

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA y CÁNCER

ESTUDIO DESCRIPTIVO EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL



AUTOR: SAMUEL PASCUAL TEMIÑO
TUTOR: DR. MIGUEL MARTÍN ASENJO

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología
Grado en Medicina
Universidad de Valladolid
Hospital Clínico Universitario (HCUV)



Universidad de Valladolid

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	7
POBLACIÓN DIANA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	7
MÉTODO.....	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXOS	21

RESUMEN

ANTECEDENTES:

La enfermedad tromboembólica venosa constituye una de las complicaciones más prevalentes en el paciente oncológico. Esta asociación se ha visto relacionada con un considerable aumento de la morbimortalidad y una disminución de la supervivencia en este grupo de pacientes. Si bien es ampliamente conocida la relación etiopatogénica y los factores de riesgo que predisponen a la trombosis venosa, en los últimos años se ha observado un incremento de su incidencia.

OBJETIVOS:

El objetivo de este estudio es describir la relación de la enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer, determinando su incidencia, factores de riesgo y características en los pacientes oncológicos.

MATERIAL Y MÉTODO:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo diseñado para describir las características de los episodios de enfermedad tromboembólica en los pacientes diagnosticados de una neoplasia activa en seguimiento en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se revisan las historias clínicas de pacientes que hayan sufrido una trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, y que, a su vez, hayan sido diagnosticados de una neoplasia en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2024 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio 49 pacientes con diagnóstico de ETV y una neoplasia activa, de los cuales 31 son varones (63,27%) y 18 mujeres (36,73%). La edad media de los pacientes fue de 73,02 $\pm$ 12,27 años, observándose una edad superior en el grupo de las mujeres, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial fue el factor de riesgo más prevalente. Asimismo, en nuestra muestra se observó una exposición notable al hábito tabáquico, con una diferencia estadísticamente significativa en su frecuencia a favor de los hombres. También se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de la insuficiencia venosa crónica, más prevalente en las mujeres, y una prevalencia notable de pacientes (20,4%) con antecedentes personales de ETV.

Con relación a las características de las neoplasias analizadas, en nuestra muestra los tumores primarios más frecuentemente asociados a los episodios de ETV fueron el cáncer de pulmón (18,4%) y el colorrectal (18,4%). Asimismo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en las neoplasias entre ambos sexos, siendo el cáncer de mama más frecuente en la mujer y los genitourinarios en el grupo de los hombres. El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma (44,9%) y la mayoría de pacientes (59%) presentaban enfermedad metastásica en el momento del

episodio trombótico. Asimismo, se registró una alta frecuencia de pacientes en tratamiento con quimioterapia (49 %) e inmunoterapia (28,6 %) en los tres meses previos al episodio, siendo las categorías farmacológicas de quimioterapia más frecuentes los antimetabolitos (58,3 %), seguidos de los inhibidores de topoisomerasa I/II y derivados del platino.

En lo referente a la presentación clínica, un 95,9% de los episodios analizados correspondieron a embolia pulmonar (EP), observándose con mayor frecuencia afectación bilateral (61,7%) y afectación lobar (68,09%). La incidencia de TVP fue del 30,6%, con mayor prevalencia de afectación unilateral (86,7%) y con predominio en el cayado safeno-femoral (60%). Por último, la presentación concomitante de EP y TVP se observó en 22,5% de los casos. Se observó afectación hemodinámica en 14,29% de los casos, distribuyéndose la mayoría de los pacientes en riesgo moderado-alto de la escala PESI.

En cuanto al tratamiento de la ETV, predominó el uso de HBPM en fase aguda y a largo plazo, especialmente de bemiparina (59,18%), con un uso creciente de los ACODs, especialmente en la fase extendida, donde el anticoagulante más utilizado fue el dabigatrán (22,45%).

La recurrencia del episodio de ETV fue del 12,45% y la supervivencia global al momento del análisis fue del 67,35%. La media de tiempo entre el diagnóstico oncológico y el episodio trombótico fue de 30,56 meses.

Conclusiones:

- La ETV asociada a cáncer se presenta de forma predominantemente en pacientes varones de edad avanzada, fumadores o exfumadores con antecedentes personales de ETV.
- La EP fue la presentación más prevalente, presentando afectación bilateral en la mayoría de los casos.
- Los tumores digestivos, urológicos y respiratorios fueron los más representados, siendo el cáncer colorrectal y el de pulmón los más prevalentes.
- Cerca del 50% de pacientes habían recibido quimioterapia o inmunoterapia recientemente.
- Las recidivas de ETV en los pacientes con neoplasia son muy elevadas, lo que justifica la anticoagulación a largo plazo.
- Las HBPM son el tratamiento de elección por parte de los facultativos en la TAC, aunque los ACODs presentan una prescripción creciente.

Palabras clave: Trombosis asociada a cáncer, Trombosis paraneoplásica, Enfermedad tromboembólica venosa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) asociada al cáncer, también conocida en la literatura anglosajona como CAT (*cancer-associated thrombosis*) y en la hispanohablante como TAC (*trombosis asociada a cáncer*), constituye una de las complicaciones más prevalentes en el paciente oncológico. Esta denominación, engloba tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como a la embolia pulmonar (EP) (1).

Los pacientes con una neoplasia activa presentan un riesgo de ETV entre 4 a 9 veces mayor al de la población general (2,3). La incidencia acumulada de ETV en este grupo de pacientes varía entre el 4 al 20%, con un aumento progresivo en los últimos años, a pesar de la estabilidad de la incidencia en la población general (1). Adicionalmente, se ha identificado factores de riesgo independientes, como la raza negra y el sexo femenino (2), observándose una incidencia mayor en estos dos grupos. La presencia de ETV, es más frecuente en los 3 primeros meses tras el diagnóstico (1,4).

Asimismo, la ETV se asocia a un aumento significativo de la mortalidad, constituyendo la segunda causa de muerte inmediata en los pacientes oncológicos, solo superada por la propia neoplasia (5). La mortalidad en pacientes con un episodio de ETV es hasta 2 veces superior en comparación con pacientes con cáncer sin ETV, incluso para el mismo estadio de la enfermedad. A su vez, también se relaciona con un aumento de ingresos hospitalarios y una mayor tasa de interrupción o retraso del tratamiento oncológico (6). En consecuencia, se ha visto que éste grupo de pacientes presentan una tasa de supervivencia inferior a la de los pacientes oncológicos que no han sufrido dicho evento (6,7).

La interrelación entre el cáncer y la trombosis ha sido objeto de estudio desde hace siglos, siendo descrita por primera vez por Jean-Baptiste Bouillard en 1823. Sin embargo, las contribuciones más reconocidas a este campo provienen de Armand Trousseau, quien en 1865 definió el síndrome que lleva su nombre: el Síndrome de Trousseau, también denominado tromboflebitis migratoria asociada al cáncer, condición que él mismo padeció y de la que falleció en 1867 (8).

La etiología de la TAC es multifactorial y su base fisiopatológica se caracteriza por la *triada de Virchow*: estado de hipercoagulabilidad, daño endotelial y estasis venoso, exacerbado por los tratamientos oncológicos. Los mecanismos fisiológicos subyacentes son el resultado de complejas interacciones en las que intervienen la activación plaquetaria, las moléculas de adhesión, los leucocitos, las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y la activación del factor tisular, entre otros (4,9–11). Asimismo, las células tumorales pueden activar de forma directa la cascada de la coagulación a través de la expresión de moléculas procoagulantes como el factor tisular, y contribuir indirectamente a un estado de hipercoagulabilidad a través de la liberación de citocinas

proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el factor de crecimiento endotelial (VEGF) o la mucina de los carcinomas (4,11,12).

Las neoplasias sólidas, especialmente los tumores gastrointestinales y las neoplasias de pulmón se asocian con mayor riesgo de ETV en comparación con las hematológicas (2). Los distintos subtipos de neoplasias pueden clasificarse según el riesgo de ETV: siendo de *alto riesgo*, las neoplasias de páncreas y ovario; de *riesgo intermedio* las neoplasias de colon y pulmón, y de *bajo riesgo* los tumores de mama y próstata. Esta relación se intensifica según el estadio y la agresividad del cáncer (13). Además, las modalidades de tratamiento o el uso de catéteres incrementan significativamente el riesgo trombótico (12). La quimioterapia, los anticuerpos monoclonales dirigidos y otras terapias sistémicas pueden aumentar este riesgo por el daño endotelial asociado, que induce la activación de plaquetas y altera el equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. A su vez, la inflamación asociada al proceso neoplásico y la inmovilización debido a la cirugía o el estado avanzado de la enfermedad contribuyen al éstasis venoso y la trombosis (3,12). También deben considerarse factores asociados del paciente como: la edad avanzada, inmovilidad prolongada, antecedentes de trombosis y otras comorbilidades predisponentes (14).

El manejo de la ETV en el contexto de una neoplasia activa requiere un manejo multidisciplinar, tal como indican las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (15), que resaltan la importancia de la individualización en la prevención, diagnóstico y tratamiento del paciente (15).

