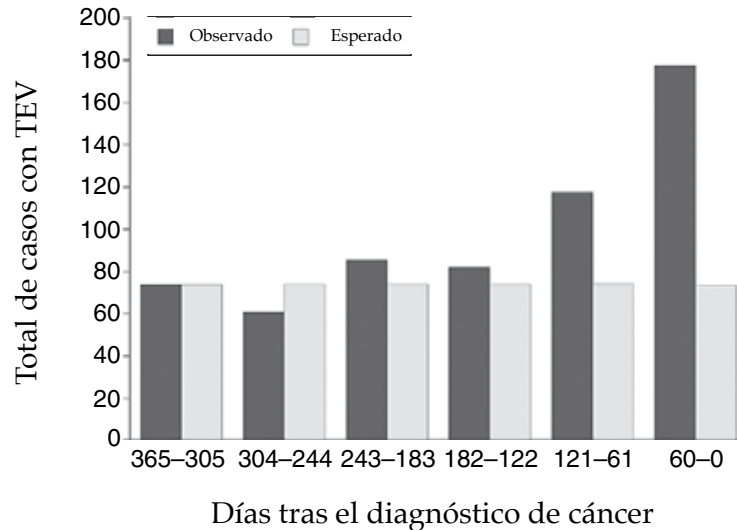


Figura 1.2. Momento de diagnóstico del TEV idiopático en relación con la fecha de hallazgo del cáncer. Modificado de Buller et al. [57].

El riesgo de desarrollar un cáncer evidente después de la TEV también depende del tipo de cáncer. En el registro danés, Sorensen et al demostraron que alrededor del 15% de los pacientes con TEV y cáncer en el primer año tras el evento trombótico tenían cáncer de pulmón, seguidos de próstata (11,4%), páncreas (7,9%), colon (7%) y mama (4,3%) cáncer [44]. La leucemia y el linfoma no Hodgkin se encontraron en el 2,5% de los pacientes.

Teniendo en cuenta la alta incidencia de cáncer en los primeros meses tras el diagnóstico la TEV, la detección de una enfermedad maligna subyacente puede ser clínicamente relevante. Sin embargo en la literatura no hay datos suficientes que apoyen el screening de neoplasia oculta en pacientes con trombosis venosa. Como ya vimos por el estudio de Otten y Prins, observaron una incidencia de cáncer oculto del 4-10% durante los 3 años siguientes al episodio trombótico, siendo esta incidencia mayor en los casos de TEV idiopática o no provocada (4,7-12%) que en los que presentaron factores de riesgo de trombosis (1,5-2%). Varios estudios han tratado de dar respuesta a la idoneidad de realizar este screening, tanto prospectivos de cohortes multicéntricos como The Trousseau Study por Van Doormaal et al [58] comparando una estrategia de cribado limitado frente al extenso, Rieu et al [59] analizando el subgrupo de pacientes mayores de 70 años incluso ensayos aleatorizados como el estudio SOMIT [60] o revisiones sistemáticas

y en general concluyen que no hay evidencia suficiente para apoyar un cribado ampliado (más allá de la historia, examen físico, radiografía de tórax y análisis de sangre completo) aconsejando en mantener un umbral de sospecha alto para el caso del TEV idiopático o no provocado (sobre todo varones, edad avanzada, bilateral o recurrente) sin evidencia que apoye el seguimiento más allá de los 12 meses tras el episodio trombótico.

1.3. ETIOPATOGENIA DEL TEV ASOCIADO AL CÁNCER: TRIADA DE VIRCHOW

La patogénesis del TEV asociado al cáncer es multifactorial y probablemente afecte a vías confluentes y superpuestas entre ambos. Existe una estrecha relación epidemiológica dual entre el cáncer y la trombosis, que tiene también su reflejo en los mecanismos etiopatogénicos, así las células cancerosas interactúan con los mecanismos de la coagulación de una forma bidireccional. Forman un círculo vicioso en el que el tumor libera factores procoagulantes que activan la coagulación sanguínea produciendo trombina que, a su vez, favorece la angiogénesis y el crecimiento tumoral, e induce la formación de fibrina que media la adhesión de las células tumorales al endotelio vascular, facilitando la migración hacia los tejidos y contribuyendo así a la progresión tumoral (**Figura 1.3**).

Esta interacción entre células tumorales, sistema hemostático y células sanguíneas, junto con ciertas características propias del tumor, de los pacientes y del tratamiento oncológico administrado (**Figura 1.4**), van a condicionar una etiopatogenia multifactorial del TEV; en la base de este mecanismo fisiopatológico está la triada de Virchow (éstasis venosa, hipercoagulabilidad y lesión de la pared vascular) [47].



Figura 1.3. Relación etiopatogénica cáncer y sistema hemostático.

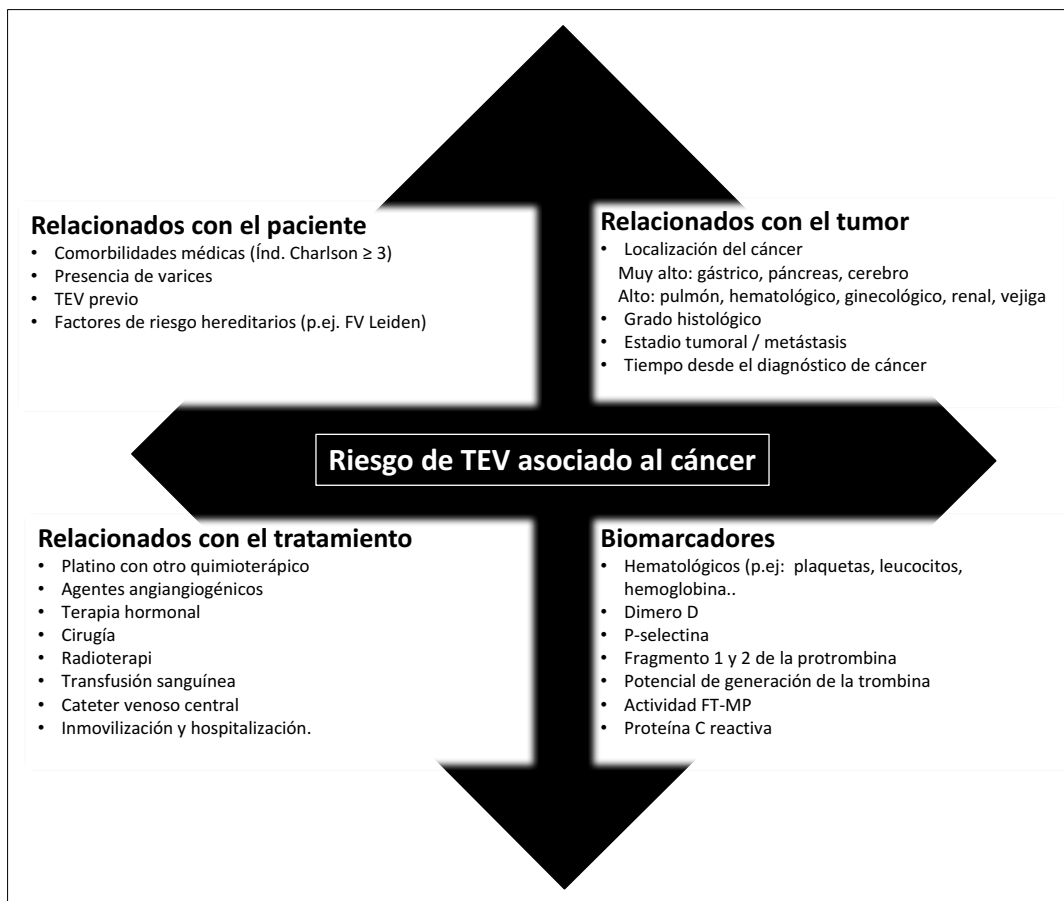


Figura 1.4. Factores de riesgo implicados en el desarrollo de TEV en pacientes con cáncer. Adaptada de Cihan Ay et al. [61]

Algunos de los factores que contribuyen al estado de hipercoagulabilidad por el cáncer incluyen la activación directa de la vía de coagulación, la inducción de respuestas inflamatorias mediante la interacción indirecta y la inhibición de la actividad fibrinolítica. La **Figura 1.5** muestra un resumen de algunas de estas vías.

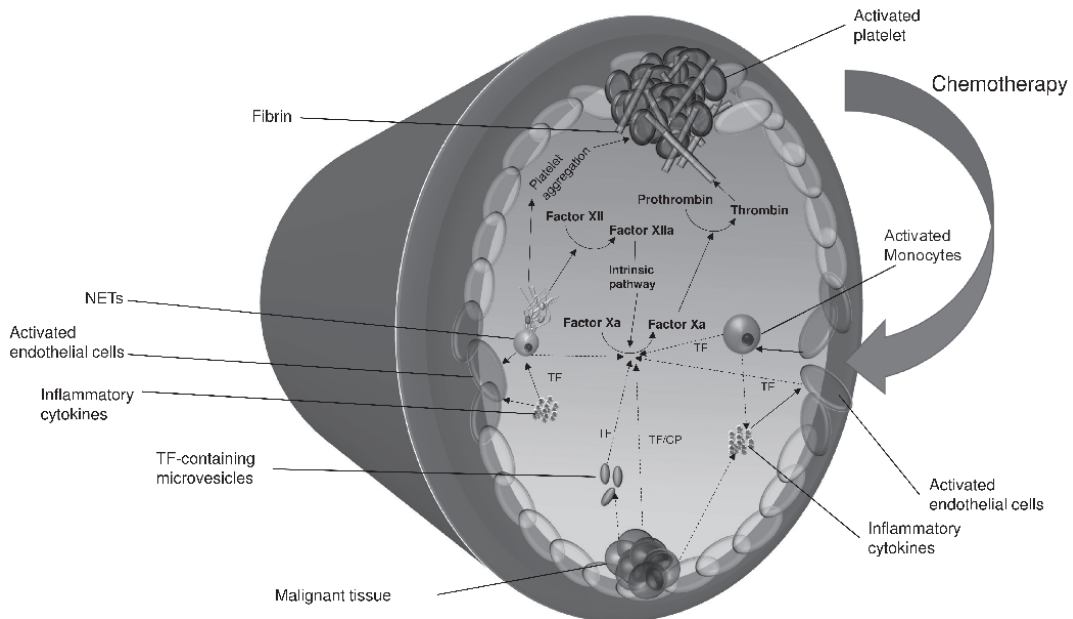


Figura 1.5. Resumen de las vías patológicas involucradas en la TEV asociada al cáncer. Tomado de Cihan Ay et al. [61].

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la activación del sistema hemostático en las neoplasias son múltiples y, por tanto, implican a diversos factores. Sin duda, los factores de riesgo para padecer tromboembolia venosa influirán en la presencia de manifestaciones clínicas, pero de forma específica la expresión de diversas proteínas procoagulantes por las células tumorales, sobre todo el factor tisular (FT), son la causa principal en la generación de trombina, la activación de las plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Se van a enumerar el conjunto de agentes procoagulantes expresados por las células tumorales.

1.3.1. Agentes procoagulantes directos:

1.3.1.1. Factor tisular (FT)

Es una glucoproteína transmembrana sobreexpresada en las células tumorales de forma constitutiva y aberrante que conduce a un estado de hipercoagulabilidad local y sistémico. Los fosfolípidos como la fosfatidilserina y la secreción de heparinasa potencian la actividad del FT. La heparinasa degradará los glucosaminoglicanos endoteliales como el heparán sulfato de la matriz extracelular y así va a favorecer la progresión local y metastásica del cáncer. La heparinasa bloquea el efecto antitrombótico del TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), lo que va a provocar una mayor actividad de FT. Esta trombina generada en exceso será la responsable del estado de hipercoagulabilidad, ya que provocará la activación plaquetaria y de los factores V y VIII, que a su vez retroalimentan el sistema para producir más trombina de nuevo y propagando de este modo la coagulación.

El complejo FT-factor VIIa inhibe la apoptosis y prolonga la supervivencia de las células tumorales a través de un mecanismo trombina-independiente: tras la unión al factor VII, el dominio citoplasmático del FT transduce señales downstream a través de las vías MAP-cinasa, PI3-cinasa/ AKT y Jak/STAT24.

El FT no se expresa en las células endoteliales ni en los monocitos ni en los macrófagos en condiciones normales, sino como respuesta a estímulos inflamatorios: citocinas (interleucinas [IL] 1 y 6, y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]), lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) y daño tisular [47].

La trombina y el factor tisular participan en la progresión tumoral facilitando la angiogénesis mediante la activación de receptores activadores de proteasas (PAR), estos receptores se expresan en células tumorales y endoteliales, en plaquetas, macrófagos y en el músculo liso. Además, la trombina ha mostrado en estudios experimentales una alta actividad prometastásica en diferentes modelos animales. En células endoteliales, la trombina ayuda a la sobreexpresión de genes proangiogénicos como VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), VEGFR (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial), bFGF (factor de crecimiento fibroblástico) y metaloproteasas (MMP-2), la trombina también disminuirá la expresión de genes antiangiogénicos como la trombospondina [62].

La activación de ciertos oncogenes (K-ras, MET y EGFR) o la inactivación de genes supresores (p53, PTEN) inducen la sobreexpresión de FT en las células tumorales. Esto sugiere que el FT es parte de un programa genético que soporta la transformación y la progresión tumoral, así la inhibición del EGFR conlleva una disminución de la expresión de FT en las células tumorales y a su vez la inactivación de PTEN, mediada por la hipoxia, se relaciona con la sobreexpresión de FT en las células tumorales y endoteliales. [63].

1.3.1.2. Proteína o factor procoagulante del cáncer (PC)

El factor procoagulante del cáncer es una cisteín-endopeptidasa que se encuentra expresada en células tumorales y en el tejido del amnios y el corion, pero no en células con diferenciación normal. La proteína procoagulante del cáncer a diferencia del factor tisular, puede generar trombina por activación directa del factor X sin intervención del factor VII, que es el sustrato sobre el que actúa el FT para activar la hemostasia. La proteína o factor procoagulante del cáncer se ha descrito especialmente en las células blásticas de la médula ósea en la leucemia aguda promielocítica al diagnóstico, y desaparece cuando se alcanza la remisión de la enfermedad [64].

Se ha postulado su valor como marcador sensible y específico en el diagnóstico precoz de tumores ya que existen concentraciones plasmáticas elevadas de este factor en el 85% de los pacientes con cáncer, pero no en pacientes sin tumor.

1.3.1.3. Micropartículas (MP)

Las MP son fragmentos extraídos de la membrana plasmática de numerosos tipos de células, incluyendo tumores, células sanguíneas y células endoteliales que actúan como mediadores de comunicación célula - célula y son liberadas cuando están expuestas a condiciones de estrés como estados inflamatorios, trombosis, cáncer, síndrome antifosfolípido, traumatismos o insuficiencia cardíaca. Tienen actividad procoagulante que se debe a la expresión de fosfatidilserina y FT en la membrana de las MP.

Las MP son altamente procoagulantes: conocido es que las MP derivadas de plaquetas tienen una actividad procoagulante de 50 a 100 veces mayor que las plaquetas activadas [65]. En comparación con los adultos sanos, los pacientes con

cáncer, incluyendo el mieloma y los cánceres metastásicos de mama y de páncreas, tienen una alta concentración de MP y FT activado y esta comparativa también es evidente en aquellos con cáncer y TEV respecto a los que no tienen un tromboembolismo venoso [66,67]. En los sujetos con cáncer con altos niveles de MP y expresión de FT positiva, la incidencia acumulada de TEV fue del 27% frente al 7% en los pacientes con niveles bajos. En un estudio, se encontró una correlación significativa entre la actividad de la MP con expresión de FT positiva y el tiempo de formación del coágulo de fibrina en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. En consonancia con este hallazgo, la presencia de MP con FT activado en pacientes con cáncer aumentó 7 veces el riesgo de desarrollar TEV frente a pacientes de cáncer sin niveles detectables (odds ratio [IC del 95%]: 7,00 [0,85-82,74]) [68]. Sin embargo, en un análisis del estudio CATS, la actividad de la microvesícula y expresión de FT positiva no se correlacionó con el riesgo de desarrollar TEV en pacientes con cáncer pancreático, gástrico, colorrectal o cerebral cuando se realizó un análisis de riesgos competitivos, aunque sí se asociara a un aumento del riesgo de mortalidad. [69].

1.3.1.4. *Mucina*

Son proteinglicanos sulfatados o con ácido siálico producidos por ciertos carcinomas (mucinosos) que presentan sitios de unión en su molécula para la P y L-selectinas, facilitando la interacción de las células tumorales con las células endoteliales, plaquetas y macrófagos, favoreciendo así los procesos trombóticos.

1.3.2. Agentes procoagulantes indirectos:

1.3.2.1. *Citocinas:*

Las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 1 beta (IL-1 β) intervienen en diversidad de funciones relacionadas con la actuación de las células endoteliales, los monocitos y los macrófagos en la vía de la coagulación, así como en la expresión de factores procoagulantes y moléculas de adhesión [47].

Los pacientes con cáncer tienen incrementados los niveles de citocinas proinflamatorias circulantes que contribuyen a la formación anómala del coágulo de fibrina. Además, se observa un incremento de IL-6 significativamente mayor en

los sujetos con cáncer asociado a TEV respecto a los que no tienen tromboembolismo venoso. La liberación de estas citocinas proinflamatorias (tales como la IL-6 y el TNF α) pueden alterar el balance homeostático estimulando la liberación de factores procoagulantes como el FT y el factor de Von Willebrand de las células endoteliales. [70].

