

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de la capacidad predictiva dinámica de un perfil
genómico de riesgo de trombosis venosa (ETV) en pacientes
oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria en el
seguimiento a largo plazo de la cohorte ONCOTHROMB12-
01**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Magdalena Carmen Ruiz Zamorano

Directores

Miguel José Martín Jiménez
Andrés Jesús Muñoz Martín
José Manuel Soria Fernández

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Evaluación de la capacidad predictiva dinámica de un perfil genómico de riesgo de trombosis venosa (ETV) en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria en el seguimiento a largo plazo de la cohorte ONCOTHROMB12-01

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Magdalena Carmen Ruiz Zamorano

DIRECTORES

Miguel José Martín Jiménez
Andrés Jesús Muñoz Martín
José Manuel Soria Fernández



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la capacidad predictiva dinámica de un perfil genómico de riesgo de trombosis venosa (ETV) en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria en el seguimiento a largo plazo de la cohorte ONCOTHROMB12-01

Magdalena Carmen Ruiz Zamorano

Directores:

Miguel José Martín Jiménez
Andrés Jesús Muñoz Martín
Jose Manuel Soria Fernández

A mi marido Juan Miguel y a mis hijos Víctor Miguel, David y Andrés Luis.

A mis padres, Francisco y M^a Paz.

A mi primo Juan Carlos Castro Ruiz (Júcar), que falleció de Trombosis y Cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis nace en un momento difícil de mi vida cuando me enfrentaba a una enfermedad inesperada, y en el que la amistad y el apoyo de mis compañeros médicos fueron muy necesarios para mi curación.

Gracias Nuria por diagnosticarme.

Gracias Andrés y Mamen por mover cielo y tierra para que me vieran los mejores profesionales y poder tomar decisiones conjuntas. A Andrés Muñoz, codirector de esta tesis: en una soleada mañana de invierno pensamos en esta tesis y empezamos a trabajar juntos. Han sido muchas noches, muchos correos, muchas reuniones. En definitiva, mucho tiempo que me has dedicado con paciencia. Gracias por darme esta oportunidad. Te admiro mucho.

Gracias a Lili, Eva, Mari Ángeles, Maite, Jose Abanda, Nico, MariMer, María y Luismi. Mis otros médicos, compañeros y amigos de la Facultad Autónoma de Medicina de Madrid. Nunca han dejado de demostrarme un enorme cariño, soy muy afortunada.

Quería agradecer a mi otro codirector, Jose Manuel Soria, por su enorme confianza en mí durante estos años y por abrirme las puertas de la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas en el Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona. Gracias por acogerme, por enseñarme tu barrio. Gracias por la compañía y el acompañamiento. Gracias por el ánimo sincero cuando me vi desfallecer tras la muerte de mi primo y la enfermedad de mi padre. A pesar de las heridas, hay que seguir adelante, bien lo sabes.

Gracias a Miguel Martín, mi tutor y codirector. Es un honor para mí haber recibido su dirección y tutela.

Al principio de este capítulo de agradecimientos hablaba de la amistad. Pocas cosas hay más apreciadas. A mi amiga Beatriz, mi otra mitad, eres mi alegría y mi sostén. Gracias a todos mis amigos. Por quererme, por apoyarme, por entender mis ratos de trabajo en esta tesis, por tantas cosas. Por aceptarme como soy. Sois un tesoro.

Quiero dar las gracias a todos mis jefes y tutores a lo largo de los años de formación como médico. Al servicio de hematología del Hospital de Getafe donde pasé mis primeros años como hematóloga y donde aprendí medicina y humanidad. Fueron unos años inolvidables. Quiero agradecer también el apoyo del servicio de hematología del Hospital Infanta Leonor donde estuve mis últimos años ejerciendo y donde viví la gran experiencia de poner en marcha un hospital. Hice amigos maravillosos.

Gracias a los pacientes e investigadores del estudio ONCOTHROMB12-01. Todo el esfuerzo que supone realizar un trabajo de investigación merecerá la pena si conseguimos mejorar la calidad de vida de los pacientes. A ellos les dedico estas horas y las futuras que vengan.

A mi primo Júcar que falleció de cáncer gástrico y padeció tres eventos trombóticos en el transcurso de la enfermedad. Tu pérdida en septiembre del 2021 nos dejó desolados. Por ti y por nuestra familia he seguido muchas noches escribiendo, leyendo, trabajando en esta tesis, estudiando acerca de la trombosis en los enfermos con cáncer. Toni, Carlos, Marisol mi prima amada, querida tía Juani: bien sabéis que no me rindo.

A Rumi, la persona que trabaja en mi casa día tras día y nos libera de las ingratas tareas domésticas. Me has ayudado mucho. Sin ti no habría sacado horas para esto.

A mi familia política extremeña. Los Gil y los García. Buenas estirpes de trabajadores, luchadores y muy brillantes. Ellos me conocen siempre ocupada y aun así me quieren.

Quiero dar las gracias a mi familia, a los hombres de mi vida. A mi gran amor Juanmi, a mis tres hijos Víctor Miguel, David y Andrés Luis. Os he robado muchas horas frente al ordenador. Os he pedido silencio, me he levantado pronto de las cenas, os debo unos cuantos besos de buenas noches. Lo hago lo mejor que puedo. Os quiero mucho.