La complejidad del diagnóstico de la ETV en pacientes con cáncer reside en que los síntomas del episodio trombótico pueden solaparse con la afectación de la propia neoplasia. Asimismo, el episodio trombótico puede ser la primera señal de un cáncer oculto (16). La combinación de la probabilidad clínica y el dímero D es menos específica en este grupo de pacientes, ya que sus niveles están frecuentemente elevados debido al estado proinflamatorio asociado a la neoplasia (12,17). Las pruebas de imagen, como la ecografía Doppler en la TVP y la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (AngioTC) en la EP, constituyen el *gold standard* para el diagnóstico de la ETV(18).

Actualmente, herramientas como la escala de Wells o la escala de riesgo de Khorana, son utilizadas para estratificar a los pacientes según su riesgo de ETV (14,19,20). Sin embargo, presentan limitaciones que han llevado a que se exploren estrategias alternativas, que incluyen algoritmos diagnósticos como el YEARS, umbrales ajustados de dímero D (18) o modelos predictivos de trombosis como el estudio español ONCOTHROMB5, que integró factores clínicos y genéticos.(21)

La base del tratamiento de la TAC es la anticoagulación, que pretende prevenir la recurrencia del episodio y evitar el avance del trombo. Se distinguen 3 fases: aguda (hasta los 10 días del diagnóstico), a largo plazo (primeros 3-6 meses) y extendida (más allá de 6 meses).

En el tratamiento de la ETV en pacientes oncológicos existe un equilibrio estrecho entre el riesgo de recurrencia del episodio trombotico y el sangrado. El riesgo de hemorragia es más elevado en estadios avanzados, tumores del tracto gastrointestinal y tratamiento con quimioterapia o radioterapia concomitante (22,23). El manejo terapéutico de la ETV en este grupo de pacientes se complica a su vez por factores como las interacciones farmacológicas y la presencia de comorbilidades como: la insuficiencia renal, el bajo peso o la trombocitopenia (22) .

En la fase aguda y a largo plazo, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han sido tradicionalmente el tratamiento inicial debido a su eficacia y su perfil de seguridad (24–27). Recientemente, los anticoagulantes orales directos (ACODs), como rivaroxabán y apixabán, se han presentado como alternativas efectivas tanto en el tratamiento agudo como para la prevención de las recurrencias (24–26,28). Sin embargo, presentan un mayor riesgo de sangrado en neoplasias gastrointestinales o genitourinarios (24,29). Los inhibidores del factor XI están siendo investigados como una opción terapéutica emergente (28).

En la fase extendida del tratamiento se recomienda anticoagulación durante 6 meses, adaptando por encima de este tiempo al beneficio- riesgo del perfil de cada paciente (30–32). Las guías actualmente recomiendan mantener la anticoagulación mientras exista neoplasia activa o el paciente continúe con tratamiento antineoplásico (15,24,33), ya que los pacientes oncológicos tienen 2-3 veces más riesgo de recurrencia del episodio que los pacientes sin cáncer (34). Los modelos predictivos de riesgo de recurrencias existentes presentan muchas limitaciones, si bien incluyen algunos factores predisponentes como: el antecedente de un episodio de ETV, algunos subtipos de neoplasia (pulmón o neoplasias gastrointestinales), estado avanzado de la enfermedad, adenocarcinoma como subtipo histológico, sexo femenino, edad menor de 65 años, diagnóstico de cáncer reciente, enfermedad renal crónica, filtro de vena cava inferior u obstrucción trombotica pulmonar residual. La cirugía se representa como un factor protector (32,35).

Las guías de la NCCN recomiendan el uso combinado de profilaxis farmacológica y mecánica en pacientes con riesgo de trombosis como: pacientes con enfermedades agudas, movilidad reducida o en pacientes con riesgo intermedio-alto de EP en tratamiento sistémico (15). Las HBPM son los fármacos de elección para la tromboprofilaxis farmacológica, y los ACODS se han incorporado a las recomendaciones en algunos contextos determinados (24,25,36)

En conclusión, a pesar de los avances significativos en el manejo la ETV asociada al cáncer, deben seguir realizándose estudios para identificar a los grupos de mayor riesgo de TAC, desarrollar algoritmos adaptados a este grupo de pacientes e identificar biomarcadores para un diagnóstico precoz y tratamientos individualizados, en especial en poblaciones especiales.

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, se ha observado un aumento de la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos. En consecuencia, resulta de interés describir la frecuencia de asociación entre ambas patologías y las características de las neoplasias en relación con las cuales se ha identificado una mayor prevalencia. Además, identificando los factores de riesgo asociados al desarrollo de ETV, podremos caracterizar subgrupos de pacientes más vulnerables al desarrollo de enfermedad tromboembólica, con el objetivo de diseñar estrategias preventivas, terapéuticas, de seguimiento y diagnóstico precoz para reducir la morbilidad y la disminución de la supervivencia asociada a esta patología. Por todo ello, parece justificado la realización de un estudio descriptivo en aquellos pacientes con una embolia pulmonar o una TVP y un diagnóstico secundario de neoplasia, así como el análisis de las variables y los factores de riesgo que favorecen su aparición.

OBJETIVOS

Objetivos generales:

- Determinar la incidencia, los factores de riesgo y las características clínicas de la ETV en los pacientes oncológicos en el período de tiempo anteriormente especificado.

Objetivos específicos:

1. Cuantificar la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos.
2. Identificar y analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ETV en pacientes oncológicos, analizando si existe un perfil de pacientes con mayor vulnerabilidad debido a variables como: tipo de neoplasia, estadio, tratamiento, comorbilidades, etc.
3. Describir las características clínicas del episodio de ETV, estudiando específicamente la localización del trombo, la gravedad de la complicación y la mortalidad asociada.
4. Evaluar la relación temporal de la ETV y el diagnóstico de cáncer.
5. Determinar la tasa de recurrencia de ETV en pacientes con cáncer tras el primer episodio.
6. Establecer el impacto de ETV en la mortalidad global y supervivencia de los pacientes oncológicos a lo largo del tiempo estudiado.

POBLACIÓN DIANA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa y diagnosticados de una neoplasia.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de una embolia de pulmón o TVP.
2. Diagnóstico confirmado de cáncer previamente o en el momento del diagnóstico de la embolia
3. Disponibilidad de documentación médica para el estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes en los que la ETV fuera diagnosticada previamente a la neoplasia.

VARIABLES

1. Variables sociodemográficas.

- Edad (años). Variable cuantitativa continua.
- Sexo (varón/mujer): Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Etnia: Variable cualitativa nominal no dicotómica.

2. Variables clínicas:

- Tipo de Neoplasia: Localización y tipo histológico. Perfil molecular. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Estadaje de la Neoplasia: variable cualitativa ordinal.
- Tratamiento Oncológico: quimioterapia, radioterapia, anticuerpos monoclonales dirigidos, terapia hormonal, cirugía, antiangiogénicos, corticoides, catéter venoso central. Variables cualitativas nominales no dicotómicas y variables cuantitativas discretas.
- Tratamiento con antipsicóticos y hormonoterapia al momento del episodio: variable cualitativa nominal dicotómica.
- Comorbilidades del paciente: Variables cualitativas nominales dicotómicas.
 - Factores de riesgo cardiovascular: Obesidad, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipemia, Tabaquismo (fumadores activos y exfumadores)
 - Enfermedad venosa crónica (varices/malformaciones venosas)
 - Trombofilias (hereditarias/adquiridas)
 - Otras: autoinmunes/inflamatorias/linfoproliferativas/mieloproliferativas/insuficiencia renal crónica

3. Variables Relacionadas con la ETV

- Clasificación de la ETV: Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Localización: Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Antecedentes personales de ETV: Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tratamiento de la ETV en función del tiempo: Variable cualitativa nominal no dicotómica.

4. Variables Temporales

- Tiempo desde Diagnóstico de Cáncer hasta el episodio de ETV: variable cuantitativa continua.
- Tiempo de recidiva: variable cuantitativa continua.
- Supervivientes a marzo de 2025: Variable cuantitativa discreta.
- Tiempo de supervivencia a fecha de marzo de 2025, tiempo de supervivencia en vivos y fallecidos: variable cuantitativa continua.

MÉTODO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo diseñado para describir la incidencia, los factores de riesgo y las características clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes

oncológicos en el período comprendido entre enero y diciembre de 2024 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se revisan las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de TVP o embolia pulmonar y diagnosticados de una neoplasia durante este periodo.

El estudio cuenta con un dictamen favorable del Comité de Ética de las Áreas de Salud de Valladolid y del permiso de las instituciones y servicio en el que se desarrolla.

Etapas del estudio:

1. Realizar una revisión previa de la literatura existente a través de bases de datos como PubMed, guías clínicas y artículos de diversas fuentes acerca de la relación entre enfermedad tromboembólica y cáncer, para establecer el enfoque del estudio.
2. Definir el diseño del estudio y los criterios de inclusión y exclusión de la muestra.
3. Obtención a través de la base de datos hospitalaria del registro de pacientes diagnosticados de ETV en el periodo anteriormente indicado.
4. Revisión anonimizada de la historia clínica y recolección de los datos a estudiar.
5. Análisis de datos a través de herramientas de *software* estadístico.
6. Redacción de conclusiones obtenidas y divulgación de resultados.