Las citocinas además de actuar sobre el FT, poseen un efecto antifibrinolítico al activar el PAI-1 (inhibidor 1 del activador del plasminógeno) en las células endoteliales, que también puede ser expresado directamente por las células tumorales. El PAI-1 es el mayor inhibidor de la activación del plasminógeno y por lo tanto es un inhibidor de la degradación del coágulo de fibrina [71]. Se han detectado niveles elevados de PAI-1 en individuos con diferentes tipos de cáncer como el de ovario y mieloma múltiple. También se detectó ARNm de PAI-1 en células endoteliales a partir de los tumores de pacientes con cáncer colorrectal [72]. La IL-1 y el TNF α también inhiben la síntesis endotelial de trombomodulina, receptor de membrana endotelial de alta afinidad de la trombina que, al unirse a ésta, forma un complejo trombomodulina-trombina que activa la proteína C (un potente anticoagulante). Esta regulación al alza de FT y del PAI-1 y a la baja de trombomodulina conducen a una situación protrombótica al inhibir la actividad fibrinolítica.

1.3.2.2. *Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)*

Los neutrófilos contribuyen a la formación de trombosis microvasculares debido, fundamentalmente, a su habilidad de estabilizar el microtrombo por liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), estas trampas están compuestas principalmente por ADN, histonas como H1 y H2a e incrustaciones de péptidos y enzimas antimicrobianas como catepsina G, mieloperoxidasa y elastasa. Las NETs impiden la diseminación de microorganismos ya que constituyen una barrera física y facilitan la destrucción microbiana al favorecer una alta concentración local de moléculas antibacterianas. Los constituyentes de las NETs se pueden unir a las plaquetas, potencian la actividad de la elastasa y activan la hemostasia a través de la vía del contacto. También se ha visto que las NETs, en conjunto con la elastasa de neutrófilos con actividad serín proteasa, promueven la formación de fibrina mediante la degradación de TFPI y la activación del factor Xa. [73].

La formación de NETs (es decir, NETosis) se describió originalmente como parte del sistema inmune innato, en el que la presencia de patógenos puede inducir granulocitos de neutrófilos para liberar estas trampas extracelulares que pueden capturar y matar a los microbios. Sin embargo, las NET también se encuentran dentro de las TVP y tienen efectos protrombóticos [74,75]. Además, los tumores pueden secretar el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), una citoquina que puede contribuir a la trombosis asociada al cáncer mediante la inducción sistemática de neutrófilos hacia NETosis [75].

La co-localización *in vitro* de los neutrófilos con células endoteliales activadas (un estado pro-inflamatorio y procoagulante de las células endoteliales asociado con la disminución de la integridad vascular y el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión de leucocitos) desarrolla el fenómeno de NETosis, en parte por la acción de citocinas. Las NETs, a su vez, promueven la formación de fibrina a través de la estimulación de la adhesión plaquetaria y la activación del factor XII, así como la inducción de la muerte de las células endoteliales [76].

1.4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DEL TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

Se han identificado una gran variedad de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con cáncer, que pueden dividirse en cuatro grupos y se resumen en la **Tabla 1.6**:

- a) relacionados con el propio cáncer
- b) factores específicos del paciente
- c) relacionados con el tratamiento antineoplásico administrado
- d) biomarcadores

Estos factores de riesgo han sido identificados mayoritariamente en estudios retrospectivos, y muy pocos han sido validados en estudios prospectivos de cohortes o ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no se sabe aún si todos ellos pueden ser agentes causales del TEV. El riesgo de desarrollar un episodio de TEV no es igual en todos los pacientes con cáncer, ni incluso en cada paciente a lo largo del tiempo, de manera que los distintos factores de riesgo pueden interactuar en el mismo enfermo de forma sincrónica o metacrónica. Se trata de un proceso dinámico durante la evolución de la enfermedad neoplásica, pero siempre con un

riesgo aumentado. En las primeras etapas de la enfermedad, entre el diagnóstico y la instauración del tratamiento antineoplásico, el riesgo se incrementa, y es mayor durante las hospitalizaciones. En el periodo de remisión de la enfermedad, el riesgo es más bajo y vuelve a aumentar con la recidiva, la diseminación metastásica y en la fase terminal [77].

Tabla 1.6. Factores de riesgo de TEV clínicos y biomarcadores en pacientes con cáncer.

<p>Factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer</p> <p>Factores asociados a la propia neoplasia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad tumoral activa • Localización del tumor primario (páncreas, estómago, tumores cerebrales, pulmón, linfoma, mieloma, ginecológicos y genitourinarios, excepto próstata) • Presencia de adenopatías regionales voluminosas con compresión vascular extrínseca • Enfermedad avanzada o metastásica <p>Factores relacionados con el paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (>65 años) • Presencia de comorbilidades: obesidad (índice de masa corporal ≥ 35), infecciones, insuficiencia renal, respiratoria o cardíaca • Hospitalización e inmovilización prolongadas • Historia previa de tromboembolia venosa • Raza negra • Sexo femenino • Embarazo • Consumo de tabaco • Estados de trombofilia genéticamente determinados (mutación del factor V de Leiden o de la protrombina 20210A) o adquiridos (embarazo) <p>Factores relacionados con el tratamiento antineoplásico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía mayor reciente • Administración de quimioterapia • Presencia de un catéter venoso central • Terapia hormonal: moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno o raloxifeno), inhibidores de la aromataza de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano), acetato de megestrol y fosfato de estramustina • Uso de compuestos estrogénicos en la terapia hormonal sustitutiva y el tratamiento anticonceptivo oral • Terapia antiangiogénica: talidomida o lenalidomida (sobre todo combinadas con doxorubicina y dexametasona, respectivamente) y bevacizumab, si se asocia a quimioterapia • Uso de factores estimulantes de la eritropoyesis (epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina alfa) <p>Biomarcadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cifras de plaquetas $\geq 350.000/\text{mm}^3$, de leucocitos $\geq 11.000/\text{mm}^3$ y/o de hemoglobina $< 10 \text{ g/mL}$, previa a la administración de quimioterapia • Una elevación plasmática del dímero-D, la proteína C reactiva y/o la proteína P-selectina

1.4.1. Factores de riesgo asociados a la propia neoplasia

Los factores relacionados con el tumor incluyen la localización, el grado y estadio del cáncer, así como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. En un estudio de 1989 que investigó la prevalencia de la EP en la autopsia de pacientes con cáncer, encontró que significativamente más pacientes con cáncer tuvieron EP

en la autopsia en comparación con los pacientes sin neoplasia que murieron de otras causas, principalmente de enfermedad cardiovascular (10,5% vs 8,4%). La prevalencia más alta se observó en pacientes con cáncer de ovario, cáncer de vías biliares extrahepáticas y cáncer de estómago (34,5%, 31,7% y 15,2%, respectivamente) [78]. Del mismo modo, un registro de 2006 que evaluó 20 de los cánceres más comunes, encontró la mayor incidencia de TEV y cáncer concomitante al diagnóstico en pacientes con tumores metastásicos de páncreas, estómago, pulmón, útero, vejiga y riñón [48]. En general, los tipos de cáncer más frecuentemente asociados con TEV son los cánceres gástricos y pancreáticos. Otros cánceres asociados a un alto riesgo de TEV son el cerebro, los ginecológicos, el pulmón, el riñón, la vejiga, el hueso y los hematológicos; sin embargo, el cáncer de mama presenta una incidencia de TEV muy baja [39,48,56,78].

Los pacientes con cáncer metastásico tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar TEV en comparación con los pacientes con cáncer localizado [48,49]. En el registro CATS, las probabilidades acumuladas de TEV después de seis meses en pacientes con cáncer local, regional o metastásico fueron 2,1%, 6,5% y 6,0% respectivamente ($p = 0,002$) [79]. Es interesante observar que, en este estudio, la probabilidad acumulada fue similar en pacientes con cánceres regionales o metastásico, mientras que los pacientes con cáncer en estadio local tuvieron un riesgo de TEV mucho menor.

La clasificación histológica es también un importante marcador de riesgo. En el registro CATS, después de ajustar para cofactores incluyendo metástasis a distancia, sexo y edad, la tasa de TEV fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con tumores de alto grado en comparación con aquellos con tumores de bajo grado (hazard ratio [HR] [IC del 95%], 2,0 [1,1 - 3,5], $p = 0,015$) [79]. También existe una asociación entre la TEV y el cáncer que depende del tiempo, la mayoría de los eventos de TEV ocurren dentro de los primeros 3-6 meses después del diagnóstico de cáncer [39,48,49].

1.4.2. Factores de riesgo relacionados con el paciente

Los factores para desarrollar TEV en pacientes con cáncer incluyen la edad avanzada (>65 años), la obesidad y la presencia de comorbilidades médicas [39,80]. Aunque no todos los estudios han reflejado la asociación entre la edad avanzada o

la obesidad y el aumento del riesgo de TEV en pacientes con cáncer [48,80], la presencia de patologías médicas, en concreto el índice de comorbilidad de Charlson > 3 , se ha relacionado con el TEV asociado al cáncer [80,81]. La aparición de venas varicosas y TEV previo también se ha asociado con TEV en pacientes con cáncer [82].

La hospitalización y la inmovilización prolongada incrementan el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Heit et al [40] observaron una OR de riesgo de desarrollo TEV de 21,72 y 7,98 en pacientes hospitalizados o encamados en el domicilio, respectivamente, al compararlos con pacientes no institucionalizados.

Se ha descrito que una historia previa de TEV puede suponer un factor de riesgo independiente de desarrollo de un nuevo episodio de TEV. La incidencia acumulada de un TEV recurrente a los 12 meses del primer episodio en los pacientes con tratamiento anticoagulante fue del 20,7% en los que tenían cáncer y del 6,8% en los que no lo presentaban [50,83].

La raza también se ha identificado como un factor de riesgo desarrollo de TEV. El riesgo es mayor en la población afroamericana o de raza negra, y menor en la del área asiática del Pacífico e Islandia.

Se identificó un antecedente familiar de un evento tromboembólico venoso como factor de riesgo de TEV en pacientes con varios tipos de cáncer, incluidos los cánceres testicular, mamario, rectal y estomacal. De manera similar, en un estudio prospectivo de mujeres con cáncer de mama sometidas a tratamiento con tamoxifeno adyuvante, las pacientes que desarrollaron TEV tuvieron una probabilidad significativamente mayor de tener una mutación del factor V de Leiden en comparación con las pacientes sin TEV [84]. En general, la evidencia acumulada sugiere que la trombofilia hereditaria es también un factor de riesgo importante para la TEV asociada al cáncer. Los factores de riesgo genético representan, según diversos estudios, entre el 55 y el 60%. Estos factores están presentes a lo largo de toda la vida y no pueden modificarse, entre ellos por su prevalencia, citar la mutación del factor V de Leiden, presente en el 5% de la población general, que aumenta 8-12 veces más el riesgo de TEV en los pacientes con cáncer respecto a los individuos con la mutación, pero sin una neoplasia maligna [49]. La mutación del gen de la protrombina G20210A, presente en el 2% de la población, supone un riesgo de TEV dos veces mayor.

1.4.3. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento antineoplásico

El tratamiento del cáncer en sí mismo puede aumentar significativamente el riesgo de TEV. Entre los tratamientos más trombogénicos se pueden citar la quimioterapia (cisplatino) y los antiangiogénicos (talidomida o bevacizumab).

La administración de quimioterapia es un factor de riesgo independiente de TEV que aumenta hasta seis veces el riesgo de padecer un episodio tromboembólico, tanto venoso como arterial, y con una incidencia anual estimada de TEV del 10-20%, en función del tipo de citostáticos administrados [85,86]. Así para el cisplatino se han publicado tasas de TEV del 8-18% y para el fluorouracilo del 15-17%.

Respecto a la terapia antiangiogénica, hay evidencias de una asociación entre ciertos tratamientos antiangiogénicos y el riesgo de desarrollar TEV. La talidomida o la lenalidomida (sobre todo combinadas con doxorrubicina y dexametasona, respectivamente), utilizadas en el tratamiento del mieloma múltiple, se asocian a una tasa de TEV del 20-40% [87]. El bevacizumab, cuando se asocia a quimioterapia, incrementa el riesgo de tromboembolia arterial comparado con la quimioterapia sola [88]. Este riesgo aumenta con la edad y con una historia previa de tromboembolia arterial.

La cirugía del cáncer está asociada con TEV; los pacientes con cáncer hospitalizados, sometidos a una cirugía mayor, presentan un riesgo mayor de TEV (OR= 21,7) que los pacientes con cáncer no intervenidos [54]. En ausencia de trombopprofilaxis, la incidencia postoperatoria de TVP es dos veces mayor en los pacientes con cáncer. Muchos otros factores contribuyen a esta alta frecuencia de TEV en pacientes intervenidos: edad avanzada, complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, estado general del paciente, etc. De hecho, si la profilaxis antitrombótica no se extiende más allá de la estancia hospitalaria, el riesgo de TEV se mantiene (por ello se prolonga el tiempo de trombopprofilaxis a cuatro semanas) [89].

La terapia hormonal influye negativamente en el devenir del TEV. El uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno o raloxifeno) para la prevención o el tratamiento de ciertos tumores dependientes de estrógeno (mama, próstata, endometrio, ovario) aumenta el riesgo de desarrollar TEV. Este riesgo es mayor si se asocia quimioterapia [90]. Los inhibidores de la aromatasa de

tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) se asocian a una tasa de TEV menor que el tamoxifeno. El uso de compuestos estrogénicos en la terapia hormonal sustitutiva [91] o el tratamiento anticonceptivo oral también incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso, así como el uso de orexígenos, por ejemplo el tratamiento con acetato de megestrol.

Las eritropoyetinas recombinantes humanas (epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina alfa), utilizadas en el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer, se han asociado a un aumento del riesgo de TEV en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados y varios metaanálisis, con un aumento del RR de aparición de episodios tromboembólicos del 67% (HR= 1,67; IC del 95%: 1,35-2,06) [92]. Cuando se estratifica el riesgo de episodios tromboembólicos por el nivel de hemoglobina objetivo o diana, se observa que si la administración de eritropoyetina se interrumpe cuando se alcanzan los 12-13 g/dL de hemoglobina, los pacientes no presentan un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos (HR= 0,7; IC del 95%: 0,29-1,67) [93]. Debe recomendarse su uso ajustándose a las indicaciones aprobadas y a las recomendaciones de las guías clínicas sobre su correcta administración.

Los catéteres venosos centrales. Numerosos estudios han identificado la presencia de un catéter venoso central (CVC) como un factor de riesgo de desarrollo de TVP en las extremidades superiores, especialmente en pacientes en tratamiento con quimioterapia [94,95]. Existen discrepancias entre los diferentes estudios sobre la incidencia de trombosis relacionadas con los CVC, que podrían deberse a las mejoras recientes de sus materiales y diseño, así como a los diferentes métodos de diagnóstico de trombosis utilizados en los estudios. Los estudios que utilizan la flebografía como método diagnóstico muestran tasas de TVP más altas (37%) que los que utilizan métodos no invasivos, como la eco-Doppler. Actualmente, la incidencia de trombosis clínica relacionada con CVC es baja, en torno al 3-4% [94,95].

Por último, respecto a la administración de radioterapia, hay pruebas que sugieren una asociación entre la radioterapia y la TEV en pacientes con cáncer [96,97].

1.4.4. Biomarcadores

Entre los marcadores hematológicos, un recuento elevado de plaquetas está asociado de forma independiente con TEV en pacientes con cáncer, destacando en el estudio CATS un riesgo de hasta 3,5 veces mayor de TEV en pacientes con recuento de plaquetas $\geq 443 \times 10^9 / L$ [98]. Los biomarcadores hematológicos también asociados con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer incluyen recuentos de leucocitos elevados y bajos niveles de hemoglobina [99].

En el estudio CATS se muestran otros biomarcadores asociados de forma independiente con la presencia de TEV en pacientes con cáncer como niveles elevados de P-selectina soluble (sP-selectina), fragmento de protrombina 1 + 2 (F1 + 2) y D-dímero, así como el potencial aumento en la génesis de la trombina [98,100]. Además, los pacientes con metástasis a distancia tienen significativamente mayores niveles de sP-selectina, F1 + 2 y D-dímero en comparación con los pacientes con cáncer localizado. Se piensa que la P-selectina, una molécula de adhesión celular encontrada principalmente en células endoteliales y plaquetas, media la adhesión de leucocitos, plaquetas y células cancerosas en la inflamación, la trombosis y el crecimiento de células tumorales o las metástasis [101]. F1 + 2 se considera un marcador in vivo específico de la generación de trombina y el D-dímero es el producto de degradación de la fibrina reticulada que refleja la activación global del sistema hemostático y fibrinolítico. En los pacientes con cáncer colorrectal, la presencia de D-dímero preoperatorio se asoció con un aumento del riesgo de TEV durante el primer año tras la intervención en relación con los pacientes con D-dímero negativo pre-cirugía (IC [IC 95%]: 6,53 [1,58- 27,0], $p = 0,009$) [102]. Otro biomarcador vinculado a un mayor riesgo de TEV asociada al cáncer es la proteína C reactiva (PCR) [103], que refleja la inflamación sistémica. No obstante, no todos los estudios han encontrado la asociación entre la PCR y la TEV asociada al cáncer.