Fuentes de información:

Se realiza una búsqueda bibliográfica usando bases de datos como PubMed, Cochrane, guías clínicas, revisiones sistemáticas de datos epidemiológicos y estadísticos de series nacionales e internacionales. Además, se hará uso de historias clínicas electrónicas extraídas de Jimena.

Estadística

Para el análisis descriptivo de los datos del estudio se utilizan medidas de tendencia central (media, mediana y el rango intercuartílico), estudiándose así de las variables continuas anteriormente señaladas. Por otro lado, se presentarán las variables cualitativas como frecuencias y proporciones. Para el análisis comparativo de los diferentes subgrupos de pacientes, se emplea la Prueba t de Student en el caso de las variables continuas y el test de la U de Mann-Whitney en caso de que los datos no sigan una distribución normal. Para la comparación de las variables categóricas se emplea el test de Chi-cuadrado. Para determinar la precisión y la fiabilidad de los estimadores estadísticos y los resultados obtenidos, los expresaremos con un IC al 95%.

RESULTADOS

Se estudian todos los episodios de ETV en pacientes con neoplasia activa en seguimiento en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid acontecidos durante el año 2024. Se describen los resultados identificados, subdivididos en 4 subapartados: características basales de los pacientes, neoplasias y tratamiento oncológico, características referentes al episodio de ETV y su tratamiento.

Características generales de los pacientes

Se incluyeron en el estudio 49 pacientes con diagnóstico de ETV y una neoplasia activa, de los cuales 31 son varones (63,27%) y 18 mujeres (36,73%). La edad fue de $73,02 \pm 12,27$ años, mostrándose una *edad* media superior en el grupo de las mujeres frente al de los hombres, aunque no fue estadísticamente significativa ($75,78 \pm 11,11$ vs. $71,42 \pm 12,8$, $p=0,27$). En la *figura n°1* se muestran las características basales de los pacientes estudiados y su distribución en función del sexo.

La totalidad de los pacientes estudiados eran de *raza* caucásica (100%). En cuanto a los *factores de riesgo cardiovascular*, la hipertensión arterial (HTA) fue el factor de riesgo más prevalente, seguido de la dislipemia, diabetes y obesidad. Se estudió a su vez el *hábito tabáquico* que fue superior en el sexo masculino ($p<0,001$).

	Total n=49	Varones n= 31 (63,27%)	Mujeres n=18 (36,73%)	p
Edad en años (DE)	73,02 (12,27)	71,42 (12,8)	75,78 (11,11)	0,27
Etnia n %	49 (100) caucásicos	31 (100) caucásicos	18 (100) caucásicos	1
Factores de Riesgo Cardiovascular				
Obesidad n (%)	12 (24,49)	8 (66,67)	4 (33,33)	1
HTA n (%)	33 (67,35)	24 (72,73)	9 (27,27)	0,19
DM n (%)	12 (24,49)	8 (66,67)	4 (33,33)	1
DL n (%)	24 (48,98)	15 (62,5)	9 (37,5)	1
Tabaquismo				
Fumadores n (%)	5 (10,20)	5 (100)	0 (0)	< 0,001
Exfumadores n (%)	15 (30,61)	14 (93,33)	1 (6,67)	

Figura n°1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del sexo.

Asimismo, se estudia a su vez la *comorbilidad asociada* de los pacientes, recogida en la *figura n°2*. En relación con la enfermedad venosa crónica, se identifican 13 pacientes que presentaban varices (26,5%), con mayor prevalencia en mujeres.

	Total n=49	Varones n= 31 (63,27%)	Mujeres n=18 (36,73%)	p
Enfermedad venosa crónica				
Varices n (%)	13 (26,53)	4 (30,77)	9 (69,23)	0.044
Malformaciones venosas n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0

Trombofilias				
Total n (%)	2 (4,08)	2 (100)	0 (0)	0,531
Hereditarias n (%)	1	1 (100)	0 (0)	1.0
Adquiridas n (%)	1	1 (100)	0 (0)	1.0
Otras enfermedades asociadas				
Autoinmunes n (%)	1 (2,04)	1 (100)	0 (0)	1.0
Inflamatorias n (%)	2 (4,08)	1 (50)	1 (50)	1,0
Linfoproliferativas n (%)	5 (10,20)	3 (60)	2 (40)	1,0
Mieloproliferativas n (%)	1 (2,04)	1 (100)	0 (0)	1,0
Insuficiencia renal crónica n (%)	11 (22,45)	8 (72,72)	3 (27,28)	0,723

Figura nº2. Comorbilidades asociadas a los pacientes con ETV según el sexo

Se estudiaron también los *antecedentes personales de ETV*, identificándose en 10 pacientes (20,4%), con una distribución por sexos del 60% en varones y 40% en mujeres. Se registraron 8 episodios previos de EP, de los cuales 3 tuvieron lugar en el año 2023, 1 en 2016, 2 en 2012 y 2 en 2010. Asimismo, se describieron 6 episodios previos de TVP: uno en cada uno de los años siguientes: 2024, 2023, 2022, 2020, 2016 y 2006. Además, un paciente presentó un episodio de EP asociado a TVP en el año 2016.

Respecto al *tratamiento* de los pacientes en el momento del diagnóstico de ETV se documentaron 5 pacientes (10,2%) en tratamiento con antipsicóticos, con una distribución de 3 varones (60%) y 2 mujeres (40%). Por otro lado, 5 pacientes (10,2%) recibían tratamiento hormonal, incluyéndose el tratamiento con finalidad oncológica, siendo en 2 casos varones (40%) y en 3 mujeres (60%).

Neoplasias y tratamiento oncológico

De los 49 episodios estudiados, los *tumores primarios* más frecuentemente asociados, agrupados por aparatos, fueron los tumores digestivos, con 17 casos (34,7%), seguidos de los tumores urológicos con 10 casos (20,4%) y los respiratorios con 9 casos (18,4%). Los tumores hematológicos y los de mama, con 5 pacientes cada uno, representaron el 10,2% de los casos, mientras que los tumores ginecológicos fueron los menos frecuentes, con 3 casos (6,1%).

Si se estudia de forma individualizada cada neoplasia, los tumores primarios más prevalentes asociados a los episodios de ETV fueron el cáncer de pulmón y el colorrectal, con 9 casos cada uno (18,4%). En ambas neoplasias, la mayoría de los pacientes eran varones (77,8%, $p > 0,05$). Les seguían en frecuencia el cáncer de mama con 5 casos (10,2%), todos ellos en mujeres ($p=0,015$), y el vesical y el de próstata con 4 casos (8,2%) y 3 casos (6,1%), respectivamente, ambos exclusivos

en hombres ($p=0,015$). A su vez, los tumores pancreáticos y las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI tipo IgG lambda) se presentaron en 3 pacientes cada uno (6,1%), aunque con una distribución mayor en mujeres (66,7%, $p > 0,05$).

Otros tumores identificados con menor frecuencia, 2 casos (4,1%) cada uno, fueron las neoplasias de endometrio y de estómago. Con la misma frecuencia, aunque con distribución exclusiva en sexo masculino, se identificaron 2 casos de tumores de esófago y de leucemia linfática crónica (LLC). Con una frecuencia de 1 caso cada uno (2,04%), se documentaron casos observados exclusivamente en varones de: hepatocarcinoma, renal, testicular y ureteral, con la excepción de 1 caso de cáncer de ovario, en la misma frecuencia. Esta distribución puede observarse en la *figura nº3 del anexo*.

En 40 de los casos pudo estudiarse el *subtipo histológico* del tumor primario, a excepción de 9 pacientes (18,4%) en los que no existía constancia de un informe de anatomía patológica, en la mayoría de los casos debido al avanzado estadio del proceso oncológico. Al analizar los resultados disponibles, se observó que el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, con 22 casos (44,9%), seguido en frecuencia por los carcinomas no adeno (incluyendo carcinomas basocelulares, de células claras, escamosos y uroteliales), con 8 casos (16,3%). A su vez, se identificaron 3 tumores neuroendocrinos de tipo microcítico (6,1%) y 2 tumores mesenquimales, uno de tipo sarcomatoide (4,1%). También se identificaron 4 neoplasias hematológicas (8,2%), y un tumor germinal (2,0%). Esta distribución puede verse reflejada en la *figura nº4 del anexo*.

De los pacientes estudiados, en 39 casos pudo identificarse el *estadio de la neoplasia* de acuerdo con el sistema TNM, de los otros 10, en 7 de ellos no pudo identificarse el estadio y los 3 casos restantes eran neoplasias hematológicas. De los casos disponibles, la mayoría de ellos (59%) se encontraban en estadio IV al momento del episodio trombótico. El resto, estaban distribuidos en estadios I (23,1%), III (12,8%) y II (5,1%), tal y como puede verse en la *figura nº5 del anexo*.

El *estudio molecular* estuvo disponible en 21 episodios oncológicos. En los tumores colorrectales ($n=6$), 2 pacientes presentaron mutación de BRAF con RAS nativo, 3 casos mostraron mutación en KRAS y 2 tumores eran MSS (*microsatellite stable*). En un caso se identificó un perfil PMMR con RAS y BRAF nativos. En los tumores gastroesofágicos ($n=4$), un adenocarcinoma gástrico fue HER2 positivo. 2 adenocarcinomas esofágicos expresaban PD-L1 al 2%, y uno presentó un fenotipo inflamatorio MS+. Un caso de tumor gástrico fue EBER negativo. En el caso de los tumores mamarios ($n=4$), 3 correspondieron al subtipo luminal B (dos HER2 positivos y uno HER2 negativo) y 2 fueron de tipo triple negativo (TNBC). Entre los tumores pulmonares ($n=4$), 2 pacientes eran EGFR positivos y un caso presentó PD-L1 al 65%. En otro caso, se identificó positividad para TTF-1. Por último, en un caso de cáncer de endometrio, se observó perfil MSH positivo y p53 no mutado, no dMMR.

Se estudió la *exposición a tratamientos oncológicos*, registrándose una alta frecuencia de pacientes en tratamiento con quimioterapia, administrada en 24 pacientes (49%) durante los tres meses previos al evento trombótico y en 18 (36,7%) de ellos en el período superior a tres meses del evento. La inmunoterapia (anticuerpos monoclonales y terapias dirigidas contra puntos de control inmunológico) también mostraron una exposición relevante con 14 casos (28,6%) en los tres meses previos y 11 (22,5%) hace más de 3 meses. En cuanto al resto de terapias, durante los tres meses previos al evento se observó tratamiento quirúrgico, radioterapia y agentes antiangiogénicos en 4 pacientes (8,16%) cada uno, así como hormonoterapia en 3 pacientes (6,1%). En el periodo superior a tres meses, 14 pacientes (28,57%) habían sido sometidos a cirugía, 6 (12,2%) a radioterapia, 5 (10,2%) a hormonoterapia y 4 (8,16%) a tratamiento con fármacos antiangiogénicos. En ambos períodos temporales, 20,41% de los pacientes estaban en tratamiento con corticoides. Esta distribución puede verse reflejada en la *figura n°6 del anexo*.

El 42,9% de los pacientes (n=21) presentaban catéter venoso central al momento del evento tromboembólico. Asimismo, se analizaron los episodios con exposición a *quimioterapia* (n=24), agrupando los fármacos utilizados en subclases para estudiar su frecuencia. Dado que fueron utilizados varios esquemas quimioterápicos, cada principio activo fue contabilizado en su clase correspondiente, duplicándose en algunas categorías y justificándose así que algunos porcentajes excedan el 100%. La categoría farmacológica más frecuente fue la de antimetabolitos (58,3%), seguida de los inhibidores de topoisomerasa I/II (41,7%) y los derivados del platino (25,0%). El resto de los grupos, por orden de frecuencia fueron los agentes alquilantes (16,7%), los taxanos (12,5%) y, antibióticos citotóxicos (4,2%). Esta distribución puede verse en la *figura n° 7 del anexo*.

Se realizó el mismo análisis con el total de 14 episodios en los que registró exposición a *inmunoterapia*. Los agentes se agruparon por clase en función de su diana farmacológica, contabilizando cada fármaco dentro de su grupo correspondiente, permitiéndose la duplicación en función de su actividad y, por tanto, justificándose así que los porcentajes no sumen el 100%. La clase farmacológica más representada fue la de los inhibidores del eje PDL1/CTLA4 (71,4%), seguidos de los anticuerpos dirigidos contra HER2 (28,6%). A su vez, se identificó el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) dirigidos frente a EGFR o HER2 (21,4%). Finalmente, se registró la exposición a anticuerpos monoclonales anti-CD38 (14,3%), en pacientes tratados con el esquema DARA-VRD. Esta distribución puede verse en la *figura n°8 del anexo*.

Episodio trombótico

De los 49 episodios estudiados, 47 correspondieron a embolia pulmonar (EP), lo que representa un 95,9%. La trombosis venosa profunda (TVP) fue identificada en 15 de los casos (30,6%). La presentación concomitante de EP y TVP se observó en 11 pacientes, 22,5% del total.

De los pacientes con *TVP*, la afectación bilateral se observó en 2 casos (13,3%). En cuanto a la localización por segmento venoso, se observó un predominio en el cayado safeno-femoral, afectado en 9 casos (60%), seguido por la vena femoral común (46,6%) y la vena poplítea (26,7%). Otros segmentos comprometidos incluyeron las venas tibiales (20%), safena externa (13,3%), lagos gemelares (6,7%) y vena femoral superficial (6,7%). Se registraron también trombosis de la ileocecal (13,3%) y mesentérica (13,3%). La distribución puede verse en la *figura nº9 del anexo*. Dado que un mismo episodio pudo afectar múltiples segmentos, los porcentajes no suman 100%.

De los 47 episodios de *EP*, la presentación bilateral fue la presentación más frecuente, presente en 29 de los casos (61,7%), seguida por la afectación unilateral izquierda (25,53%) y unilateral derecha (12,77%). Esta distribución puede verse en la *figura nº10 del anexo*.

En cuanto a la localización de la *EP*, la afectación lobar fue la más frecuente, con 32 casos (68,09%). Siendo, dentro de éstas, las más prevalentes en orden de frecuencia: lóbulo inferior derecho (LID) (n= 13; 27,66%), lóbulo inferior izquierdo (LII) (n=12; 25,53%), lóbulo superior derecho (LSD) (n=11; 23,40%), lóbulo superior izquierdo (LSI) (n=9; 19,5%), lingular (n=7; 14,89%) y lóbulo medio (LM) (n=6; 12,77%). La afectación segmentaria se observó en 30 casos (63,83%), mientras que la subsegmentaria se identificó en 8 (17,02%). Por último, se identificaron 3 episodios (6,38%) de embolia en arterias interlobares y uno (2,13%) en arterias bronquiales lobares. Esta distribución puede verse en la *figura nº 11 del anexo*

Se observó *afectación hemodinámica* en 7 de los 49 episodios (14,29%). En 25 casos, se pudo recoger datos de la *estratificación del riesgo* según el índice de gravedad de embolia pulmonar (*PESI*), evidenciándose un predominio del riesgo moderado-alto, representado por las clases II y IV (32% cada una). Un 20% de los pacientes fueron clasificados en la clase V, 16% en Clase II y no se registraron casos en Clase I (0%).

Tratamientos de la ETV

En el análisis del *tratamiento anticoagulante de la ETV* durante la *fase aguda y a largo plazo* (desde el episodio hasta los 6 meses) se identificó un uso predominante de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), especialmente bemiparina, empleada en 29 casos (59,18%), seguida de enoxaparina y tinzaparina. Por otro lado, se registraron varios pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), pautándose dabigatrán (n=5; 10,20%), seguido de apixaban y rivaroxaban. Además, se indicó la colocación de un filtro de vena cava en un paciente (n=1; 2,04%).

En el análisis del tratamiento anticoagulante en la *fase extendida* (más de 6 meses tras el episodio) se observa mayor diversidad de tratamientos en comparación con la fase aguda. El anticoagulante más utilizado fue dabigatrán, empleado en 11 casos (22,45%), seguido de bemiparina. Las HBPM,

tinzaparina y enoxaparina, se administraron en 5 casos cada una (10,20%). Los inhibidores del factor Xa apixaban y rivaroxaban fueron utilizados en 4 (8,16%) y 2 casos (4,08%) respectivamente. Adicionalmente, en 2 casos (4,08%) el tratamiento fue suspendido, y un paciente (2,04%) recibió tratamiento con acenocumarol. En 10 episodios (20,41%) no se documentó tratamiento activo, por fallecimiento del paciente o por decisión clínica de no pautar tratamiento.

TTO ETV 0-6M	0-6 meses	6 meses-x
Tinzaparina n (%)	5 (10,2)	5 (10,2)
Enoxaparina n (%)	7 (14,29)	5 (10,2)
Bemiparina n (%)	29 (59,18)	8 (16,33)
Apixaban n (%)	1 (2,04)	4 (8,16)
Rivaroxaban n (%)	1 (2,04)	2 (4,08)
Dabigatrán n (%)	5 (10,20)	11 (22,45)
Filtro vena cava n (%)	1 (2,04)	1 (2,04)
Simtrom	0 (0)	1 (2,04)
Suspensión n (%)	0 (0)	2 (4,08)
No tto/muerte n (%)	0 (0)	10 (20,41)

Figura nº 12. Tratamiento anticoagulante en función de la fase

Recidivas, tiempo entre el diagnóstico de cáncer y ETV y supervivencia

Se estudió también el *tiempo entre el diagnóstico de cáncer y el diagnóstico de ETV*, describiéndose una media de 30,56±39,49 meses.

De los pacientes de la muestra, se registraron *recidivas* en 6 pacientes (12,45%) a pesar de estar en tratamiento anticoagulante.

Por otro lado, se evaluó la *supervivencia* en los pacientes incluidos en el estudio. El 67,35% de los pacientes (n=33) permanecieron vivos al momento del análisis (fechado a marzo de 2025), con una media de 7,27± 3,27 meses de vida tras el episodio de ETV. En los pacientes que fallecieron, la media de meses vividos fue de 2,63 ±1,99 meses, con una mediana de 3 meses.