Hay muy pocos estudios que evalúen los cambios longitudinales de los biomarcadores en los pacientes con TEV asociada al cáncer. Un reciente estudio longitudinal de seis meses en pacientes con cáncer colorrectal, pulmonar, pancreático o cerebral informó que los pacientes con cáncer que desarrollaron TEV mostraron niveles de biomarcadores de hemostasia significativamente más

elevados, incluyendo selectina sP y D-dímero, durante los 250 días del periodo de observación, versus aquellos pacientes que no desarrollaron TEV [104]. Como no hubo un aumento continuo de los niveles de dímero-D antes de la aparición de TEV, no está claro el valor añadido de la monitorización continua de biomarcadores, en lugar de una sola medición, para mejorar la predicción de TEV y el cuidado del paciente.

1.5. MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

La probabilidad de desarrollar un TEV dependerá del número de factores de riesgo que presenta un paciente; existen varios sistemas de puntuación que intentan valorarlo o calcularlo en función de los factores de riesgo. Estos sistemas de puntuación pueden ser útiles para identificar a subgrupos de pacientes con un riesgo aumentado, y así proporcionar un soporte para el uso de una profilaxis primaria de la ETEV con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes que no presenten ninguna contraindicación para la administración de estos fármacos.

Khorana et al [99] desarrollan un modelo simple para predecir la ETV asociada a la quimioterapia, utilizando variables basales clínicas y de laboratorio. La asociación de TEV con las variables basales se llevó a cabo en un estudio prospectivo observacional realizado en una cohorte de 2.701 pacientes ambulatorios con cáncer. Posteriormente, el modelo fue validado en una cohorte independiente de 1.365 pacientes del mismo estudio. Tras el análisis multivariante, se identificaron cinco factores de riesgo independientes: índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m², localización u origen del tumor primario, recuento plaquetario previo al inicio de la quimioterapia ≥ 350.000 /mm³, hemoglobina basal < 10 g/mL y/o uso de factores estimulantes de la eritropoyesis, y recuento leucocitario basal o previo a la quimioterapia > 11.000 /mm³. A cada variable se le asigna una puntuación, y la suma total clasifica al paciente en una determinada categoría de riesgo (**Tabla 1.7**). Los pacientes que no tenían ningún factor de riesgo (puntuación 0) presentaban una tasa de TEV menor del 1% (categoría de bajo riesgo). Los pacientes con una puntuación entre 1 y 2 tenían una tasa de TEV de alrededor del 2% (categoría alto riesgo), y si tenían una puntuación ≥ 3 , la tasa de TEV era del 7% (categoría de muy alto riesgo) (**Tabla 1.8**). En la validación original del modelo, la

puntuación de riesgo tuvo un buen valor predictivo negativo (VPN) del 98,5% en pacientes con bajo riesgo, pero un valor predictivo positivo (VPP) relativamente bajo, del 7,1%, en pacientes con alto riesgo. Un modelo de riesgo ampliado posterior -que incluye los niveles sP-selectina y D-dímero- es más exacto, con un VPN de 99.0% para pacientes con scores más bajos y un VPP del 42,9% en los pacientes con los scores más altos [105]. El inconveniente de este último modelo es que el análisis para evaluar la sP-selectina no está disponible en la práctica clínica rutinaria.

Dado que el riesgo de TEV no es valorado en muchos pacientes de cáncer con estos modelos, existe una clara necesidad de mejorar la estrategia de riesgo mediante modelos más precisos y fáciles de aplicar adecuados para la práctica clínica diaria.

Tabla 1.7. Modelo predictivo para el cálculo del riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la quimioterapia en pacientes ambulatorios.

VARIABLES PREDICTIVAS INDEPENDIENTES	Puntuación
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Localización del tumor primario:	
- Bajo riesgo (mama, colorrectal, cabeza y cuello)	0
- Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario excepto próstata)	1
- Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	2
Recuento plaquetario previo a quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina basal $< 10 \text{ g/mL}$ y/o uso de factores estimulantes de la eritropoyesis	1
Recuento leucocitario previo a quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1

Datos extraídos de Khorana et al [99].

Tabla 1.8. *Categorías de riesgo y tasas de TEV asociada a quimioterapia*

Riesgo	Puntuación	Tasa de TEV (%)
Bajo riesgo	0	0,3-0,8
Alto riesgo	1-2	1,8-2,0
Muy alto riesgo	≥3	6,7-7,1

Datos extraídos de Khorana et al. [99].

1.6. SITUACIÓN ACTUAL DEL TEV, EL CÁNCER Y LAS DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES

1.6.1. Diferencias de género en pacientes con tromboembolismo venoso tras finalizar la terapia anticoagulante.

La incidencia global de un primer tromboembolismo venoso parece ser similar entre hombres y mujeres [106], pero se conoce que el riesgo es mayor entre las mujeres en edad fértil que entre los hombres del mismo grupo de edad. Esta diferencia se relaciona probablemente por la asociación del tromboembolismo venoso al embarazo o al uso de anticonceptivos orales. Por el contrario, el riesgo entre las mujeres mayores es sustancialmente más bajo que el de los hombres del mismo grupo de edad [37]. La incidencia acumulada de recurrencia del TEV variará en función del origen (no provocada o secundaria) y según la cohorte de Prandoni oscilaba entre el 11% al año (9.5-12.5; IC 95%), 19,6% a los 3 años (17.5-21.7; IC 95%), 29,1% a los 5 años (26.3-31.9; IC 95%) y 39,9% (35.4-44.4; IC 95%) a los 10 años. [107].

Kyrle et al siguieron de forma prospectiva durante una media de 26 meses a 826 pacientes (373 hombres y 453 mujeres) con un primer episodio de TEV espontánea tras la retirada de la anticoagulación con la finalidad de evaluar la recurrencia tromboembólica sintomática [108]. El tromboembolismo venoso recurrente se puso de manifiesto en 74 de los 373 hombres, en comparación con 28 de las 453 mujeres (20% vs. 6%, $P < 0,001$). Según el análisis de supervivencia, hubo una clara divergencia entre la tasa de recidiva entre los hombres y la tasa entre las mujeres a lo largo del período de observación ($P < 0,001$) (**Figura 1.6**). A los cinco

años, la probabilidad acumulada de recidiva observada fue del 30,7% entre los hombres, en comparación con el 8,5% entre las mujeres

En el estudio de Kyrle et al se muestra que el sexo del paciente es un factor determinante importante en el desarrollo de tromboembolismo venoso recurrente después de un episodio inicial de TEV espontáneo, así el riesgo de recidiva fue casi cuatro veces mayor entre los hombres que entre las mujeres.

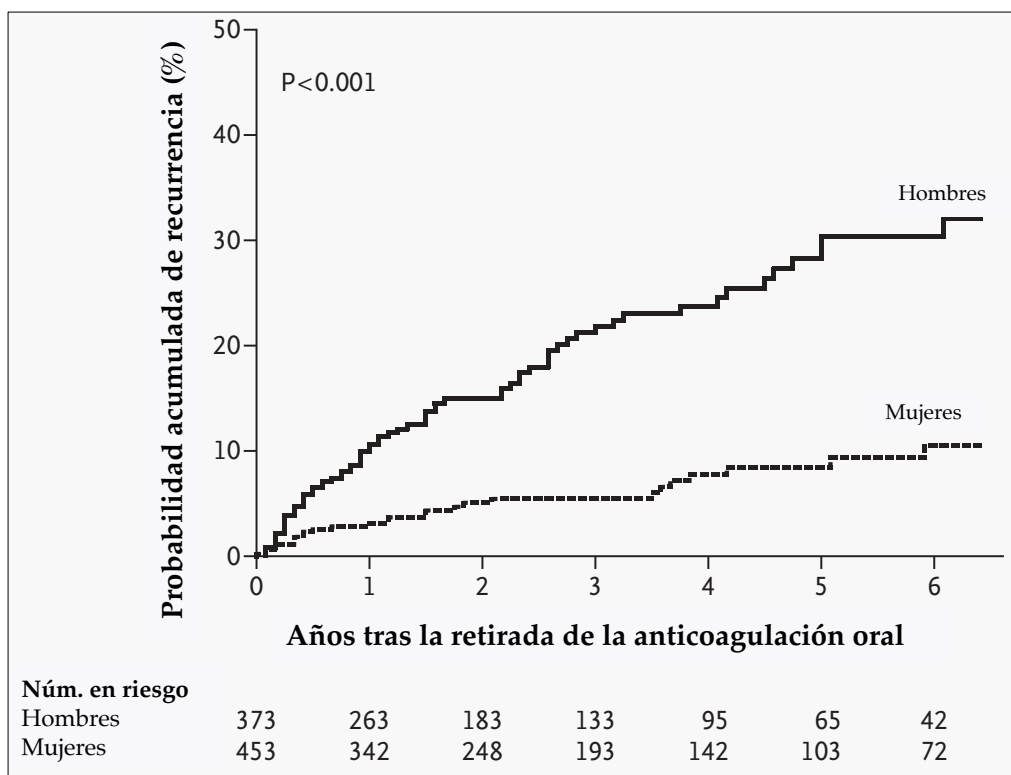


Figura 1.6. Curva de Kaplan-Meier estimando la probabilidad de recurrencia de TEV según el género. Tomada de Kyrle et al [108].

Ya que es conocido que el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de trombosis venosa [109], en el momento del primer evento de TEV, más de un tercio de las mujeres tomaban anticonceptivos orales y se les aconsejó que se dejaran su consumo, con esta intervención estas mujeres podrían haber tenido un menor riesgo de recurrencia (lo que puede explicar el bajo riesgo general de recurrencia entre las mujeres), pero el riesgo era bajo entre las usuarias y no usuarias de la

anticoncepción oral, y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. En realidad se desconoce por qué las mujeres tenían un bajo riesgo de trombosis venosa recurrente, pero el hallazgo puede tener implicaciones clínicas ya que podría influir en las decisiones relativas a la duración de la trombotprofilaxis secundaria según el género.

En el estudio de Blanco Molina et al [110] que analizaban las diferencias de género en pacientes con ETV con y sin cáncer durante el tratamiento anticoagulante, también observan en el grupo de mujeres en edad fértil y < 40 años, una predilección del tromboembolismo venoso secundario a un factor desencadenante y transitorio (78% de los casos) y de ellos hasta en un 68% de los casos era por el influjo de los estrógenos (ya fuera por la ingesta de anticonceptivos o por el embarazo-puerperio) (**Figura 1.7**). En este contexto, dado que la menor tasa de recurrencias de la TVP en mujeres apareció principalmente en <40 años, y la mitad de ellas estaban utilizando la terapia hormonal, la hipótesis de que la mayoría de las mujeres interrumpieron la terapia hormonal después de diagnóstico TEV podría explicar su menor tasa de recurrencia respecto a los hombres [110].

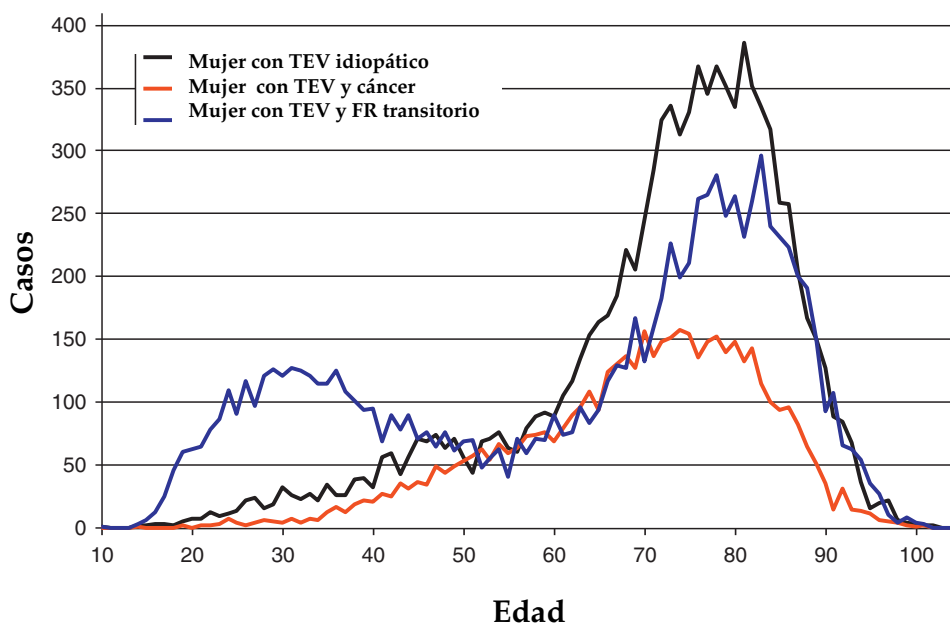


Figura 1.7. Prevalencia del TEV en mujeres en los diferentes grupos de edad. Tomado de Blanco-Molina et al. [110].

En consonancia con los hallazgos de Kyrle, Nieto JA et al [111] observan de entre 6361 pacientes con tromboembolismo venoso una tasa de recurrencia de ETV de 115 de 3169 hombres (3,6 por ciento) y 77 de 3192 mujeres (2,4 por ciento), odds ratio: 1,50 (1,13-1,99; IC: 95%). Después del ajuste por variables de confusión (edad, presencia o ausencia de embolia pulmonar, cáncer, cirugía, inmovilidad, trombofilia conocida y tromboembolismo venoso previo, utilización o no de medicación antitrombótica, y uso de un filtro de vena cava), la odds ratio ajustada fue de 1,43 (1,04 - 1,97; IC: 95%) (**Figura 1.8**).

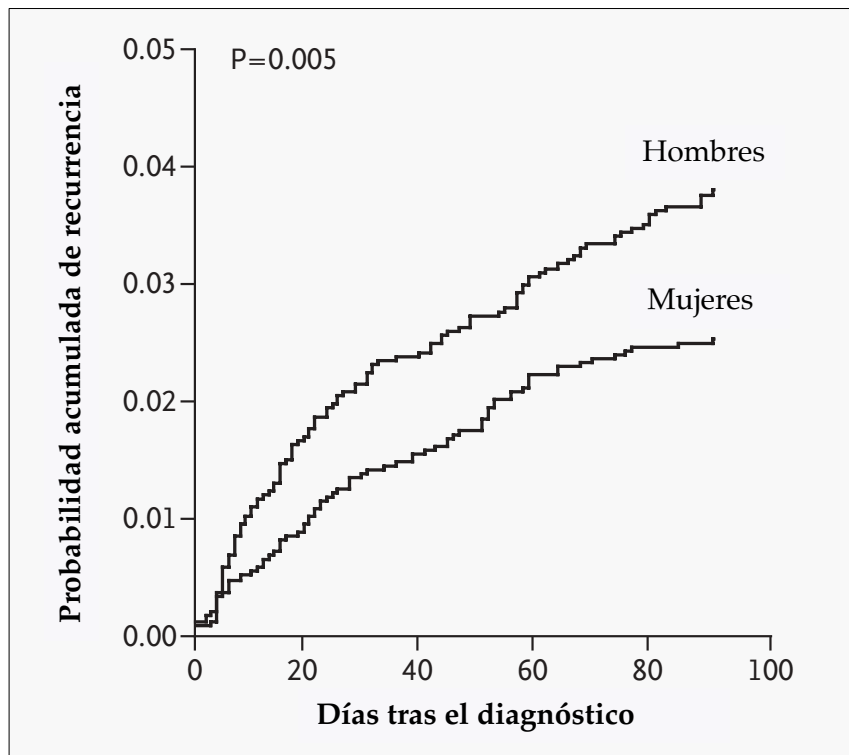


Figura 1.8. Curva de Kaplan-Meier estimando la probabilidad de recurrencia de TEV según el género. Tomado de Kyrle et al. [108].

Así, Nieto et al ratifica los resultados encontrados por Kyrle ya que entre los pacientes recogidos hasta ese momento en RIETE, se observa también un incremento en el riesgo de tromboembolismo recurrente no solo después de finalizar el tratamiento anticoagulante sino también durante esta terapia. [111].

1.6.2. Diferencias de género en pacientes con tromboembolismo venoso durante la terapia anticoagulante.

Las guías actuales de manejo de la ETV sugieren el uso de los anticoagulantes orales no AVK (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) sobre terapia con antagonista de la vitamina K convencional, en los casos de pacientes con TVP o EP asociados a cáncer sugieren el uso de HBPM sobre la terapia con AVK, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán [112]. Se ha indicado la necesidad de anticoagulación a largo plazo para la ETV mediante varios ensayos clínicos pero no se conoce cuál es la duración idónea de este tratamiento [113,114].

Como se ha citado, tras retirar la anticoagulación, se observa una menor tasa de recurrencias de TEV en mujeres que en hombres [108]. Sin embargo, existían escasas pruebas sobre si realmente había diferencias entre ambos durante la terapia anticoagulante. Kuijer et al encontraron que las mujeres con TEV tenían un mayor riesgo de hemorragia mayor durante el curso de la terapia [115], y los ensayos clínicos que comparan la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes de acción directa con la anticoagulación estándar también revelan un aumento en la tasa de eventos hemorrágicos importantes. Por este motivo, se puede sugerir en las mujeres, que la tasa más baja de recurrencias y superior de hemorragia podría hacernos indicar una estrategia anticoagulante menos agresiva (o una duración más corta) ya que reduciría el sangrado más de lo que aumentaría la recurrencia TEV. Así Blanco-Molina et [110] al compararon si había diferencias de género durante el curso del tratamiento anticoagulante (pacientes con y sin cáncer) evaluando la tasa de recurrencias de TEV, eventos hemorrágicos importantes y su impacto en la mortalidad.