DISCUSIÓN

Las características basales de los pacientes son comparables a las cifras reportadas en estudios similares de hospitales de tercer nivel en España (37–39), si bien, datos como la edad de los pacientes son ligeramente superiores a las observadas en otras cohortes internacionales (2,40). La exposición notable al hábito tabáquico y su asociación estadísticamente significativa con el sexo masculino, también ha sido descrita en otros estudios que han relacionado este factor con un

aumento del riesgo de ETV de hasta el 50% (41). Por último, la prevalencia significativa de antecedentes personales de ETV, hace que haya sido integrada en algunos modelos de estimación de riesgo de recurrencia del episodio trombótico como la escala de Ottawa (40).

La elevada frecuencia del cáncer de pulmón (18,4%) y colorrectal (18,4%), asociado a ETV está en consonancia con lo que descrito por el registro RIETE y otros estudios descriptivos (2,14,37). Si bien, en nuestra cohorte se describió una menor incidencia de cáncer de páncreas y neoplasias cerebrales, que muestran una alta prevalencia en otros estudios (2,3,13). También se observa una mayor prevalencia de ETV asociada a las neoplasias sólidas sobre las hematológicas, de forma coherente con la literatura publicada (2,14). El predominio del adenocarcinoma es consistente con los hallazgos fisiopatológicos asociados a la hipercoagulación mediada por producción de mucinas (4).

Asimismo, la mayoría de los pacientes con neoplasias (59 %) se encontraban en estadio IV en el momento del episodio trombótico, acorde a lo que se describe en algunos estudios (12). En lo que respecta al análisis molecular, en la muestra se identifican perfiles moleculares de mal pronóstico, como la mutación de BRAF en cáncer colorrectal y fenotipo triple negativo en cáncer de mama, lo que podría explicar de forma indirecta su relación mayor con la ETV al tratarse perfiles tumorales más agresivos y por tanto, más protrombogénicos (4). A su vez, la introducción de tratamientos con inhibidores de puntos de control inmunitario contra estas dianas, se ha descrito como un factor asociado a un aumento del riesgo trombótico (3,12).

Se registró una alta frecuencia de pacientes en tratamiento con quimioterapia (49 %) e inmunoterapia (28,6 %) en los tres meses previos al episodio, lo cual se explica por el aumento del estado fisiopatológico hipercoagulante descrito en la literatura (3,26,40). Las cifras de quimioterapia en nuestra muestra son superiores a las reportadas en otros estudios realizados en hospitales españoles (1,2), siendo las clases farmacológicas más frecuentes los antimetabolitos, seguida de los inhibidores de topoisomerasa I/II y derivados del platino, lo cual es consistente con la evidencia existente, que señala un mayor riesgo asociado a estas clases de fármacos (42). El uso de otras terapias, como la cirugía oncológica y la hormonoterapia, y terapias coadyuvantes como los corticoides mostraron incidencias similares a otros estudios (5,12,26,43).

En lo referente a la presentación clínica, un 95,9% de los episodios analizados correspondieron a EP lo que representa una incidencia muy superior a otras cohortes(37,38,42), sin embargo la incidencia de TVP fue similar a la del resto de series. La prevalencia de localización anatómica por segmento venoso es también concordante (37,38,44), sin embargo, en el caso de la TVP, en nuestro estudio se aprecian unas cifras mayores de afectación proximal, lo que implica un mayor riesgo embólico (44).

Se identificó, a su vez, una recidiva de ETV en el 12,45% de los pacientes, lo que demuestra la importancia tratamiento anticoagulante a largo plazo, y concuerda con las tasas establecidas en algunos estudios (14,38). En cuanto a la supervivencia, el 67,35% de los pacientes permanecieron vivos al momento del análisis estadístico, una cifra muy similar a la *survival rate* a un año que muestran otras cohortes (42). Sin embargo, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del cáncer y el de ETV, con una media de 30,56 meses, difiere de lo reportado en múltiples estudios, donde el mayor riesgo trombótico se concentra en los primeros 3 meses tras el diagnóstico oncológico (1,42)

En el análisis del tratamiento anticoagulante de la ETV durante la fase aguda y a largo plazo, se identificó un uso predominante de HBPM, si bien se observa una prevalencia importante de la terapia con ACODs, todavía más notable en la fase extendida. Las cifras del uso de ACODs son superiores a otros estudios similares (37,38), pero acordes a su creciente aplicación en línea con las nuevas recomendaciones de las guías (15,24).

Este estudio presenta ciertas limitaciones propias de su diseño retrospectivo y descriptivo. Entre ellas, la imposibilidad de establecer relaciones causales entre los factores de riesgo, así como la posible existencia de sesgos de selección en los pacientes analizados. A su vez, resulta imposible extrapolar los resultados a otras poblaciones debido al tamaño de la muestra. También se identificó una carencia de información en algunas historias clínicas, especialmente notable en datos como las herramientas de estratificación pronóstica del riesgo mediante herramientas como la escala PESI.

En conclusión, el estudio describe de forma pormenorizada las características basales, clínicas y terapéuticas relacionadas con la enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer de todos los episodios desarrollados en un año en un hospital de tercer nivel. Por ello, este estudio podría servir como base a un estudio más amplio a futuro, a fin de estudiar en cohortes más amplias, perfiles de pacientes más vulnerables a ETV y desarrollar algoritmos individualizados con fines preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

CONCLUSIONES

- La ETV asociada a cáncer se presenta de forma predominantemente en pacientes varones de edad avanzada, fumadores o exfumadores con antecedentes personales de ETV
- La EP fue la presentación más prevalente, presentando afectación bilateral en la mayoría de los casos.
- Los tumores digestivos, urológicos y respiratorios fueron los más representados, siendo el cáncer colorrectal y el de pulmón los más prevalentes.
- Cerca del 50% de pacientes habían recibido quimioterapia o inmunoterapia recientemente.

- Las recidivas de ETV en los pacientes con neoplasia son muy elevadas, lo que justifica la anticoagulación a largo plazo.
- Las HBPM son el tratamiento de elección por parte de los facultativos en la TAC, aunque los ACODs presentan una prescripción creciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013; 122:1712-23.
2. Araji G, Wei C, Chowdhry V, Wu K, Khamis Z, Sarkis T, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolism Among Solid and Hematological Malignancies: A Comprehensive National Study. *Blood*. 2024;144:2641.
3. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021;137:1959-69.
4. Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost JTH*. 2023;21:1397-408.
5. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res*. 2006;118:555-68.
6. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv*. 2019;3:3770-9.
7. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64.
8. Ferrer Galván M, Sánchez López V, Otero Candelera R. Prognostic Factors for Thrombosis in Cancer Patients. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:67-8.
9. Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *Int J Hematol*. 2024;119:495-504.
10. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019;28:180119.
11. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. En: Soff G, editor. *Thrombosis and Hemostasis in Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 22 de octubre de 2024]. p. 11-36. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_2
12. Tsantes AG, Petrou E, Tsante KA, Sokou R, Frantzeskaki F, Domouchtsidou A, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines. *Cancers*. 2024;16:2082.
13. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001275.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339-46.
15. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Buckner T, Diep R, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2024;22:483-506.
16. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(11):CD010837.

17. Maestre A, Trujillo-Santos J, Visoná A, Lobo JL, Grau E, Malý R, et al. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thromb Res*. 2014;133:384-9.
18. Helfer H, Skaff Y, Happe F, Djennaoui S, Chidiac J, Poénou G, et al. Diagnostic Approach for Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Cancers*. 2023;15:3031.
19. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
20. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27:4839-47.
21. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer | *British Journal of Cancer* [Internet]. [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0027-8>
22. Laporte S, Benhamou Y, Bertoletti L, Frère C, Hanon O, Couturaud F, et al. Management of cancer-associated thromboembolism in vulnerable population. *Arch Cardiovasc Dis*. 2024;117:45-59.
23. Bolek H, Ürün Y. Cancer-associated thrombosis and drug–drug interactions of antithrombotic and antineoplastic agents. *Cancer*. 2023;129:3216-29.
24. Morán LO, Mateo FJP, Balanyà RP, Revuelta JR, Martínez SR, Fombella JPB, et al. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2023). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2024;26:2877-901.
25. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
26. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599-607.
27. Riess H, Beyer-Westendorf J, Pelzer U, Klamroth R, Linnemann B. Cancer-Associated Venous Thromboembolism-Diagnostic and Therapeutic Considerations: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline. *Hamostaseologie*. 2024;44:143-9.
28. Girardi L, Wang TF, Ageno W, Carrier M. Updates in the Incidence, Pathogenesis, and Management of Cancer and Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43:824-31.
29. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017-23.
30. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
31. Sanfilippo KM, Moik F, Candeloro M, Ay C, Di Nisio M, Lee AYY. Unanswered questions in cancer-associated thrombosis. *Br J Haematol*. 2022;198:812-25.
32. Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Blood*. 2017;130:2484-90.