De los 47.499 pacientes inscritos en RIETE hasta 2013 [110] (registro multicéntrico en curso de pacientes consecutivos con ETV aguda sintomática confirmada con métodos objetivos), 24.280 (51%) eran mujeres; en comparación con los hombres, las mujeres presentaron una tasa más baja de recurrencias de la TVP (cociente de riesgo [HR]: 0,78; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,67-0,91), una tasa similar de recurrencias de la EP (HR: 0,98; IC del 95%: 0,83 -1,15) y una mayor tasa de eventos hemorrágicos mayores (HR: 1,21; IC del 95%: 1,09-1,35). Se observaba cómo la tasa más baja de recurrencias de la TVP y superior de

hemorragia mayor en las mujeres comenzó desde el inicio del curso de la terapia (Figura 1.9)

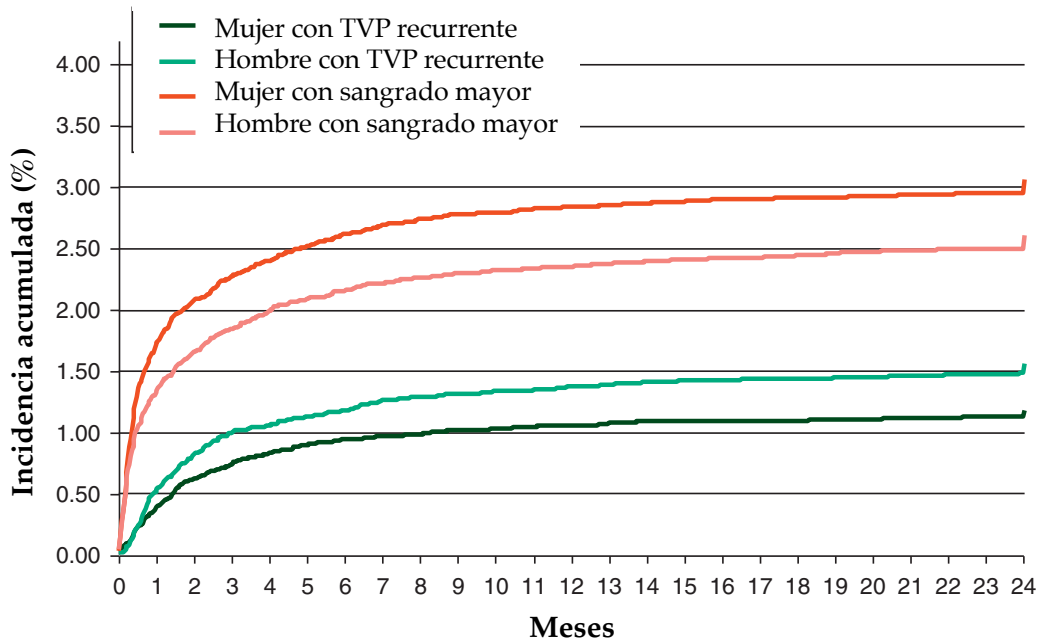


Figura 1.9. Tasa acumulada de sangrado mayor y TEV recurrente durante el curso de la terapia anticoagulante, en relación al género. Tomada de Blanco-Molina et al [110].

La tasa de mortalidad por todas las causas fue similar (HR: 1,03; IC del 95%: 0,97-1,09), aunque las mujeres tuvieron una mayor tasa de EP fatal (HR: 1,24; IC del 95%: 1,04-1,47) y una tasa similar de hemorragia fatal (HR: 1,18; IC del 95%: 0,91 - 1,52) (Figura 1.10). Por estos hallazgos se sugería que la duración de la anticoagulación no debe decidirse basándose únicamente en el género ya que aunque es cierto que las mujeres tuvieron menos recurrencias en forma de TVP y más eventos hemorrágicos mayores que los hombres de modo significativo, estas diferencias no tuvieron impacto en la mortalidad y las diferencias desaparecieron en el análisis multivariante.

Así, desde un punto de vista teórico, la menor tasa de recurrencias de TVP y la mayor tasa de sangrado mayor en las mujeres podía hacer pensar en una estrategia terapéutica diferente para las mujeres (es decir, una duración más corta o de menor intensidad de la terapia anticoagulante), sin embargo, la tasa similar de

sangrado fatal y recurrencias de EP (condiciones asociadas con una mayor mortalidad que la TVP recurrente) desaconsejaba cualquier variación en la terapia anticoagulante.

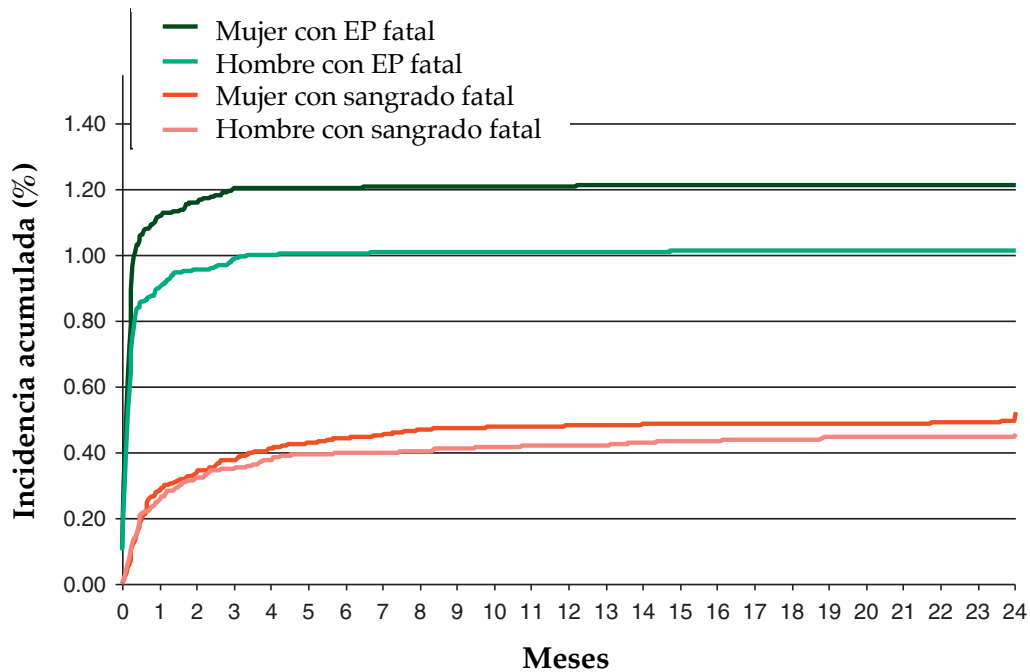


Figura 1.10. Diferencias de género en la tasa acumulada de EP y hemorragias fatales durante el curso de la terapia anticoagulante. Tomada de Blanco-Molina et al. [110]

1.6.3. Riesgo de TEV en mujeres con cáncer

En la población general sin cáncer, no existen diferencias entre hombres y mujeres a la hora de desarrollar un primer evento tromboembólico [116,117]. Sin embargo, cuando la incidencia de TEV se desglosa por grupos de edad, la incidencia de TEV es mayor en mujeres en edad fértil y después de los 55 años la incidencia es superior en los hombres [117]. Esto puede deberse a la influencia de las hormonas sexuales circulantes que acontece durante el embarazo o a terapias hormonales a las que se ven sometidas (por ejemplo: anticonceptivos orales, terapias de reemplazo hormonal) [118,119].

En las **Figuras 1.11** y **1.12** se resumen la incidencia de TEV y las tasas de mortalidad asociadas con cánceres en las mujeres.

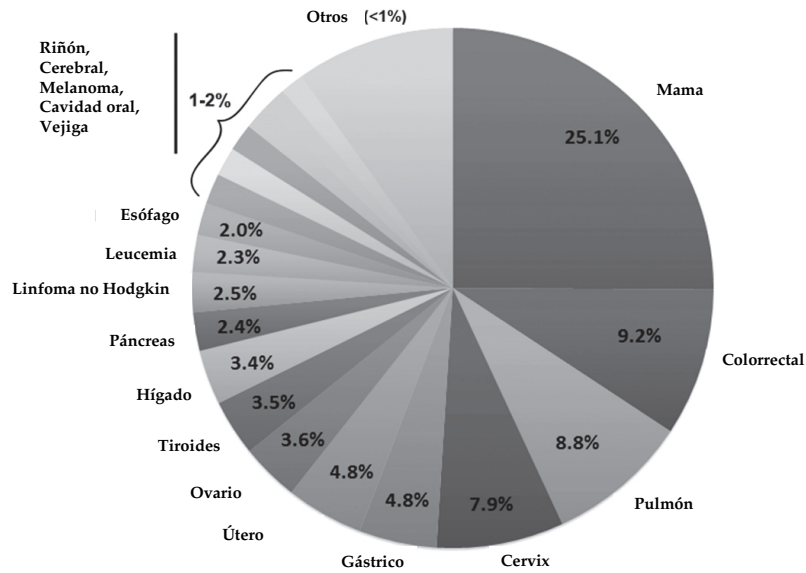


Figura 1.11. Incidencia de TEV asociada a cáncer en mujeres. Adaptado de Ferlay et al. [120]

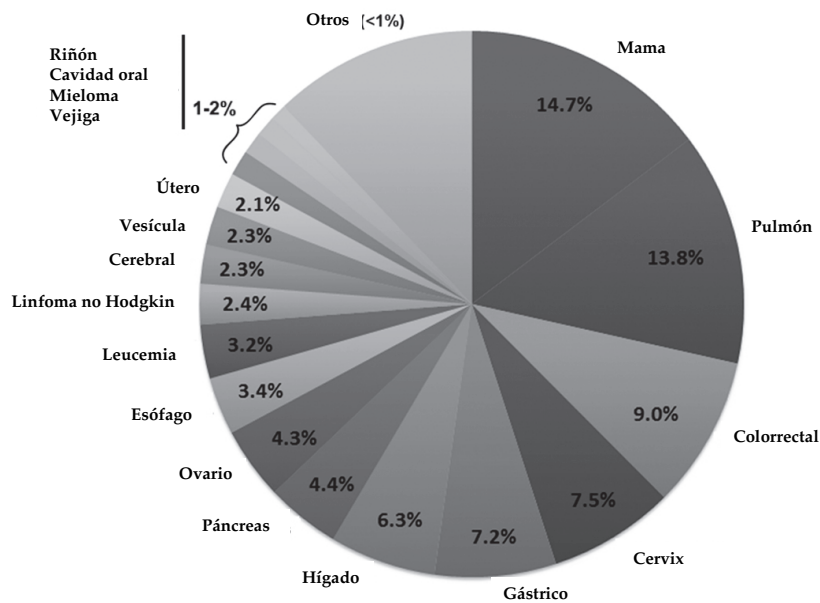


Figura 1.12. Tasa de mortalidad asociada al cáncer en mujeres. Adaptado de Ferlay et al. [120]

1.6.3.1. Recurrencia de TEV y hemorragia en mujeres con cáncer

Un estudio retrospectivo del registro de RIETE evaluó la recurrencia de TEV y hemorragia mayor en mujeres con cáncer (3805 pacientes con cáncer activo) según la localización del tumor a los 3 meses de seguimiento y no se encontraron en general diferencias significativas entre hombres y mujeres en la tasa de recurrencias para TVP o EP [121]. Sin embargo, cuando la comparación entre mujeres y hombres se desglosó según los cánceres específicos, surgieron algunas diferencias; la prevalencia de TEV fue mayor en mujeres con cáncer de mama (28% Mujeres, 0,5% Hombres) y neoplasias hematológicas (9,7% M, 5,7% H), y menor en cáncer de pulmón (4,4% M, 19% H). Las comparaciones de eventos trombóticos venosos y el riesgo de sangrado entre los diferentes cánceres en mujeres indicaron que la recurrencia de TEV era más frecuente en el cáncer de cerebro y pulmón, con la mayor proporción de recurrencia de TEV/riesgo de sangrado (cerebro, 13% de recurrencia y 3,4% de sangrado y en el caso del pulmón un 11% de recurrencias y 2,6% de hemorragia). Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los cánceres genitourinarios y gastrointestinales, con la menor proporción de recurrencia de TEV/riesgo de sangrado (genitourinario 4,7% de recurrencia y 6,4% de hemorragia; gastrointestinal 4,3% de recurrencia y 5,7% de sangrado).

1.6.3.2. Riesgo quirúrgico de TEV en mujeres con cáncer

Los pacientes con cáncer que se someten a cirugía tienen un mayor riesgo de TEV en relación con los pacientes quirúrgicos sin cáncer, con una incidencia estimada del 1,5% al 2,1% de TEV postoperatoria. Una evaluación a nivel poblacional utilizando la Muestra Nacional de Pacientes Internos (2.508.916 pacientes, enero 1999 a diciembre 2009) mostraba la prevalencia de TEV después de 8 procedimientos quirúrgicos oncológicos y las tasas asociadas de mortalidad (colectomía, cistectomía, esofagectomía, gastrectomía, histerectomía, resección pulmonar, pancreatocistomía y prostatectomía) [122]. En general, la tasa de mortalidad fue 5,3 veces mayor en los pacientes con diagnóstico de TEV en comparación con los pacientes sin TEV. El análisis de regresión logística multivariante identificó la edad, la raza negra, el índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3 , el estado del seguro médico y el género femenino como predictores de riesgo de TEV, lo que sugiere que las mujeres tienen más riesgo de desarrollar TEV tras una cirugía mayor oncológica que los hombres.

1.7. MANEJO Y CURSO CLÍNICO DE LA ETV EN RELACIÓN A LOS DIFERENTES TIPOS TUMORALES

Las pautas actuales de terapia antitrombótica, basadas en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, recomiendan que los pacientes con cáncer y tromboembolismo venoso agudo sean tratados inicialmente con HBPM, (de preferencia a fondaparinux o HNF), seguido de tratamiento a largo plazo con HBPM en lugar de con antagonistas de la vitamina K [123,124]. Estas recomendaciones se aplican a todos los pacientes con cáncer, independientemente de la presentación tromboembólica venosa inicial, la extensión del tumor y el tratamiento específico del tipo tumoral. Sin embargo, numerosos estudios notificaron las grandes diferencias de riesgo de TEV según la localización del cáncer, con un riesgo relativamente bajo de tromboembolismo venoso para el cáncer de mama y de próstata en comparación con el de pulmón y páncreas [125]. Parece ser que cuanto mayor es la actividad biológica que presenta el cáncer (representado por una alta mortalidad en el primer año y una diseminación metastática precoz), mayor es el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso. [125].

Sin embargo, existe incertidumbre sobre la influencia de la localización del cáncer en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos, incluyendo las recidivas tromboembólicas venosas o eventos hemorrágicos importantes durante el curso de la terapia anticoagulante. Es probable que la heterogeneidad biológica y clínica entre los diferentes tipos de neoplasias pueda influir en el equilibrio entre la tasa de recurrencias tromboembólicas venosas y las hemorragias mayores durante el seguimiento.

Mahé et al evaluaron las diferencias epidemiológicas y de presentación clínica en pacientes con cáncer de mama, próstata, colorrectal y de pulmón durante el curso de la terapia anticoagulante para el tratamiento del TEV agudo. Analizaron 3947 pacientes con cáncer activo incluyendo 938 (24%) casos de cáncer de mama, 629 (16%) próstata, 1189 (30%) colorrectal y 1191 (30%) casos de cáncer de pulmón obtenidos del registro RIETE. [126].

Obtuvieron diferencias importantes en la tasa de recurrencias tromboembólicas venosas y hemorragias mayores según la localización del cáncer. Las tasas de recurrencias tromboembólicas venosas y hemorragias mayores

durante el curso de la terapia anticoagulante fueron similares en los pacientes con cáncer de mama (26 frente a 25 eventos, respectivamente) o colorrectal (55 vs 67), la tasa de recurrencia tromboembólica fue superior a la hemorragia en pacientes con cáncer de pulmón (105 vs 47 eventos) y menor en pacientes con cáncer de próstata (21 vs 39 eventos). La mayoría de los eventos tromboembólicos y hemorragias mayores se produjeron en las primeras semanas de tratamiento, cualquiera que fuera la localización; observaron un exceso de sangrado mayor en comparación con eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer de mama, colorrectal y próstata, mientras que el riesgo de recurrencia tromboembólica venosa fue mayor en pacientes con cáncer de pulmón. Por otra parte, también encontraron diferencias en el momento en el que aparecían las complicaciones tromboembólicas venosas según la localización del cáncer. Los pacientes con cáncer de mama, próstata o colorrectal sufrieron la mitad de recurrencias tromboembólicas venosas que de hemorragias mayores durante el primer mes de tratamiento. Por el contrario, los pacientes con cáncer de pulmón sufrieron una tasa dos veces mayor de recurrencias tromboembólicas venosas que de hemorragias mayores, tanto durante como después de los primeros 30 días de tratamiento. (**Figuras 1.13, 1.14, 1.15 y 1.16**). Estos hallazgos pueden ser explicados por diferencias en las características de los distintos tumores o en las terapias recibidas.

Confirman de este modo que según el origen del tumor primario existen diferentes perfiles clínicos respecto a los casos de TEV con diferentes ratios de recurrencia de TEV y de hemorragia mayor durante el curso de la terapia anticoagulante y sugieren evaluar las estrategias anticoagulantes específicas del cáncer, con respecto a la intensidad y la duración, en base a la localización tumoral.

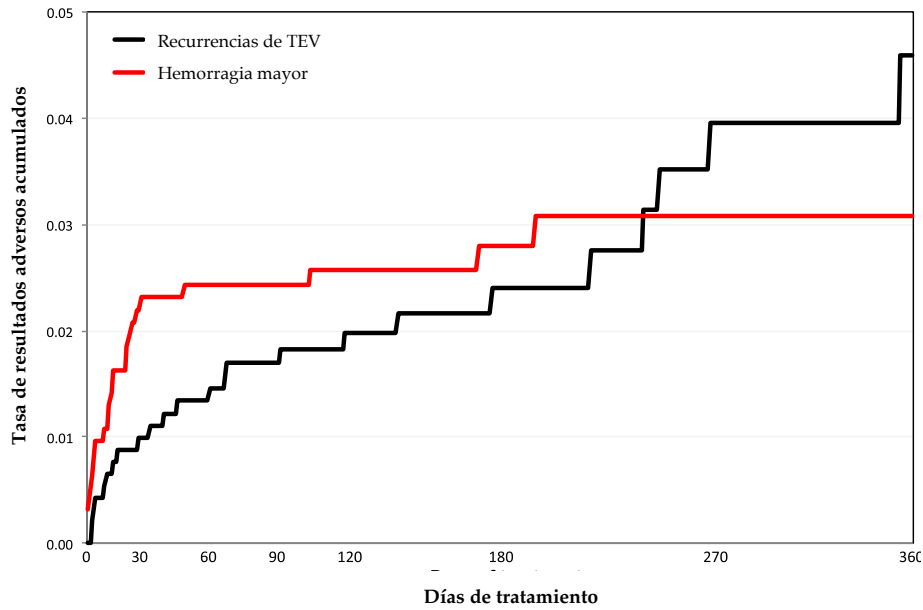


Figura 1.13. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer de mama. Adaptado de Mahé et al. [126]

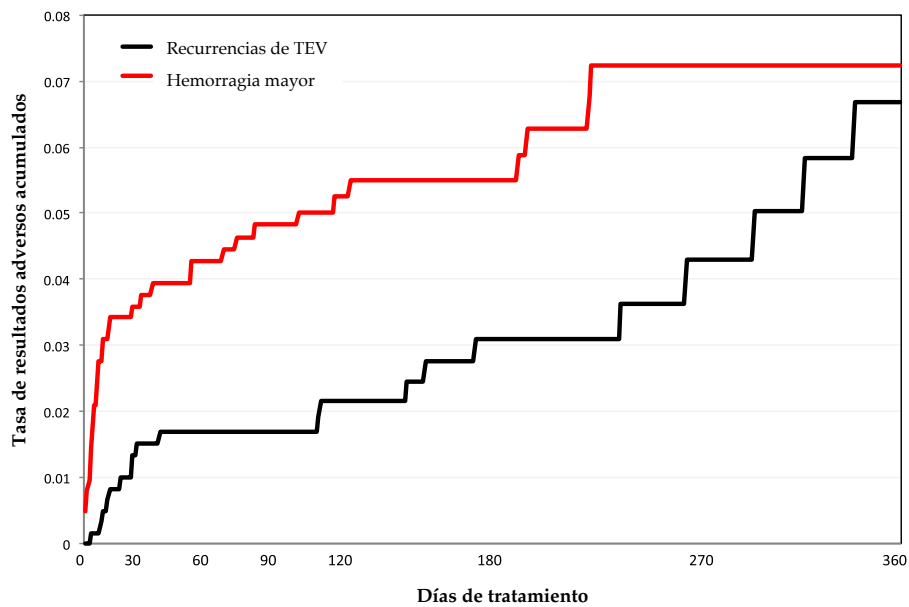


Figura 1.14. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer de próstata. Adaptado de Mahé et al. [126]

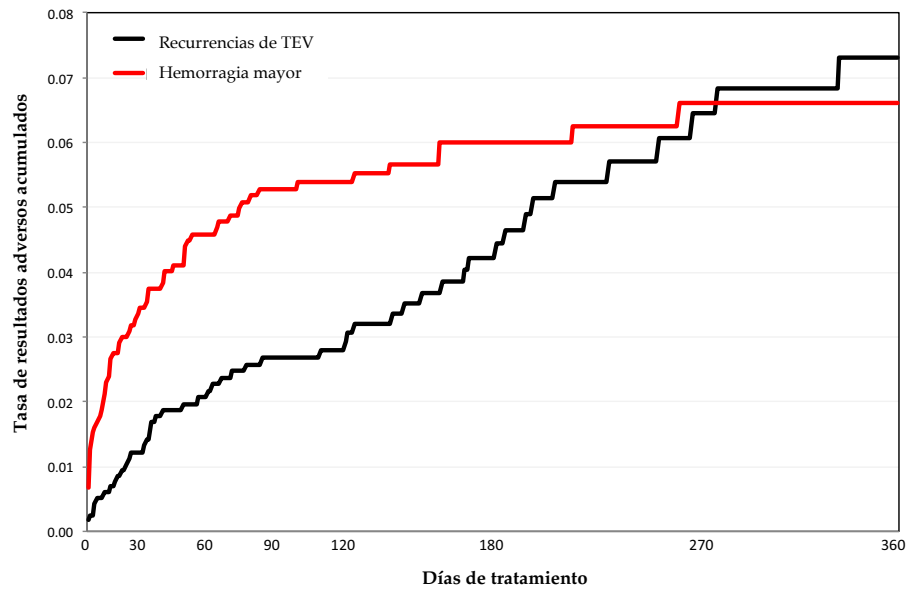


Figura 1.15. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer colorrectal. Adaptado de Mahé et al. [126]

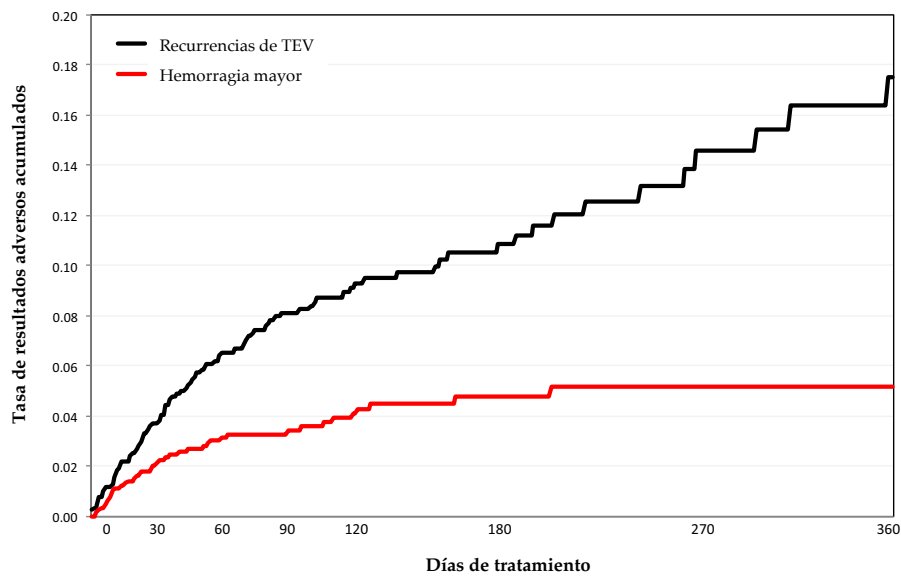


Figura 1.16. Tasa acumulada de recurrencias de TEV y hemorragia mayor durante el primer año de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer de pulmón. Adaptado de Mahé et al. [126]

En resumen, hasta la fecha se había evaluado el comportamiento de la ETV entre hombres y mujeres tras la retirada del tratamiento anticoagulante encontrando una tasa superior de recidivas tromboembólicas (TVP/EP) entre los hombres; también se analizó el comportamiento de la ETV durante el tratamiento anticoagulante en un primer estudio utilizando la base de datos RIETE [110] y se encontró que las mujeres (con o sin cáncer) tenían una menor tasa de recurrencias de la TVP y una mayor tasa de sangrado mayor durante el curso de la terapia anticoagulante que los hombres; lo que no se habían examinado, son las diferencias de género entre los pacientes con cáncer activo mediante las tasas de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa, el sangrado mayor y su impacto en la mortalidad. Del mismo modo se habían analizado según el origen del tumor primario los diferentes perfiles clínicos respecto a los casos de recurrencia de TEV y de hemorragia mayor durante el curso de la terapia anticoagulante en los cánceres de mama, próstata, colorrectal y pulmón pero no se había estudiado si existían diferencias en el comportamiento entre hombres y mujeres.

CAPÍTULO II. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio es evaluar si existen diferencias de género, durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con tromboembolismo venoso y cáncer. Para la consecución de este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos parciales:

1. Analizar las diferencias de género en pacientes con cáncer activo y tromboembolismo venoso agudo en forma de tasa de recurrencias de TEV (TVP y/o EP), de sangrado mayor y su impacto en la mortalidad
2. Evaluar si existen diferencias entre hombres y mujeres con 5 tipos de cánceres comunes (pulmón, colorrectal, hematológico, pancreático y cáncer gástrico) y tromboembolismo venoso agudo en forma de tasa de recurrencias de TEV (TVP y/o EP), de hemorragia mayor y su impacto en la mortalidad
3. Analizar por separado, según la localización del cáncer, la diferencias entre hombres y mujeres con TEV y cáncer de pulmón, colorrectal, hematológico, pancreático o cáncer gástrico en forma de tasa de recurrencias de ETV, de hemorragia mayor y de mortalidad.

CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL REGISTRO, RECOLECCIÓN DE PACIENTES Y DATOS.

El Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) es un proyecto actualmente en marcha, multidisciplinar (engloba a especialistas de diversa naturaleza: internistas, neumólogos, hematólogos, médicos de urgencias, oncología médica, cirujanos vasculares y cirujanos generales) que se inició en marzo de 2001, y que consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con enfermedad tromboembólica venosa. El registro RIETE es observacional, multicéntrico, internacional (España, Italia, Francia, Israel, Portugal, Alemania, Suiza, República Checa, Macedonia, Estados Unidos, Canadá, Brasil y Ecuador) de pacientes consecutivos con tromboembolismo venoso agudo confirmado con datos objetivos. Comenzó en España en 2001, y 6 años después la base de datos fue traducida al inglés, con el objetivo de expandir el registro a otros países, permitiendo a los médicos del mundo entero utilizar la base de datos para seleccionar la terapia más adecuada para sus pacientes, siempre con el compromiso de incluir pacientes diagnosticados de forma consecutiva.

El objetivo fundamental de este registro es proporcionar información en Internet que ayude a los médicos a conocer mejor la historia natural de la enfermedad tromboembólica, y muy especialmente de los subgrupos de pacientes que raramente entran en los ensayos clínicos (mujeres embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes con contraindicaciones a la anticoagulación, pesos extremos, etcétera), con la finalidad última de lograr disminuir la mortalidad, disminuir la frecuencia de recidivas tromboembólicas y también las complicaciones hemorrágicas y eventos arteriales, mediante la generación de hipótesis derivadas de su análisis. Como objetivo adicional se pretende también crear escalas predictivas que nos ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de alguna de estas complicaciones.

Los hospitales participantes incluyen todos los pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad predefinidos que son pacientes con una trombosis venosa

profunda (TVP), una embolia pulmonar (EP) y/o una trombosis venosa superficial (TVS), confirmada mediante diagnóstico objetivo (ecografía, venografía, pletismografía o resonancia magnética para TVP), (gammagrafía pulmonar, TAC o arteriografía para EP) y (ecografía para TVS) [127,128]. Se excluyen los pacientes que estuvieran participando en ensayos clínicos o aquellos que no puedan estar disponibles para el seguimiento de los 3 meses. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento oral o por escrito para participar en el registro, de acuerdo con los requisitos locales del comité Ético de Investigación Clínica. Los médicos participantes deben asegurarse que los pacientes elegibles son incluidos consecutivamente.

Las variables principales recogidas en el registro comprenden los datos demográficos, detalles de las características clínicas de los pacientes como los síntomas de presentación, el tipo de TEV sintomático, los métodos diagnósticos utilizados, los factores de riesgo para desarrollar TEV, y el tipo, dosis, duración y evolución (durante los primeros 3 meses) del tratamiento antitrombótico. Los endpoints del estudio son la aparición de recidivas tromboembólicas sintomáticas (confirmadas objetivamente), así como complicaciones hemorrágicas (graves y no graves), y la muerte.

Los datos registrados se envían a un centro de coordinación centralizado a través de un sitio web seguro. La calidad de la información (incluida la comparación entre los datos de los registros médicos y los que se transfirieron) se monitoriza periódicamente. Este análisis fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital UZ Gasthuisberg de Leuven, Bélgica (B7072111790) y el Hospital Clínico de Barcelona (Reg. HCB / 2015/0386).

S & H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades del manejo de datos. Los datos de todos los pacientes se cumplimentan en un cuaderno de recogida de datos estándar y se envían al centro coordinador vía Internet a través de un dominio seguro. La confidencialidad de los datos de los pacientes, médico y hospital están protegidos antes del envío de los mismos al centro coordinador, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de la inclusión, y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario. Los datos electrónicos confidenciales están además protegidos por contraseñas y todas las copias e informes en papel

son guardados en lugar seguro. La calidad de los datos es monitorizada y documentada, y se realizan auditorias completas a intervalos periódicos. La información recogida en el RIETE está disponible en la web del Registro (www.riete.org) para su uso por los médicos participantes, pero también por todos los médicos que puedan estar interesados en esta área.

En nuestro caso los datos de este registro se han utilizado para evaluar los hallazgos que acontecen tras un evento tromboembólico agudo, para analizar la frecuencia de TEV recurrente, hemorragia mayor y mortalidad al igual que los factores de riesgo desencadenantes.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES

Para comparar si existen diferencias entre hombres y mujeres con cáncer activo durante el tratamiento de un evento tromboembólico agudo (TVP/EP) en forma de recurrencias de ETV, de hemorragia mayor y si existe repercusión en la mortalidad se plantea la realización de 2 análisis y estudios diferentes aunque complementarios: por un lado se evaluará el comportamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo y por otro lado se analizarán las diferencias en 5 tipos de cánceres (pulmón, colorrectal, hematológico, pancreático y cáncer gástrico).

3.2.1. Diferencias de género en pacientes con cáncer activo y evento tromboembólico agudo.

Para este análisis, se seleccionaron sólo pacientes con cáncer activo. El cáncer activo se definió, de acuerdo con lo publicado y aceptado, como cualquier cáncer recién diagnosticado (en los 3 meses previos), metastásico o si estaba siendo tratado (es decir, cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal, terapia de soporte o tratamientos combinados). El objetivo primario fue analizar el desarrollo de recurrencias de TEV, eventos hemorrágicos mayores o la mortalidad. Los objetivos secundarios fueron la tasa de EP mortal y la hemorragia fatal. La hemorragia mayor se definió según los criterios de la ISTH [129] como un sangrado evidente que requiriera una transfusión de 2 o más unidades de concentrados de hematíes, que fuera retroperitoneal, espinal o intracraneal, o que el desenlace fuera mortal. El embolismo pulmonar fatal, en ausencia de autopsia, se definió como

cualquier muerte que ocurra dentro de los 10 días posteriores al diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (tanto por el episodio de TEP inicial como por una recurrencia de TEP), en ausencia de cualquier causa de muerte alternativa. La hemorragia fatal se definió como cualquier muerte que ocurra tras los 10 días posteriores a un episodio de sangrado mayor, en ausencia de una causa de muerte alternativa.

3.2.2. Diferencias de género en pacientes con tromboembolismo venoso agudo y cáncer de pulmón, hematológico, colorrectal, pancreático o gástrico

Para este análisis, sólo se consideraron pacientes con cáncer pulmonar, colorrectal, pancreático, hematológico o gástrico. El resultado principal fue el desarrollo de recurrencias de tromboembolismo venoso, eventos hemorrágicos mayores o la muerte durante el curso de la terapia anticoagulante. La hemorragia mayor se definió con los criterios de la ISTH [129] como una hemorragia evidente que requiriera una transfusión de dos o más unidades de sangre, si éste era retroperitoneal, espinal o intracraneal, o si fue fatal. El tromboembolismo pulmonar fatal, en ausencia de autopsia, se definió como cualquier muerte que ocurra dentro de los 10 días posteriores al diagnóstico de EP, sin una causa alternativa de muerte. La hemorragia fatal se definió como cualquier muerte que ocurra dentro de los 10 días de un episodio de hemorragia mayor, en ausencia de una causa alternativa de muerte.