33. Villalobos A, Valle R, Pagán-Escribano J, Ortiz M, Demelo-Rodríguez P, Font C. Recomendaciones 2024 de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) para el manejo de la trombosis venosa asociada al cáncer. *Rev Clínica Esp.* 2025;225:35-44.
34. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study - PubMed [Internet]. [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737275/>
35. Lapébie FX, Bura-Rivière A, Espitia O, Bongard V, Ciammaichella MM, Martínez JG, et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost JTH.* 2023;21:2189-201.
36. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:8-18.
37. Comunicación Enfermedad tromboembólica | Revista Clínica Española [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es-congresos-41-congreso-sociedad-espanola-medicina-115-sesion-enfermedad-tromboembolica-6277-estudio-descriptivo-de-pacientes-con-75351?>
38. Comunicación Enfermedad tromboembólica | Revista Clínica Española [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es-congresos-45-congreso-sociedad-espanola-medicina-168-sesion-enfermedad-tromboembolica-et-8204-carcinoma-colorrectal-y-enfermedad-tromboembolica-99689?>
39. Comunicación Enfermedad tromboembólica | Revista Clínica Española [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es-congresos-xxxviii-congreso-nacional-sociedad-espanola-54-sesion-enfermedad-tromboembolica-3527-enfermedad-tromboembolica-y-cancer-descripcion-40864>
40. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2012;126:448-54.
41. Paulsen B, Gran OV, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Kristensen SR, Cannegieter SC, et al. Association of smoking and cancer with the risk of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer cohort. *Sci Rep.* 2021; 11:18752.
42. Wang H, Xu X, Pu C, Li L. Clinical characteristics and prognosis of cancer patients with venous thromboembolism. *J Cancer Res Ther.* 2019;15:344.
43. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:474-86.
44. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011;22(9):2101-6.

ANEXOS

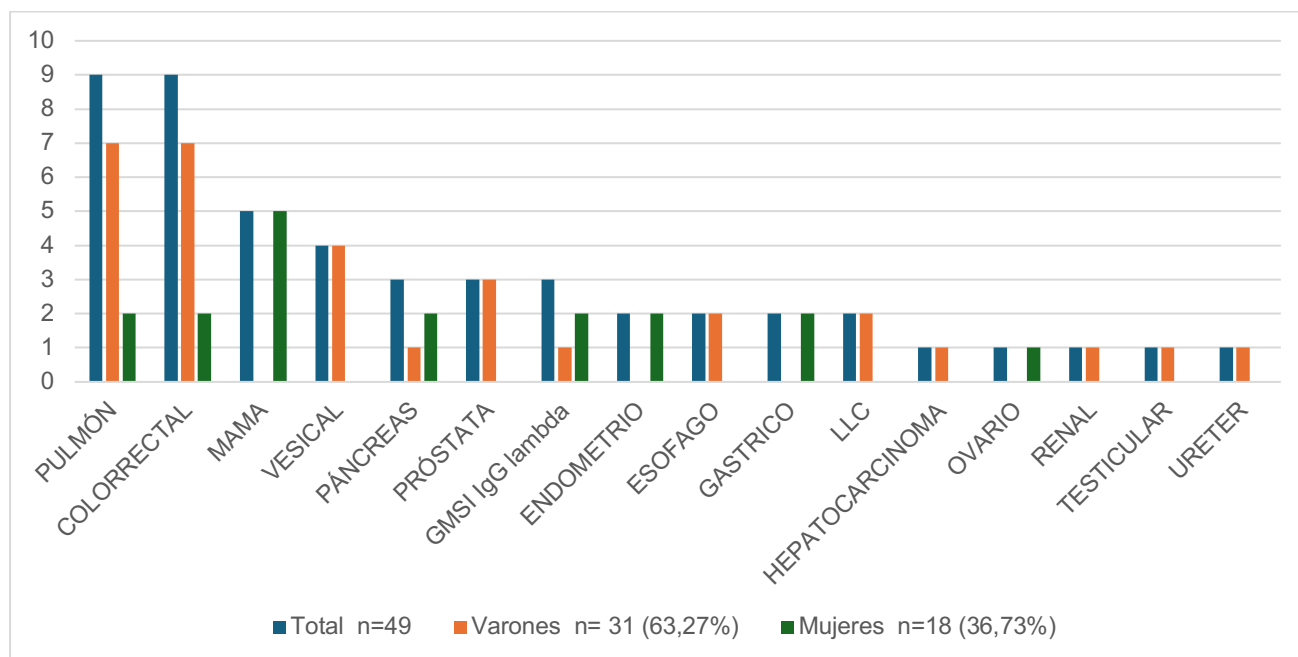


Figura nº3. Distribución de los tipos de neoplasias según el sexo en pacientes con ETV

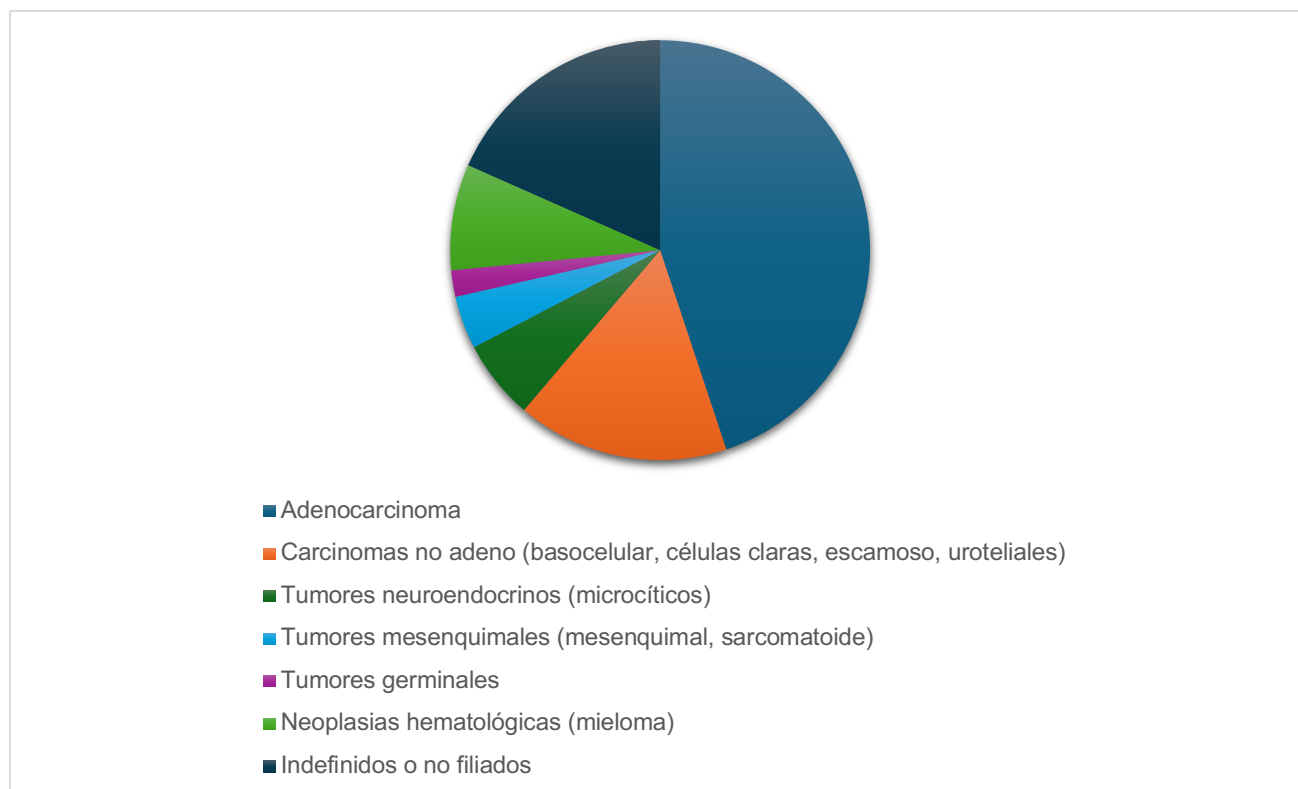


Figura nº4. Distribución de los tumores asociados a ETV según estirpe histológica

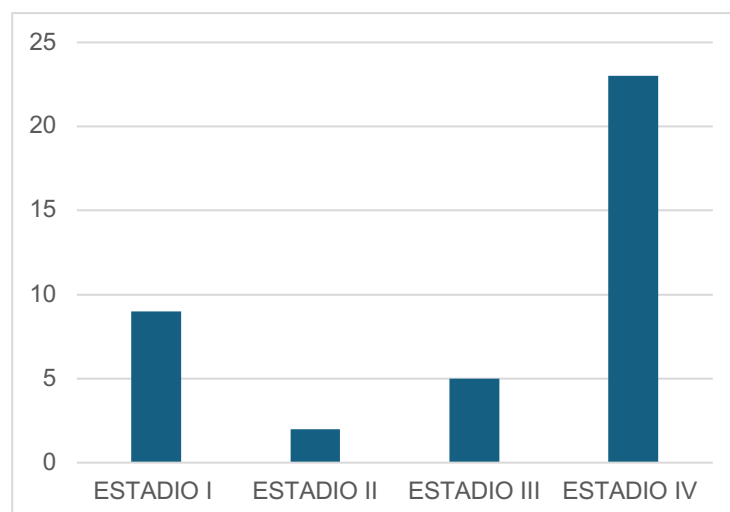


Figura nº5. Distribución de pacientes oncológicos según estadio tumoral en el momento del ETV