3.3. VARIABLES BASALES DEL ESTUDIO.

Se registraron los siguientes parámetros:

1. Características basales del paciente al inicio del estudio: edad, PAS, índice de masa corporal (en el momento del diagnóstico de la ETV), género, raza, procedencia del paciente (ambulatoria o ingresado), tratamiento concomitante (corticoides, antiagregantes, psicofármacos, eritropoyetina, otros), enfermedades subyacentes (enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca crónica, anemia, hemorragia mayor reciente)
2. Características del cáncer: incluyendo la localización (pulmón, colorrectal, mama, próstata, hematológico, vejiga, cerebral, páncreas, gástrico, útero,

- ovario, riñón, otros), presencia o ausencia de metástasis, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer al TEV, tratamiento recibido (terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia)
3. Factores de riesgo adicionales para la enfermedad tromboembólica venosa: cirugía previa en los dos últimos meses, inmovilización en los 4 días previos, viaje > 6 horas en las últimas 3 semanas, terapia hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses, presencia de varices.
 4. Pruebas diagnósticas a las que se sometieron: angio TC pulmonar, gammagrafía pulmonar, arteriografía, ecocardiografía, gasometría basal, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecografía doppler de extremidades, venografía, resonancia magnética.
 5. Tipo y la dosis del tratamiento recibido en el momento del diagnóstico del tromboembolismo venoso y otros tratamientos: tipo de HBPM y dosis utilizada (UI/kg/día), HNF, fondaparinux, AVK (acenocumarol, warfarina), anticoagulantes orales no AVK (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán), fibrinolíticos.
 6. Uso de otros procedimientos: filtro de vena cava, tromboembolectomía pulmonar
 7. Resultados durante al menos los primeros 3 meses de seguimiento tras el evento trombótico agudo: recurrencia en forma de EP, de TVP, hemorragia mayor, localización de la hemorragia (gastrointestinal, urinaria, intracraneal, hematoma, retroperitoneal, menorragia, otras), causa de muerte (EP fatal, hemorragia fatal y localización de la misma)

Los pacientes inmovilizados se definieron en este análisis como pacientes no quirúrgicos que habían sido inmovilizados (es decir, reposo total en cama con los privilegios de desplazarse al baño) durante ≥ 4 días en el período de 2 meses antes del diagnóstico del fenómeno tromboembólico venoso. Los pacientes quirúrgicos se definieron como aquellos que habían sido sometidos a una operación en los 2 meses previos al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. Se definió hemorragia reciente al episodio de hemorragia mayor acontecido en los 30 días previos al diagnóstico de TEV.

3. 4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Los pacientes se manejaron de acuerdo con la práctica clínica de cada hospital participante (es decir, no había un tratamiento estandarizado). Se registraron:

1. Tipo de terapia anticoagulante (HBPM/HNF, fondaparinux, AVK, anticoagulantes orales no AVK otros), dosis expresada en UI/kg/día, en miligramos/día y la duración en días de su prescripción.
2. Otros tipos de terapia utilizada como la inserción de un filtro de vena cava inferior, tromboembolectomía pulmonar, cirugía venosa.

Después del alta, todos los pacientes fueron seguidos de modo ambulatorio. Durante cada visita, se observaron signos o síntomas que sugirieran recidivas de tromboembolismo venoso o complicaciones hemorrágicas.

1. Cada episodio de sospecha clínica de TVP recurrente o EP se investigó mediante: ecografía doppler repetida, venografía, exploración pulmonar, tomografía computarizada helicoidal, angiografía pulmonar, gammagrafía pulmonar o ecocardiograma según correspondiera.
2. Cada episodio de hemorragia se clasificó como hemorragia grave (mayor) si provoca a la muerte, precisa 2 ó más concentrados de hematíes, intraespinal, cerebral o retroperitoneal, o no grave si es clínicamente relevante sin criterios de hemorragia mayor. Se indicó el tratamiento a seguir ante la hemorragia (transfusión de concentrados de hematíes/plaquetas, complejo protrombínico, plasma fresco, vitamina K, etc) y la localización de la misma.

También se indicó en el seguimiento la causa de la muerte, el hallazgo de trombocitopenia, de fracturas y de isquemia arterial además de las secuelas en forma de trombosis residual /síndrome posttrombótico o de hipertensión pulmonar crónica.

La mayoría de los resultados se clasificaron según los informes de los centros clínicos. Sin embargo, si el personal del centro coordinador no estaba seguro de cómo clasificar el resultado del informe de alguna de las pruebas complementarias, ese evento era revisado y adjudicado a un comité central (menos del 10% de todos los eventos).

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como recuentos y porcentaje. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, y mediana y rango intercuartílico. Se valoró la normalidad de la distribución de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y se compararon estas variables mediante el test t de Student o test no paramétricos en el caso de que se cumpliera o no la normalidad. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado (dos colas) y la prueba exacta de Fisher (dos colas) según fuera necesario. Las tasas de incidencia de TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte se calcularon como incidencia acumulada (eventos / 100 pacientes-año) y se realizó una comparación de tasas. Se comparó la incidencia acumulada de estos eventos según el género mediante la técnica de Kaplan-Meier y el cálculo correspondiente de las hazard ratio. Se utilizó un software SPSS (versión 15, SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el manejo estadístico de los datos, y se consideró que una $p < 0,05$ para dos colas era estadísticamente significativa. Los intervalos de confianza se calcularon para un 95% de las distribuciones.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4. RESULTADOS.

Como hemos visto en el apartado de material y métodos se van a analizar por separado los resultados: por un lado vamos a presentar las diferencias entre hombres y mujeres con tromboembolismo y cáncer en forma de recidiva de ETV, hemorragia mayor y mortalidad, y por otro lado el comportamiento del tromboembolismo venoso entre hombres y mujeres para las 5 localizaciones analizadas, escogidas por su elevada frecuencia en ambos géneros o sus particularidades patológicas (cáncer de pulmón, gástrico, colorrectal, hematológico y pancreático).

4.1. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO Y ETV

Desde marzo de 2001 hasta agosto de 2014 se habían incluido en el registro RIETE un total de 11.055 pacientes que presentaban cáncer activo, 5104 (46%) eran mujeres y 5951 (54%) hombres. En las características basales de la población (**Tabla 4.1**) se puede observar cómo en comparación con los hombres, las mujeres tenían de media un año más de edad y pesaban menos, tenían una menor prevalencia de padecer enfermedad pulmonar crónica o una menor frecuencia de presentar anemia pero la probabilidad de sufrir insuficiencia renal era mayor respecto a los hombres. No hubo diferencias en ambos grupos respecto a la presencia de factores de riesgo adicionales para el desarrollo de un TEV (inmovilización, postoperatorio, terapia estrogénica o viaje prolongado)

Entre los pacientes que debutaron con EP (52% en ambos grupos) las mujeres se presentaban más frecuentemente con signos clínicos de gravedad (presión arterial sistólica < 100 mmHg, taquicardia o hipoxemia) de modo significativo sin encontrar diferencias en el caso de los que tenían una presentación clínica en forma de trombosis venosa profunda.

En cuanto a las características del cáncer, las mujeres tenían más frecuencia de presentar neoplasias hematológicas y menos de cáncer pulmonar, colorrectal, vesical, gástrico y renal sin encontrar diferencias en el caso del cáncer de páncreas y cerebral (**Tabla 4.2**)

Cuando se analizó la estrategia terapéutica utilizada, no encontramos diferencias entre hombres y mujeres en la proporción de pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, ya sea durante el tratamiento inicial de la fase aguda como a largo plazo; tampoco observamos diferencias para los que se manejaron con heparina no fraccionada, fondaparinux, rivaroxabán ni para los que precisaron de trombolíticos o filtros de vena cava inferior. (**Tabla 4.3**). Curiosamente, las mujeres recibieron dosis ligeramente más altas de heparina de bajo peso molecular por peso corporal que los hombres, tanto para el tratamiento inicial como a largo plazo.

Los pacientes fueron seguidos una media de 142 días, durante el curso de la anticoagulación: 505 pacientes (4,57%) desarrollaron una recurrencia de TEV, (268 [2,42%] en forma de tromboembolismo venoso y 237 [2,14%] como trombosis venosa profunda), 429 (3,88%) sufrieron un sangrado mayor y 2730 (19,27%) murieron (de los cuales 228 [8,35%] fallecieron de EP y 116 [4,24%] lo hicieron a causa de una hemorragia). En comparación con los hombres, las mujeres tuvieron una tasa de hemorragia fatal significativamente más baja (razón de tasas: 0,69; IC del 95%: 0,47-0,99), mortalidad por todas las causas (razón de tasas: 0,90; IC del 95%: 0,83-0,97) y hemorragia urinaria (razón de tasas: 0,39; IC del 95%: 0,22-0,68) (**Tabla 4.4**).

Por otra parte, las mujeres presentaron de forma no significativa una tasa menor de recurrencias de embolia pulmonar (razón de tasas: 0,83; IC del 95%: 0,65-1,06) y de hemorragia mayor (razón de tasas: 0,89; IC del 95%: 0,74-1,08). La tasa de recurrencia de la TVP (razón de tasas: 0,93; IC del 95%: 0,72-1,20) y de tromboembolismo pulmonar fatal (razón de tasas: 1,13; IC del 95%: 0,82-1,55) fue similar en ambos subgrupos.

Tabla 4.1. Características clínicas y tratamiento de 11055 pacientes con cáncer y ETV en función del género.

	Mujeres	Hombres	OR (IC 95%)
Pacientes (N)	5104	5951	
Características clínicas			
Edad media (años ± SD)	69±14*	68±12	
Peso medio (kg ± SD)	68±15‡	75±13	
Condiciones subyacentes			
Enfermedad pulmonar crónica	384 (7.5%)	903 (15%)	0.46 (0.40–0.52) ‡
Insuficiencia cardíaca crónica	308 (6.0%)	348 (5.8%)	1.03 (0.88–1.21)
ClCr < 30ml/min	440 (8.6%)	321 (5.4%)	1.65 (1.43–1.92) ‡
Hemorragia mayor reciente	125 (2.4%)	176 (3.0%)	0.82 (0.65–1.04)
Anemia	2,819 (55%)	3,590 (60%)	0.81 (0.75–0.88) ‡
Factores de riesgo de ETV adicionales			
Inmovilización ≥ 4 días	984 (19%)	1,095 (18%)	1.06 (0.96–1.17)
Postoperatorio	727 (14%)	901 (15%)	0.93 (0.84–1.04)
Terapia estrogénica	239 (4.8%)	0	-
Viaje prolongado	52 (1.1%)	64 (1.1%)	0.95 (0.66–1.37)
Ninguno de los anteriores	3,060 (62%)	3,718 (65%)	0.89 (0.82–0.97) †
ETV previa	740 (15%)	782 (13%)	1.12 (1.01–1.25) *
Presentación inicial de la ETV			
Embolismo pulmonar	2,664 (52%)	3,119 (52%)	0.99 (0.92–1.07)
En pacientes con EP			
Niveles de PAS < 100mmHg	263 (9.9%)	251 (8.0%)	1.25 (1.04–1.50) *
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	865 (33%)	870 (28%)	1.24 (1.11–1.39) ‡
Sat O2 < 90%	521 (20%)	537 (17%)	1.17 (1.02–1.34) *
En pacientes con TVP			
TVP proximal	1,723 (71%)	2,030 (72%)	0.95 (0.84–1.07)
TVP de miembros superiores	349 (14%)	380 (13%)	1.08 (0.92–1.26)

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; SD, desviación standard; ClCr, aclaramiento de creatinina; PAS, presión arterial sistólica; lpm, latidos por minutos.

Diferencias entre hombres y mujeres: *p < 0.05; † p < 0.01; ‡ p < 0.001.

Tabla 4.2. Diferencias de género según las características y localización del cáncer.

Pacientes (N)	Mujeres 5104	Hombres 5951	OR (IC 95%)
Características del cáncer			
Metastásico	2,195 (43%)	2,544 (43%)	1.01 (0.94–1.09)
Diagnóstico < 3 meses al TEV	1,833 (36%)	2,191 (37%)	0.96 (0.89–1.04)
Localización del cáncer			
Pulmón	376 (7.4%)	1,059 (18%)	0.37 (0.32–0.42) ‡
Colorrectal	675 (13%)	912 (15%)	0.84 (0.76–0.94) †
Mama	1,367 (27%)	33 (0.6%)	65.6 (46.3–92.9) ‡
Próstata	–	1,114 (19%)	–
Hematológico	470 (9.2%)	476 (8.0%)	1.17 (1.02–1.33) *
Vejiga	115 (2.3%)	567 (9.5%)	0.22 (0.18–0.27) ‡
Cerebro	219 (4.3%)	285 (4.8%)	0.89 (0.74–1.07)
Páncreas	204 (4.0%)	229 (3.8%)	1.04 (0.86–1.26)
Estómago	176 (3.4%)	258 (4.3%)	0.79 (0.65–0.96) *
Útero	473 (9.3%)	–	–
Ovario	328 (6.4%)	–	–
Riñón	91 (1.8%)	181 (3.0%)	0.58 (0.45–0.75) ‡
Otros	478 (9.4%)	749 (13%)	0.72 (0.64–0.81) ‡
Desconocido	132 (2.6%)	88 (1.5%)	1.77 (1.35–2.32) ‡

Diferencias entre hombres y mujeres: *p < 0.05; † p < 0.01; ‡ p < 0.001.

Tabla 4.3. Estrategias terapéuticas según el género.

	Mujeres	Hombres	OR (IC 95%)
Pacientes (N)	5104	5951	
Duración de la anticoagulación			
Media (días) (SD)	145 ± 221	140 ± 232	–
Mediana (días) (RIC)	92 (168) *	91 (163)	–
Tratamiento inicial			
Heparina de bajo peso molecular	4,626 (91%)	5,443 (92%)	0.90 (0.79–1.03)
Dosis media HBPM (UI/kg/día)	189±71‡	183±67	–
Heparina no fraccionada	325 (6.4%)	355 (6.0%)	1.07 (0.92–1.25)
Dosis media HNF (UI/kg/día)	377 ± 133	362 ± 142	–
Fondaparinux	83 (1.6%)	83 (1.4%)	1.17 (0.86–1.59)
Rivaroxaban	8 (0.2%)	8 (0.1%)	1.17 (0.44–3.11)
Trombolíticos	41 (0.9%)	36 (0.7%)	1.32 (0.85–2.08)
Filtro de vena cava superior	78 (1.5%)	104 (1.7%)	0.87 (0.65–1.17)
Tratamiento a largo plazo			
Antagonistas de la vitamina K	1,637 (38%)	1,997 (41%)	0.92 (0.84–1.00)
HBPM	2,540 (60%)	2,852 (58%)	1.07 (0.99–1.17)
Dosis media HBPM (UI/kg/día)	152±50‡	147±46	–

Abreviaturas: RIC, rango intercuartil; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada

Diferencias entre hombres y mujeres: *p < 0.05; † p < 0.01; ‡ p < 0.001.

Tabla 4.4. Resultados clínicos durante el tratamiento anticoagulante según el género

	Mujeres		Hombres		Razón de tasas (IC 95%)
	N	Eventos / 100 pacientes-año (Intervalo de confianza 95%)	N	Eventos / 100 pacientes-año (Intervalo de confianza 95%)	
Durante la anticoagulación					
Pacientes, N		5,104		5,951	
Meses de tratamiento (Media \pm SD)		4.84 \pm 7.35		4.67 \pm 7.73	
EP recurrente	119	5.87 (4.89–7.01)	149	6.54 (5.55–7.65)	0.83 (0.65–1.06)
TVP recurrente	107	5.28 (4.35–6.36)	130	5.70 (4.79–6.75)	0.93 (0.72–1.20)
Hemorragia mayor	190	9.38 (8.12–10.8)	239	10.5 (9.22–11.9)	0.89 (0.74–1.08)
Localización de la hemorragia mayor					
Gastrointestinal	89	4.40 (3.55–5.38)	115	5.05 (4.19–6.03)	0.87 (0.66–1.15)
Urinario	17	0.84 (0.51–1.32)	49	2.15 (1.61–2.82)	0.39 (0.22–0.68) †
Intracraneal	19	0.94 (0.58–1.44)	36	1.58 (1.12–2.16)	0.59 (0.34–1.04)
Hematoma	30	1.48 (1.02–2.09)	21	0.92 (0.59–1.38)	1.61 (0.92–2.81)
Retroperitoneal	9	0.44 (0.22–0.82)	14	0.61 (0.35–1.01)	0.72 (0.31–1.67)
Menorragia	21	1.04 (0.66–1.56)	-	-	-
Otras	16	0.79 (0.47–1.26)	24	1.05 (0.69–1.54)	0.75 (0.40–1.41)

Continúa

	Mujeres		Hombres		Razón de tasas (IC 95%)
	N	Eventos / 100 pacientes-año (Intervalo de confianza 95%)	N	Eventos / 100 pacientes-año (Intervalo de confianza 95%)	
Muertes totales	1212	59.8 (56.5–63.3)	1518	66.5 (63.2–69.9)	0.90 (0.83–0.97) †
Causas de muerte					
EP inicial	76	3.75 (2.98–4.67)	76	3.33 (2.65–4.15)	1.13 (0.82–1.55)
EP recurrente	32	1.58 (1.10–2.20)	42	1.84 (1.35–2.47)	0.86 (0.54–1.36)
Hemorragia	44	2.17 (1.60–2.89)	72	3.16 (2.49–3.96)	0.69 (0.47–0.99) *
Localización de la hemorragia					
-Gastrointestinal	24	1.19 (0.78–1.74)	37	1.62 (1.16–2.21)	0.73 (0.44–1.22)
-Intracraneal	8	0.40 (0.18–0.75)	14	0.61 (0.35–1.01)	0.64 (0.27–1.53)
-Urinaria	2	0.10 (0.02–0.33)	5	0.22 (0.08–0.49)	0.45 (0.09–2.32)
-Retroperitoneal	4	0.20 (0.06–0.48)	3	0.13 (0.03–0.36)	1.50 (0.34–6.70)
-Otras	6	0.30 (0.12–0.62)	13	0.57 (0.32–0.95)	0.52 (0.20–1.37)

Diferencias entre hombres y mujeres: p<0.05; †p<0.01; ‡p<0.001.

4.2. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO Y CÁNCER DE PULMÓN, HEMATOLÓGICO, COLORRECTAL, PANCREÁTICO O GÁSTRICO

Desde marzo de 2001 hasta enero de 2016 se habían incluido en el registro RIETE un total de 60.174 pacientes, de los cuales 12.793 eran portadores de cáncer activo según se había definido. De estos, 1.727 (16%) tenían cáncer de pulmón, 1.592 (14%) colorrectal, 840 (7.6%) neoplasias hematológicas, 517 (4.7%) cáncer de páncreas y 459 (4.2%) tenían cáncer gástrico.