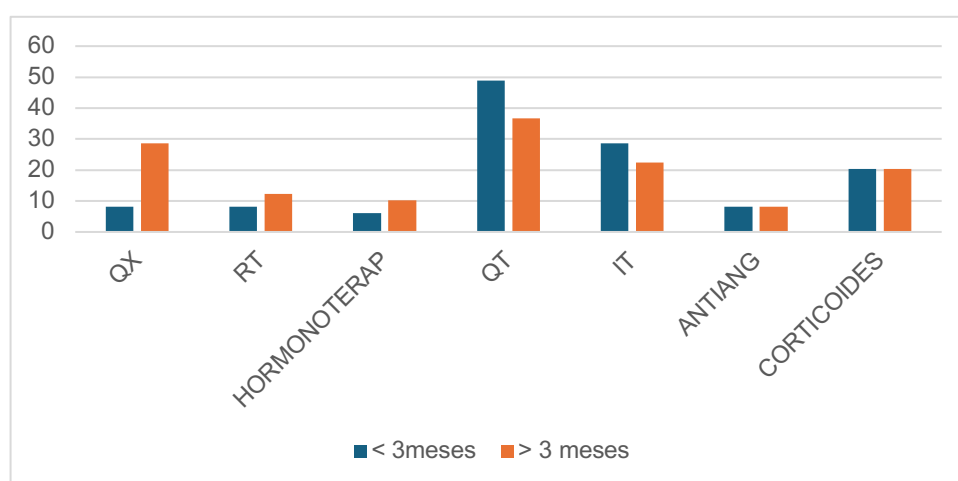


Figura nº6. Frecuencia relativa de tratamientos oncológicos o inmunomoduladores en relación temporal con el evento tromboembólico

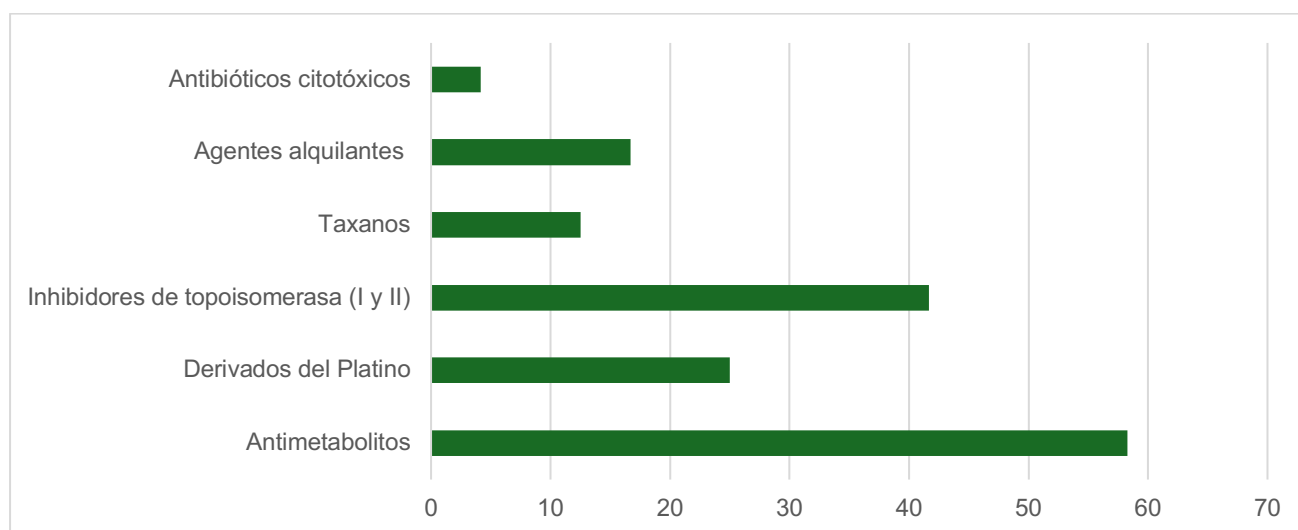


Figura nº7. Distribución de clases farmacológicas de quimioterapia en pacientes con ETV

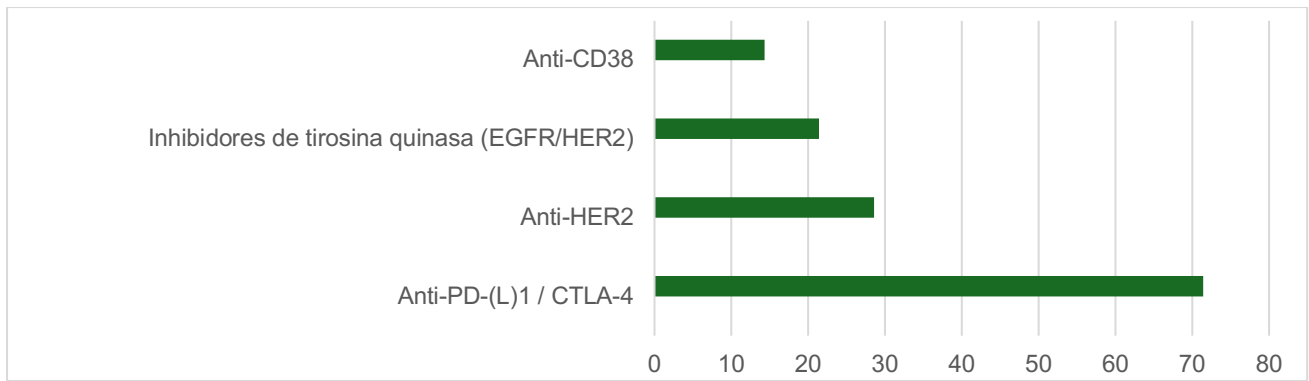


Figura nº8. Distribución de clases farmacológicas de inmunoterapia y anticuerpos monoclonales dirigidos en pacientes con ETV

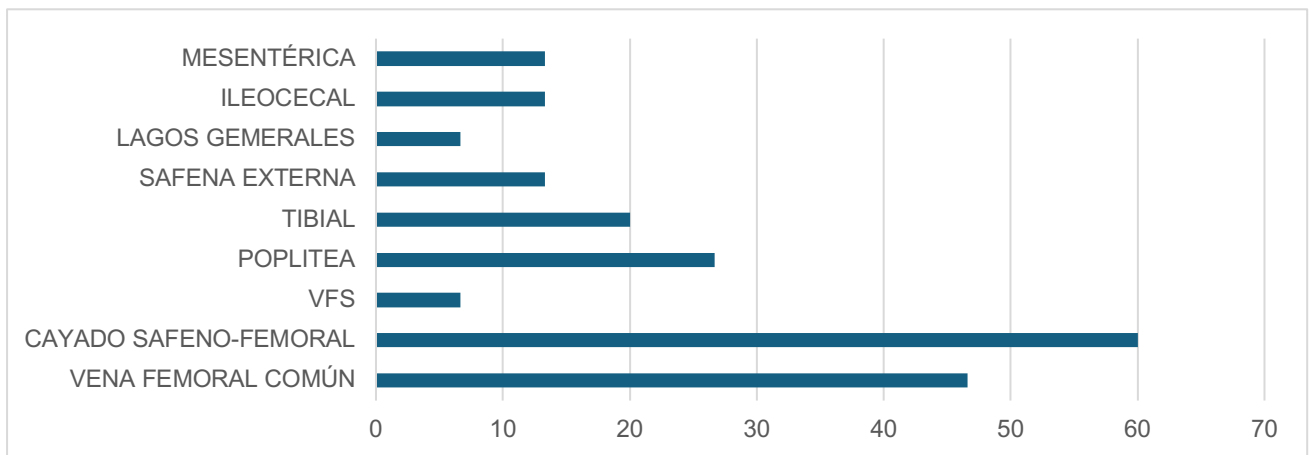


Figura nº9. Distribución anatómica de los episodios de trombosis venosa profunda (TVP)

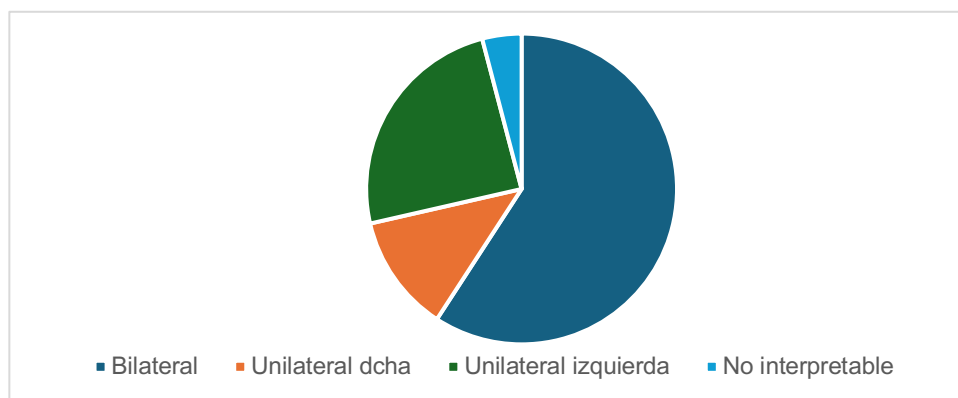


Figura nº10. Distribución anatómica de los episodios de embolia pulmonar (EP)