En la **tabla 4.5** se muestran las características clínicas y demográficas de ambos géneros. En comparación con los hombres (N = 3.130), las mujeres (N = 2.005) eran mayores con una media de 2 años más, pesaban menos y tenían menos frecuentemente enfermedad pulmonar crónica o anemia pero más probabilidad de presentar insuficiencia renal de forma significativa. En cuanto a las características del cáncer, las mujeres tenían más probabilidad que los hombres de sufrir cáncer colorrectal (34% vs 29%), pancreático (12% vs 8,6%) o hematológico (21% vs 13%), y por el contrario era menos frecuente el cáncer de pulmón entre las mujeres (23% vs 40%). También se observaron diferencias con una mayor frecuencia de cáncer metastásico en hombres (62% vs 66%) en el momento de la presentación de la ETV.

Entre los pacientes que se presentaron inicialmente con embolia pulmonar, no hubo diferencias de género en los signos clínicos de gravedad (hipotensión arterial, taquicardia o hipoxemia); tampoco se encontraron diferencias en la forma de presentación en el grupo de pacientes con trombosis venosa profunda (ya fuera la trombosis venosa profunda proximal de extremidades inferiores, TVP bilateral o que afectara a los miembros superiores) (**tabla 4.5**).

Al analizar las diferentes estrategias terapéuticas, según se observa en la **tabla 4.6** la mayoría de los pacientes (91% en ambos subgrupos) fueron inicialmente tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero las mujeres recibieron dosis diarias de heparina más altas ajustada al peso. La mayoría (66%) seguía recibiendo HBPM en el tratamiento a largo plazo, se les prescribió esta terapia una media aproximada de 150 días en ambos géneros.

Tabla 4.5. Características basales y presentación TEV inicial según el género.

	Mujeres	Hombres	p
Pacientes, N	2,005	3,130	
Características clínicas			
Edad (años ± SD)	68±14	66±12	<0.001
Peso (kg ± SD)	66±14	74±13	<0.001
Condiciones subyacentes,			
Enfermedad pulmonar crónica	163 (8.1%)	514 (16%)	<0.001
Insuficiencia cardíaca crónica	100 (5.0%)	148 (4.7%)	0.67
ClCr (mL/min)	64±33	79±34	<0.001
Anemia	1,254 (63%)	2,088 (67%)	0.002
Número anormal de plaquetas	273 (14%)	442 (14%)	0.61
Leucocitos > 11,000/ μ L	602 (30%)	995 (32%)	0.18
Hemorragia mayor reciente	55 (2.7%)	105 (3.4%)	0.22
Factores adicionales de riesgo de TEV,			
Cirugía	252 (13%)	370 (12%)	0.42
Inmovilización \geq 4 días	412 (21%)	588 (19%)	0.12
ETV previa	237 (12%)	341 (11%)	0.31
Características del cáncer,			
Localización			
Pulmón	463 (23%)	1,264 (40%)	<0.001
Colorrectal	689 (34%)	903 (29%)	<0.001
Páncreas	247 (12%)	270 (8.6%)	<0.001
Hematológico	424 (21%)	416 (13%)	<0.001
Gástrico	182 (9.1%)	277 (8.8%)	0.78
Metástasis	1,145 (62%)	1,960 (66%)	0.005
Tratamiento del cáncer,			
Quimioterapia	1,062 (53%)	1,732 (55%)	0.10
Radioterapia	167 (8.3%)	347 (11%)	0.001
Terapia hormonal	32 (1.6%)	41 (1.3%)	0.40
Ninguno de los anteriores	679 (34%)	958 (31%)	0.02
Desconocido	21 (1.3%)	23 (0.9%)	0.21
Tiempo desde el diagnóstico del cáncer (meses, SD)	13±29	13±28	0.37

Continúa

	Mujeres	Hombres	p
TEV en los 6 meses tras el diagnóstico del cáncer	1,238 (62%)	1,836 (59%)	0.03
Presentación inicial del TEV,			
Embolismo pulmonar	1,063 (53%)	1,676 (54%)	0.71
Para pacientes con EP,			
TAS < 100 mm Hg	112 (11%)	171 (11%)	0.78
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	430 (41%)	687 (41%)	0.78
Sat O2 <90%	167 (16%)	302 (18%)	0.12
En pacientes solo con TVP,			
TVP proximal	634 (67%)	937 (64%)	0.15
TVP bilateral	66 (7.4%)	107 (7.7%)	0.78
TVP de miembros superiores	162 (17%)	287 (20%)	0.12

Tabla 4.6. Estrategias terapéuticas.

	Mujer	Varón	p
Pacientes (N)	N=2,005	N=3,130	
Tratamiento inicial,			
Heparina de bajo peso molecular	1,820 (91%)	2,834 (91%)	0.73
Dosis media de HBPM (UI/kg/día)	177±48	171±43	<0.001
Heparina no fraccionada	106 (5.3%)	191 (6.1%)	0.22
Fondaparinux	28 (1.4%)	37 (1.2%)	0.50
Anticoagulantes orales de acción directa	3 (0.2%)	7 (0.2%)	0.56
Thrombolíticos	19 (0.9%)	21 (0.7%)	0.27
Filtro de vena cava inferior	39 (1.9%)	84 (2.7%)	0.09
Tratamiento a largo plazo,			
Antagonistas de la vitamina K	404 (22%)	606 (21%)	0.49
HBPM	1,209 (65%)	1,969 (68%)	0.04
Dosis media de HBPM (UI/kg/día)	155±51	151±45	0.04
Días de tratamiento (días, SD)	152±233	149±226	0.61

En la **tabla 4.7** se muestran los eventos clínicos acontecidos durante el periodo de anticoagulación y en forma de casos por 100 pacientes-año; así 302 pacientes (5,88%) desarrollaron un fenómeno tromboembólico venoso recurrente, 132 (2,57%) en forma de tromboembolismo pulmonar y 170 (3,31%) como trombosis venosa profunda, hubo 220 (4,28%) hemorragias mayores y 1.749 pacientes fallecidos (34%) de los cuales 122 (6,97%) lo hicieron de embolismo pulmonar (tanto por el episodio inicial como en forma de una nueva recurrencia de EP) y 48 (2,74%) murieron de hemorragia. En comparación con los hombres, las mujeres presentaron una tasa similar de recurrencias tanto en forma de trombosis venosa profunda como de tromboembolismo pulmonar, también se constató similares eventos hemorrágicos mayores en hombres y mujeres. Por el contrario, las mujeres tenían una menor tasa de mortalidad (razón de tasas 0,90; IC del 95%: 0,82-0,99).

En la **tabla 4.8** se analiza el comportamiento de los 5 cánceres estudiados, y se expresan los resultados en forma de tasas cuantificadas como número de eventos por 100 pacientes-año. En el caso del cáncer de pulmón las mujeres tenían una tasa de mortalidad más baja (razón de tasas: 0,79; IC del 95%: 0,70-0,92) sin diferencias en el número de recurrencias trombóticas o en el de hemorragias. Las que tenían cáncer colorrectal por el contrario tenían una mayor mortalidad (razón de tasas: 1,25; IC del 95%: 1,02 -1,54), nuevamente sin diferencias en el número de recurrencias trombóticas ni de sangrado mayor entre hombres y mujeres. Por último, aquellas con cáncer gástrico tenían una tasa de recidiva de enfermedad tromboembólica venosa superior a la de los hombres (razón de tasas: 2,47; IC del 95%: 1,04-5,89). No se encontraron diferencias significativas en forma de recurrencias trombótica, hemorragia o fallecimiento en los pacientes con cánceres de páncreas ni en el caso de neoplasias hematológicas.

Tabla 4.7. Resultados clínicos durante el tratamiento anticoagulante según el género.

Eventos	Mujeres		Varones		Razón de tasas
	N	Eventos /100pac-año (intervalo de confianza 95%)	N	Eventos /100pac-año (intervalo de confianza 95%)	
EP recurrente	59	6.99 (5.33-9.03)	73	5.67 (4.44-7.13)	1.24 (0.88-1.74)
TVP recurrente	71	8.42 (6.58-10.62)	99	7.69 (6.25-9.36)	1.10 (0.81-9.28)
TEV recurrente	130	15.42 (12.88-18.31)	172	13.36 (11.43-15.51)	1.16 (0.92-1.59)
Hemorragia mayor	83	9.85 (7.84-12.21)	137	10.64 (8.93-12.58)	0.93 (0.90-1.22)
Localización:					
Gastrointestinal	51	6.05 (4.50-7.95)	74	5.75 (4.51-7.21)	1.05 (0.74-1.50)
Cerebral	11	1.31 (0.65-2.34)	17	1.32 (0.77-2.11)	0.99 (0.46-2.11)
Hematoma	9	1.07 (0.49-2.03)	6	0.47 (0.17-1.01)	2.29 (0.82-6.44)
Muertes totales	650	77.11 (71.29-83.27)	1,099	85.34 (80.37-90.54)	0.90 (0.82-0.99)

Continúa

Eventos	Mujeres		Varones		Razón de tasas
	N	Eventos / 100 pac-año (intervalo de confianza 95%)	N	Eventos / 100 pac-año (intervalo de confianza 95%)	
Causas de muerte,					
Embolismo pulmonar	53	6.29 (4.71-8.22)	69	5.36 (4.17-6.78)	1.17 (0.82-1.68)
EP inicial	37	4.39 (3.09-6.05)	49	3.81 (2.82-5.03)	1.15 (0.75-1.77)
EP recurrente	16	1.90 (1.08-3.08)	20	1.55 (0.95-2.40)	1.22 (0.63-2.36)
Hemorragia	18	2.14 (1.27-3.38)	30	2.33 (1.57-3.33)	0.92 (0.51-1.64)
Cáncer diseminado	401	47.57 (43.03-52.46)	659	51.17 (47.34-55.23)	0.93 (0.82-1.05)
Insuficiencia cardíaca	4	0.47 (0.13-1.22)	4	0.31 (0.08-0.80)	1.53 (0.38-6.11)
Insuficiencia respiratoria	24	2.85 (1.82-4.24)	74	5.75 (4.51-7.21)	0.50 (0.31-0.79)

Tabla 4.8. Resultados clínicos en los cinco tipos diferentes de cánceres según el género.

	Mujeres		Hombres		Razón de tasas (IC 95%)
	N	Eventos / 100 pacientes-año (Intervalo de confianza 95%)	N	Eventos / 100 pacientes-año (Intervalo de confianza 95%)	
Pulmón					
Recurrencias de TEV	45	22.7 (16.6–30.4)	91	20.2 (16.3–24.8)	1.13 (0.79–2.48)
Hemorragia mayor	14	7.07 (3.86–11.9)	49	10.9 (8.80–14.4)	0.65 (0.36–1.18)
Fallecidos	204	103 (89.3–118)	591	131 (121–142.1)	0.79 (0.70–0.92)
Colorrectal					
Recurrencias de TEV	30	8.83 (5.96–12.6)	38	7.58 (5.43–10.5)	1.15 (0.71–1.86)
Hemorragia mayor	30	8.83 (5.96–12.6)	41	8.28 (5.94–11.2)	1.07 (0.67–1.71)
Fallecidos	170	50.0 (42.8–58.2)	198	40.0 (34.6–46.0)	1.25 (1.02–1.54)
Páncreas					
Recurrencias de TEV	21	30.0 (18.5–45.8)	19	24.3 (14.6–37.9)	1.24 (0.66–2.30)
Hemorragia mayor	7	9.99 (4.00–20.6)	13	16.6 (8.83–28.4)	0.60 (0.24–1.51)

Continúa

	Mujeres		Hombres		Riesgo Relativo (IC 95%)
	N	Eventos por 100 paccientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año	
Fallecidos	132	188 (158–223)	143	183 (154–215)	1.03 (0.81–1.31)
Hematológico					
Recurrencias de TEV	20	11.5 (7.03–17.8)	16	9.05 (5.17–14.7)	1.27 (0.66–2.46)
Hemorragia mayor	17	9.79 (5.70–15.7)	11	6.22 (3.10–11.1)	1.57 (0.74–3.36)
Fallecidos	72	41.4 (32.4–52.2)	60	33.9 (25.9–43.7)	1.22 (0.87–1.72)
Gástrico					
Recurrencias de TEV	14	22.8 (12.4–38.2)	8	9.21 (3.96–18.1)	2.47 (1.04–5.89)
Hemorragia mayor	15	24.4 (13.6–40.2)	23	26.5 (16.8–39.7)	0.92 (0.48–1.77)
Fallecidos	72	117 (91.6–147)	107	123 (101–149)	0.95 (0.71–1.28)

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.

5. DISCUSIÓN

5.1. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON CÁNCER ACTIVO Y ETV

Nuestros datos, obtenidos de una gran serie de pacientes consecutivos con tromboembolismo venoso y cáncer, revelan la frecuencia y severidad tanto de las recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa como de las hemorragias que acontecen durante el curso de la terapia anticoagulante en la vida real. En nuestra serie se observan aproximadamente una media de 10 casos de tromboembolismo venoso recurrente y otros 10 casos de hemorragia mayor cada 100 pacientes-año. De los 268 pacientes con recurrencia en forma de tromboembolismo pulmonar entre ambos grupos, 74 de ellos murieron del evento trombótico, lo que supone un 27,6% del total. Y de los 429 pacientes que sufrieron un sangrado mayor, un 27% de ellos (116 pacientes) falleció de hemorragia. Por todo ello no deberíamos infraestimar la relevancia clínica ni repercusión de la asociación TEV- cáncer, ya que, como se ha descrito en este subgrupo de pacientes con cáncer, la enfermedad tromboembólica venosa ensombrece el pronóstico debido al incremento de los fenómenos trombóticos y hemorrágicos que, como es conocido, tienen una relación directa.

En nuestro estudio se revela de forma interesante una serie de diferencias entre hombres y mujeres respecto a sus características clínicas. Así entre las mujeres era menos probable encontrar comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la anemia. También era más frecuente ver entre ellas EP severa, aunque sin incidencia en la mortalidad global que era menor, ni tampoco en los casos de EP fatal que eran similares entre hombres y mujeres. Las diferencias se hacen patentes también en la terapia anticoagulante, así recibieron dosis superiores de HBPM tanto en la fase inicial como en el tratamiento a largo plazo. Y por último estas diferencias también se reflejan en los resultados obtenidos durante el curso de la anticoagulación, comparado con hombres, las mujeres tenían de forma significativa una menor tasa de hemorragia fatal, de muerte por todas las causas y de hemorragia urinaria; además entre las mujeres había de forma no

significativa una menor tasa de embolia pulmonar recurrente y de hemorragia mayor.

Los hallazgos de nuestro estudio contrastan con los resultados que se obtuvieron en otro análisis de nuestro grupo de trabajo con 47499 pacientes donde se analizaban las diferencias de género durante el tratamiento anticoagulante, en este caso fueron incluidos pacientes con cáncer y sin él [110]. En el primer trabajo, de Blanco-Molina et al, las mujeres tenían una tasa menor de recurrencias en forma de trombosis venosa profunda, una tasa de EP recurrente y de mortalidad por todas las causas similar a los hombres, con una probabilidad superior de hemorragia mayor y EP fatal en las mujeres; todas estas diferencias tras el análisis multivariante desaparecían, y así la posible influencia del género en los resultados encontrados, por lo que se piensa que estos hallazgos podrían ser explicados por las distintas características clínicas y otras condiciones subyacentes. El resultado discordante observado en nuestro caso (exclusivo para pacientes con cáncer activo), sugiere que debe haber otras diferencias en las características clínicas de los pacientes con un evento tromboembólico venoso sin cáncer.

En nuestro caso, las mujeres recibieron una dosis mayor de heparina de bajo peso molecular tanto en el tratamiento inicial como a largo plazo, este hecho podría explicar la menor tasa de recurrencias de EP que de forma no significativa se observaba (aunque no era así para el caso de las recurrencias en forma de trombosis venosa profunda), pero no justifica la menor tasa de hemorragia fatal, sobre todo si tenemos en cuenta que en el grupo de mujeres había una proporción superior de insuficiencia renal estadio 4 que condicionaría al disminuir el filtrado glomerular un incremento de la concentración de HBPM circulante y un riesgo mayor de hemorragia.

En los pacientes con TEV, la duración de la anticoagulación debe ajustarse teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia de TEV y el de sangrado ya que hará inclinar la balanza a favor de continuar con la anticoagulación o de la retirada de la misma tras haber cubierto el tiempo indicado de tratamiento en caso de un mayor riesgo hemorrágico; a tenor de los hallazgos de Blanco-Molina Á et al se apuntaba desde un punto de vista teórico que la menor tasa de recurrencia de TVP y superior de hemorragia mayor entre las mujeres podría hacer decantar la balanza hacia un incremento del riesgo hemorrágico y que éstas recibieran una diferente estrategia terapéutica (quizá más corta) sin embargo otros datos apuntaban a no

realizar modificaciones en el manejo (como son la tasa similar de hemorragia fatal y la recurrencia en forma de EP). Estas sugerencias no podemos realizarlas en función de los datos de nuestro estudio ya que aunque a priori existen diferencias con una menor tasa de hemorragia fatal y de sangrado urinario entre mujeres (paradójicamente fueron las que recibieron más dosis de HBPM) no se acompaña de una mayor tasa de recurrencia de TEV que hiciera reflexionar acerca de prolongar el tiempo de anticoagulación.