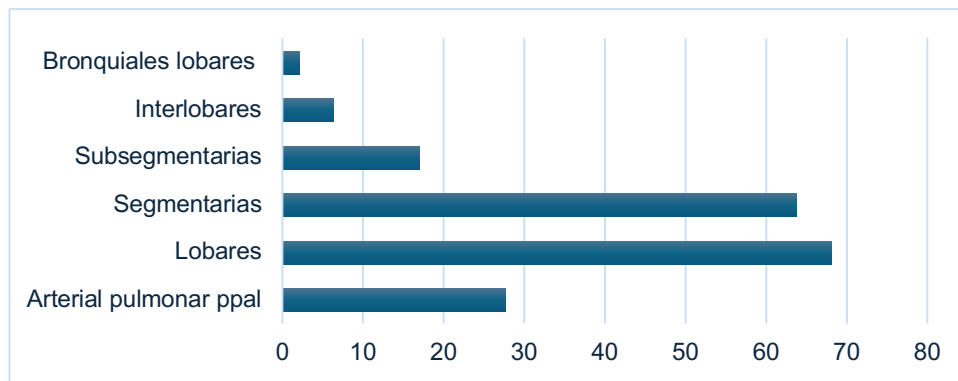


Figura nº11. Distribución anatómica de los episodios de embolia pulmonar (EP)



Enfermedad tromboembólica y cáncer. Estudio descriptivo en un hospital de tercer nivel

Alumno: Samuel Pascual Temiño. Tutor: Dr. Miguel Martín Asenjo.

Facultad de Medicina de Valladolid. Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Trabajo Fin de Grado Medicina. Curso 2024 -2025

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

Determinar la incidencia, factores de riesgo y características clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos a lo largo del tiempo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Cuantificar la incidencia de ETV en pacientes oncológicos.
2. Identificar y analizar los factores de riesgo asociados, analizando si existe un perfil de pacientes con mayor vulnerabilidad
3. Describir las características clínicas del episodio de ETV, estudiando la localización del trombo, la gravedad de la complicación y la mortalidad asociada.
4. Evaluar la relación temporal de la ETV y el diagnóstico de cáncer.
5. Determinar la tasa de recurrencia de ETV tras el primer episodio.
6. Establecer el impacto de la ETV en la mortalidad global y supervivencia de los pacientes oncológicos a lo largo del tiempo estudiado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 49 pacientes con diagnóstico de ETV y una neoplasia activa, de los cuales la mayoría son hombres (63,27%).

La edad media de los pacientes fue de $73,02 \pm 12,27$ años, observándose una edad superior en el grupo de las mujeres. La hipertensión arterial fue el factor de riesgo cardiovascular más prevalente, seguido de la dislipemia, obesidad y diabetes. Se registró una exposición notable al hábito tabáquico, superior en los varones. También se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de la insuficiencia venosa crónica, más prevalente en las mujeres. Un 20,4% de pacientes tenía antecedentes personales de ETV.

Los tumores primarios más frecuentemente asociados fueron el cáncer de pulmón (18,4%) y el colorrectal (18,4%). El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma (44,9%) y la mayoría de pacientes (59%) presentaban enfermedad metastásica en el momento del episodio trombótico.

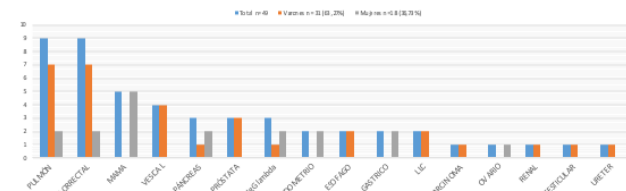


Figura nº3: Distribución de las neoplasias asociadas según sexo

Asimismo, se registró una alta frecuencia de pacientes en tratamiento con quimioterapia (49 %) e inmunoterapia (28,6 %) en los 3 meses previos al episodio, siendo la categoría farmacológica más frecuente los antimetabolitos (58,3 %), seguida de los inhibidores de topoisomerasa I/II y derivados del platino.

Un 95,9% de los episodios correspondieron con casos de EP, un 30% de TVP y en 22,5% se observó afectación concomitante de EP y TVP. En la EP, la afectación bilateral (61,7%) y la localización lobar (68,09%) fueron las más prevalentes. En el caso de TVP, tuvieron mayor prevalencia la afectación unilateral (86,7%) y la localización en el cayado safeno-femoral (60%).

En cuanto al tratamiento de la ETV, predominó el uso de HBPM en fase aguda y a largo plazo, especialmente de bemparina (59,18%), con un uso creciente de los ACODs, especialmente en la fase extendida, donde el anticoagulante más utilizado fue el dabigatrán (22,45%).

La recurrencia del episodio de ETV fue del 12,45% y la supervivencia global al momento del análisis del 67,35%. La media de tiempo entre el diagnóstico oncológico y el episodio trombótico fue de 30,56 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo retrospectivo diseñado para describir la incidencia, los factores de riesgo y las características clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes oncológicos en el período comprendido entre enero y diciembre de 2024 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Tras una revisión de la literatura existente, se revisan las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de TVP o embolia pulmonar y diagnosticados de una neoplasia durante este periodo.

	Total n=49	Varones n=31 (63,27%)	Mujeres n=18 (36,73%)	p
Edad en años (DE)	73,02 (12,27)	71,42 (12,8)	75,78 (11,11)	0,27
Etnia n (%)	49 (100) caucásicos	31 (100) caucásicos	18 (100) caucásicos	1
Factores de Riesgo Cardiovascular				
Obesidad n (%)	12 (24,49)	8 (66,67)	4 (33,33)	1
HTA n (%)	33 (67,35)	24 (72,73)	9 (27,27)	0,19
DM n (%)	12 (24,49)	8 (66,67)	4 (33,33)	1
DL n (%)	24 (48,98)	15 (62,5)	9 (37,5)	1
Tabaquismo				
Fumadores n (%)	5 (10,20)	5 (100)	0 (0)	<0,001
Exfumadores n (%)	15 (30,61)	14 (93,33)	1 (6,67)	

Figura nº1: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del sexo.

	Total n=49	Varones n=31 (63,27%)	Mujeres n=18 (36,73%)	p
Enfermedad venosa crónica				
Varices n (%)	13 (26,53)	4 (30,77)	9 (69,23)	0,044
Malformaciones venosas n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
Trombofilias				
Total n (%)	2 (4,08)	2 (100)	0 (0)	0,531
Hereditarias n (%)	1	1 (100)	0 (0)	1,0
Adquiridas n (%)	1	1 (100)	0 (0)	1,0
Otras enfermedades asociadas				
Autoinmunes n (%)	1 (2,04)	1 (100)	0 (0)	1,0
Inflamatorias n (%)	2 (4,08)	1 (50)	1 (50)	1,0
Linfoproliferativas n (%)	5 (10,20)	3 (60)	2 (40)	1,0
Mieloproliferativas n (%)	1 (2,04)	1 (100)	0 (0)	1,0
Insuficiencia renal crónica n (%)	11 (22,45)	8 (72,72)	3 (27,28)	0,723

Figura nº2: Comorbilidades asociadas a los pacientes con ETV según el sexo

TTO ETV 0-6M	0-6 meses	6 meses-x
Tinzaparína n (%)	5 (10,2)	5 (10,2)
Enoxaparína n (%)	7 (14,29)	5 (10,2)
Bemiparina n (%)	29 (59,18)	8 (16,33)
Apixaban n (%)	1 (2,04)	4 (8,16)
Rivaroxaban n (%)	1 (2,04)	2 (4,08)
Dabigatrán n (%)	5 (10,20)	11 (22,45)
Filtro vena cava n (%)	1 (2,04)	1 (2,04)
Sintrom	0 (0)	1 (2,04)
Suspensión n (%)	0 (0)	2 (4,08)
No tto/muerte n (%)	0 (0)	10 (20,41)

Figura nº4: Tratamiento anticoagulante en función de la fase

CONCLUSIONES

- La ETV asociada a cáncer se presenta de forma predominantemente en pacientes varones de edad avanzada, fumadores o exfumadores con antecedentes personales de ETV
- La EP fue la presentación más prevalente, presentando afectación bilateral en la mayoría de los casos.
- Los tumores digestivos, urológicos y respiratorios fueron los más representados, siendo el cáncer colorrectal y el de pulmón los más prevalentes.
- Cerca del 50% de pacientes habían recibido quimioterapia o inmunoterapia recientemente
- Las recidivas de ETV en los pacientes con neoplasia son muy elevadas, lo que justifica la anticoagulación a largo plazo
- Las HBPM son el tratamiento de elección por parte de los facultativos en la TAC, aunque los ACODs presentan una prescripción creciente

REFERENCIAS