Existen otros estudios [108] que encontraron una tasa superior de recurrencias de TEV (TVP / EP) entre los hombres, pero esta población no es comparable con la nuestra ya que analizaban las recurrencias tras la retirada del tratamiento anticoagulante y además excluyeron a pacientes con TEV previo, cirugía, gestantes, portadores de trombofilia o si eran portadores de un cáncer activo, con las ventajas de un ensayo clínico controlado y aleatorizado pero con las limitaciones de no ser una muestra representativa de la vida real.

Tampoco los hallazgos de nuestro estudio están en sintonía con los encontrados en otros que ponen de manifiesto un incremento del riesgo de hemorragia mayor en mujeres que recibían terapia anticoagulante, ya fuera indicada por una fibrilación auricular como si lo era por un evento tromboembólico venoso, en éste último caso con menor evidencia en la asociación [115, 130-133].

No encontramos explicación en nuestro caso al hallazgo de una menor probabilidad de hemorragia fatal y urinaria entre las mujeres, ya que éstas de forma significativa y respecto a los hombres tenían una edad superior y la dosis usada de HBPM ajustada al peso era mayor, estas circunstancias abogarían por un incremento en el riesgo de hemorragia. Por todo esto, nuestros datos necesitan una validación externa, y si se confirma, deben ser investigados a fondo los mecanismos que justifican tales diferencias.

Respecto a los ensayos clínicos, donde son controladas todas las condiciones basales de la población a estudio, el registro RIETE tiene una serie de ventajas ya que aporta información sobre la historia natural de la ETV en una población de pacientes no seleccionada y representativa del mundo real sin excluir a subgrupos poblacionales, por lo tanto, puede ayudar a identificar factores que se asocien a unos mejores o peores resultados facilitando información para diseñar futuros estudios controlados y aleatorizados.

5.2. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO AGUDO Y CÁNCER DE PULMÓN, HEMATOLÓGICO, COLORRECTAL, PANCREÁTICO O GÁSTRICO.

Hasta la fecha habíamos evaluado el comportamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con cáncer activo y la comparativa entre hombres y mujeres. Encontramos una serie de diferencias de género en sus características clínicas, en el tratamiento que recibieron y en los resultados (en comparación con los hombres, las mujeres tuvieron una tasa significativamente menor de hemorragia fatal y mortalidad por todas las causas).

Sin embargo, dado que la localización del cáncer varía en gran medida según el género, y que según el sitio donde asiente el cáncer influye en los resultados obtenidos [126], cualquier diferencia entre hombres y mujeres podría atribuirse a las diversas localizaciones del cáncer.

Nuestro registro se ha obtenido de una amplia serie de pacientes consecutivos con tromboembolismo venoso agudo y cáncer activo, y pone de manifiesto una serie de diferencias tanto clínicas como de tratamiento entre ambos géneros. Comparado con los hombres, las mujeres son mayores una media de 2 años, con un índice de masa corporal menor (una media de 8 kg/m²), eran más propensas a tener un aclaramiento de creatinina de media 15 ml/min inferior respecto a los hombres y por el contrario recibieron una dosis mayor de heparina de bajo peso molecular (una media de 6 UI/kg/día) tanto en la fase aguda inicial como a largo plazo. Al tener las mujeres mayor edad, un aclaramiento de creatinina más bajo (la heparina es un fármaco de eliminación vía renal) y al hecho de recibir mayores dosis de anticoagulación con HBPM parecería razonable encontrar una tasa superior de hemorragia junto a una menor de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, no encontramos ninguna diferencia de género en los eventos hemorrágicos o tromboembólicos. Esto es importante ya que tanto la embolia pulmonar como la hemorragia son causas de muerte frecuentes en hombres y mujeres; por lo tanto, no debemos subestimar la relevancia clínica del TEV en pacientes con cáncer. Tal es el caso, que de las 132 recurrencias en forma de EP, casi un tercio de los casos (27%) fallecieron por este motivo (36 murieron de embolia pulmonar recurrente) y entre las hemorragias la proporción fue menor, así de los 220 casos, 48 fallecieron por hemorragia fatal (21% de ellos). Además, en nuestro estudio el cálculo de la dosis de HBPM administrada se realiza como media

dentro de cada grupo, no como adecuación de la dosis al peso de cada uno de los pacientes de forma individual, lo que puede también influir en la valoración de la relación entre dosis de HBPM y eventos.

Los hallazgos de este análisis no están en sintonía con los obtenidos en el trabajo de Blanco-Molina et al [110] que analizaba las diferencias de género en pacientes con TEV (con o sin cáncer activo), en este caso las mujeres tenían una tasa inferior de recurrencias en forma de TVP, junto a una tasa superior de hemorragia mayor y EP fatal respecto a los hombres; diferencias que no se constataron posteriormente en el análisis multivariante por lo que hacía especular que estos hallazgos no fueran debidos al género y sí a otras características basales o a diferencias en la elección del tratamiento. Del mismo modo, los resultados similares entre hombres y mujeres hallados en pacientes con cáncer en nuestro estudio sugieren que otras diferencias y características clínicas se podrían también encontrar entre los pacientes con TEV sin cáncer del estudio referenciado [110].

Nuestros resultados difieren con el incremento del riesgo de hemorragia mayor que tenían las mujeres respecto a los hombres cuando recibían tratamiento anticoagulante indicado por fibrilación auricular o por un evento tromboembólico venoso agudo. [115,131,132]. Por estos resultados discordantes con estudios previos, nuestros datos deben ser externamente validados y de confirmarse, investigar los mecanismos que justifiquen estos resultados. Si bien en los anteriores estudios no incluían exclusivamente pacientes con cáncer, como hacemos en nuestro caso, lo que podría influir de forma importante en los resultados obtenidos en dichos trabajos.

Aunque en nuestro caso se observa que las mujeres presentaron una tasa similar de recurrencias tromboembólicas, tanto TVP como EP, y también se constató similares eventos hemorrágicos mayores, por el contrario, las mujeres tenían una menor tasa de muerte por todas las causas (**Tabla 4.7**) que probablemente fuera explicada por una mayor frecuencia de cáncer metastásico en hombres. Esta afirmación es controvertida porque es cierto que en las causas de muerte no había diferencias, no se observó una tasa de cáncer diseminado superior entre los hombres, es posible que algunos que murieran por cáncer diseminado no lo fueran por ello (en última instancia, la causa de la muerte la indica el médico que atendió al paciente).

En estudios previos [126] se han notificado diferencias de riesgo de TEV según la localización del cáncer, aumentando para el cáncer pulmón y páncreas respecto a otros (cuanto mayor es la actividad biológica que presenta el cáncer, mayor es el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso). Por este motivo Mahé I et al [126] analizó la influencia de la localización del cáncer en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos o eventos hemorrágicos importantes durante el curso de la terapia anticoagulante encontrando un comportamiento diferente entre los cánceres examinados (la tasa de recurrencia tromboembólica fue superior a la hemorragia en pacientes con cáncer de pulmón y menor en pacientes con cáncer de próstata), lo que hace probable que la heterogeneidad biológica y clínica entre los diferentes tipos de neoplasias pudiera influir en el equilibrio entre la tasa de recurrencias tromboembólicas venosas y las hemorragias mayores durante el seguimiento; sugerían evaluar las estrategias anticoagulantes específicas del cáncer, con respecto a la intensidad y la duración, en base a la localización tumoral; no analizaron las diferencias por género como en nuestro estudio.

Estas diferencias que objetivaba Mahé I et al no se observaron en nuestro caso, ya que cuando se analizaron por separado los resultados según la localización del cáncer las mujeres con TEV y cáncer de pulmón, colorrectal, pancreático, hematológico o gástrico experimentaron una tasa similar de recurrencias tromboembólicas, hemorragia mayor o muerte durante el curso de la terapia anticoagulante que los hombres con cánceres similares (aunque se veía una tendencia en las mujeres a fallecer más de cáncer colorrectal, menos de pulmón y sufrir más recurrencias tromboembólicas que los hombres en el caso del cáncer gástrico)

El registro RIETE proporciona información sobre la historia natural de la enfermedad tromboembólica venosa en una población de pacientes no seleccionados, en contraste con las condiciones rigurosamente controladas de los estudios clínicos aleatorizados. Por lo tanto, puede ayudar a identificar los factores asociados con mejores o peores resultados debido a que no se han excluido a subgrupos poblacionales y representa al mundo real, pudiendo proporcionar información valiosa para diseñar futuros ensayos clínicos.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.

6. CONCLUSIONES

Los estudios desarrollados en la presente Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes conclusiones:

1. Durante el curso de la anticoagulación, las mujeres con cáncer y un evento tromboembólico venoso agudo, en forma de embolia pulmonar o de trombosis venosa profunda, experimentaron una tasa significativamente menor de hemorragia fatal, muerte por todas las causas y hemorragia urinaria, y una tasa no significativamente menor de recurrencias de tromboembolismo pulmonar y hemorragia mayor
2. Las mujeres con tromboembolismo venoso y cáncer de pulmón, colorrectal, pancreático, hematológico o gástrico experimentaron una tasa similar de recurrencias de TEV y de hemorragia mayor durante el curso de la terapia anticoagulante que los hombres con cánceres similares con una menor tasa de mortalidad por todas las causas.
3. Cuando se analizaron por separado los resultados según la localización del cáncer, las mujeres con TEV y cáncer de pulmón, colorrectal, pancreático, hematológico o gástrico experimentaron una tasa similar de recurrencias tromboembólicas, hemorragia mayor o muerte durante el curso de la terapia anticoagulante que los hombres con cánceres similares (aunque se veía una tendencia en las mujeres a fallecer más de cáncer colorrectal, menos de pulmón y sufrir más recurrencias tromboembólicas que los hombres en el caso del cáncer gástrico)

CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cogo A, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep-vein thrombosis: implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med.* 1993;153:2777–2780.
2. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med.* 1981;94:439–444.
3. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002;122: 1440 –1456.
4. Heijboer H, Jongbloets LM, Büller HR, et al. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol* 1992; 33: 297-300.
5. Piovella F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica.* 2002;87:515–522.
6. Hutten BA, Prins M, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncology.* 2000;18: 3078 –3083.
7. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84:805– 810.
8. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100: 3484 –3488.

9. Heldal M, Seem E, Sandset PM, et al. Deep vein thrombosis: a 7-year follow-up study. *J Intern Med.* 1993;234:71–75.
10. Biguzzi E, Mozzi E, Alatri A, et al. The post-thrombotic syndrome in young women: retrospective evaluation of prognostic factors. *Thromb Haemost.* 1998;80:575–577.
11. Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, et al. Post-thrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med.* 2000;160:669 – 672.
12. Kahn S, Shapiro S, Wells P et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880-88.
13. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108:978–981.
14. Goldhaber SZ, Visni L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386 –1389.
15. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101: 2817–2822
16. Miller RL, Das S, Anandaragam T, et al. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 1998;113: 665– 670.
17. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism. One year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999;99:1325–1330.
18. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1–7.
19. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant

therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74:606 – 611.

20. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1995;332:1661–1665.

21. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340:901–907.

22. Anderson, Jr. FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg.* 1992; 16:707–714.

23. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341:793–800.

24. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest. *Br J Surg.* 1957; 45:209–236.

25. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342:1503–1506.

26. Svensson PJ, Dahlback, B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;330:517–522.

27. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994;344:1453–1457.

28. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698 –

3703.

29. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:457– 462.

30. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998;80: 874 – 877

31. Bouillaud S. De l'obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et général. *Arch Gen Med.* 1823; 1: 188-204.

32. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Trousseau A, ed. Clinique medicinale de l'Hotel-Dieu de Paris. Paris: Bailliere J.-B. et fils, 1865: 645–712.

33. Illtyd James T, Matheson N. Thromboplebitis in cancer. *Practitioner* 1935; 134: 683–4

34. Billroth T. Lectures on surgical pathology and therapeutics: a handbook for students and practitioners. 8th ed. London. The New Sydenham. Society. 1878: 1877-1878.

35. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, et al. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1982; 96: 556-560.

36. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933–938.

37. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585–593.

38. Cushman M, Tsai A, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb*

Haemost. 2001;86(suppl 1): OC2349.

39. Walker AJ, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–1413.

40. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.

41. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.

42. Riedl J, Kaider A, Reitter EM et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost* 2014; 111: 670–678

43. Gussoni G, Frasson S, La Regina M et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24–30.

44. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850.

45. Kourlaba G, Relakis J, Mylonas C, et al. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 13–31.

46. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist* 2013; 18: 1321–1329.

47. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401–10

48. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 458-464.
49. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293: 715-722.
50. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100: 3.484-3.488.
51. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006; 243: 89-95.
52. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy vs. those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285-91.
53. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 484-490.
54. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(3): 632-634.
55. Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res* 2001; 102: V187-94.
- 56 White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1782-7.
57. Buller HR, Van Doormaal FF, Van Sluis GL, et al. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Supl 1: 246-254.

58. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 79-84.
59. Rieu V, Chanier S, Philippe P et al. Systematic screening for occult cancer in elderly patients with venous thromboembolism: a prospective study. *Internal Med J.* 2011; 41: 769-775.
60. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(6): 884-889.
61. Cihan Ay, Pabinger I, Cohen A et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thrombosis and Haemostasis.* 2017, 117, 219–230
62. Ruf W. Tissue factor and PAR signaling in tumor progression. *Thromb Res.* 2007;120:S7-12.
63. Boccaccio C, Comoglio PM. Genetic link between cancer and thrombosis. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4.827-4.833.
64. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseology.* 2012;111:4902-7.
65. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY et al. Platelet microparticle membranes have 50– to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost* 2007; 97: 425–434.
66. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost* 2007; 5: 520–527.
67. Thaler J, Koder S, Kornek G et al. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with metastatic pancreatic cancer and its effect on fibrin clot formation. *Transl Res* 2014; 163: 145–150

68. Zwicker JJ, Liebman HA, Neuberger D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6830–6840.
69. Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1363–1370
70. Szotowski B, Antoniuk S, Poller W et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res* 2005; 96: 1233–1239.
71. Binder BR, Christ G, Gruber F, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *News Physiol Sci* 2002; 17: 56–61.
72. Pyke C, Kristensen P, Ralfkiaer E, et al. The plasminogen activation system in human colon cancer: messenger RNA for the inhibitor PAI-1 is located in endothelial cells in the tumor stroma. *Cancer Res* 1991; 51: 4067–4071.
73. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1777–1783.
74. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood* 2014; 123: 2768–2776.
75. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 13076–13081.
76. Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett* 2010; 584: 3193–3197.
77. Isla Casado MD. Factores de riesgo y pronóstico del paciente. En: Colomer Bosch R, Martín Jiménez M, eds. *Consenso SEOM sobre enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer*. Madrid: Prodrug Multimedia, 2009; 19–27.

78. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42: 805–809.
79. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3870–3875.
80. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1112–1118.
81. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 78: 253–258.
82. Königsbrugge O, Lötsch F, Reitter EM et al. Presence of varicose veins in cancer patients increases the risk for occurrence of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1993–2000.
83. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 955-960.
84. Kovac M, Kovac Z, Tomasevic Z, et al. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen – results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 63–67.
85. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006; 118: 555-568.
86. Otten HM, Mathijssen J, Ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 190-194.
87. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide-and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA.* 2006; 296: 2.558-2.560.

88. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Isnt.* 2007; 99: 1.232-1.239.
89. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 153:8.
90. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999; 281: 2.189-2.197.
91. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-333.
92. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009; 373(9674): 1.532-1.542.
93. Seidenfeld JPM, Bohlius J, Weingart O, et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anaemia in patients undergoing cancer treatment. Comparative Effectiveness Review n.o 3. Internet communication. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2006.
94. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1.404-1.408.
95. Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *J Natl Compr Canc Net.* 2006; 4: 889-901.
96. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947–953.

97. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119: 648–655.
98. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2010; 8: 114–120.
99. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
100. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112: 2703–2708.
101. Chen M, Geng JG. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther Exp* 2006; 54: 75–84.
102. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, et al. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 446–451.
103. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 297–303.
104. Reitter EM, Kaider A, Ay C, et al. Longitudinal analysis of haemostasis biomarkers in cancer patients during antitumor treatment. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 294–305.
105. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–5382.
106. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107: Suppl I:I-4–I-8.

107. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):199-205.
108. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2558–2563
109. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, et al. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1371-80.
110. Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, et al. Gender differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:309–17.
111. Nieto JA, Monreal M; RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004 Nov 4;351(19):2015-8; author reply 2015-8.
112. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149:315.
113. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:19–25.
114. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001; 345: 165–169.
115. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 457–460.
116. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3–14.
117. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of

venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5: 692–9.

118. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.

119. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.

120. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, GLOBOCAN 2012 v1.0. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.

121. Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Luque JM, et al. Predicting recurrences or major bleeding in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res* 2009;123(Suppl 2):S10–5.

122. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg* 2014; 149: 43–9.

123. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149: 315-352.

124. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17:e452-e466

125. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;9:e1001275.

126. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *The American Journal of Medicine* (2017) 130, 337-347

127. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753–2759.
128. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760–1768.
129. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–4.
130. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, et al. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med* 2010;7:206–17.
131. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Gender differences of bleeding and stroke risk in very Old atrial fibrillation patients on VKA treatment: results of the EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics). *Thromb Res* 2013;131:12–21.
132. Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309–15.
133. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006;130:1390–6.