A mi padre ahora enfermo. Cuanto siento que no sepas que presento este trabajo. Gracias por tu empeño en que estudiara medicina. Sé que estarías orgulloso de mí.

A mi madre, que está en el cielo y me acompaña desde allí. Siento tu cariño con cada rayo de sol y con cada gota de lluvia. Me acuerdo de ti cada día.

A mis abuelos, a mis tíos y a mis queridos primos.

Aunque sea el último agradecimiento, yo sé que es el más importante. Doy gracias a Dios. Ofrezco cada día mi trabajo al Señor, mi fe me sustenta y su amor me mantiene.

Gracias a todos de corazón.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	7
ABREVIATURAS	23
RESUMEN	27
SUMMARY	31
1. INTRODUCCIÓN	37
1.1. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS	39
1.1.1. Epidemiología de la ETV en el paciente oncológico.....	39
1.1.2. Impacto de la ETV en el paciente oncológico.....	43
1.1.3. Factores de riesgo asociados a la trombosis en el paciente oncológico	47
1.1.3.1. Factores de riesgo relacionados con el tumor	48
1.1.3.2. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento antitumoral	53
1.1.3.3. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento de soporte	57
1.1.3.4. Factores de riesgo relacionados con el paciente.....	58
1.1.3.5. Factores de riesgo relacionados con presencia de un catéter venoso central	61
1.1.4. Fisiopatología de la ETV en el paciente oncológico	64
1.1.4.1. Mecanismos directos implicados en la etiopatogenia de la ETV en cáncer.....	65
1.1.4.2. Mecanismos indirectos implicados en la etiopatogenia de la ETV en cáncer.....	68

1.2.	PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ETV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	73
1.2.1.	Recurrencia de la ETV en el paciente oncológico.....	74
1.2.2.	Riesgo de sangrado en el paciente oncológico que presenta un episodio de ETV.....	78
1.2.3.	Trombosis incidental.....	79
1.2.4.	Trombosis venosa como primera manifestación de neoplasia oculta..	80
1.3.	CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON TROMBOSIS Y CÁNCER.....	81
1.4.	ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	83
1.5.	MANEJO TERAPEÚTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS	86
1.5.1.	Tratamiento inicial del episodio de ETV en el paciente oncológico (3-6 meses).....	86
1.5.2.	Tratamiento a largo plazo de la ETV en el paciente oncológico	89
1.5.3.	El papel de los nuevos anticoagulantes de acción directa.....	91
1.5.4.	Posible impacto antitumoral de los anticoagulantes.....	98
1.6.	PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	99
1.6.1.	Profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos hospitalizados.....	99
1.6.2.	Profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria.....	100
1.7.	MODELOS DE RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	110
1.7.1.	Modelo predictivo de Khorana. Validación interna.....	111
1.7.2.	Validación externa del modelo de Khorana: Modelo Viena CATS	116
1.7.3.	Modificaciones al modelo predictivo de Khorana.....	118
1.7.3.1.	Modelo Protecht.....	119
1.7.3.2.	Modelo Conko	119
1.7.3.3.	Modelo de Pépin.....	120
1.7.3.4.	Modelo Onkotev	121
1.7.4.	Limitaciones del modelo predictivo de Khorana	125
1.7.5.	Nuevos modelos de riesgo de ETV en el paciente oncológico	127
1.7.5.1.	Modelo Compass-CAT	127
1.7.5.2.	Nomograma de Pabinger (Modelo CATS/MICA).....	130

1.7.6.	Modelos por tipo de tumor.....	132
1.7.6.1.	Cáncer de pulmón.....	132
1.7.6.2.	Gliomas	135
1.7.6.3.	Tumor germinal de testículo	137
1.7.6.4.	Cáncer Ginecológico	138
1.7.6.5.	Linfomas.....	139
1.8.	LIMITACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS MODELOS DE RIESGO CLINICOS DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	140
1.9.	INCORPORACIÓN DE LA GENÓMICA EN LOS MODELOS DE RIESGO DE ETV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	143
1.9.1.	Polimorfismos de nucleótido simple (SNPs).....	145
1.9.2.	Estudios de asociación de genoma completo (GWAS).....	146
1.9.3.	Modelos de riesgo genómicos en trombosis.....	149
1.9.4.	Modelo de riesgo genómico Thrombo in Code (TiC).....	154
1.9.5.	Modelos de riesgo genómico en trombosis y cáncer.....	163
1.10.	ESTUDIO ONCOTHROMB12-01. ANÁLISIS DE RESULTADOS A LOS SEIS MESES DE SEGUIMIENTO.....	165
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	171
2.1.	HIPÓTESIS	173
2.2.	OBJETIVOS.....	175
2.2.1.	Objetivo Principal	175
2.2.2.	Objetivos Secundarios.....	175
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	177
3.1.	ESTUDIO ONCOTHROMB12-01.....	179
3.1.1.	Aspectos éticos.....	180
3.1.2.	Población del estudio ONCOTHROMB12-01.....	181
3.1.2.1.	Criterios de Inclusión	181
3.1.2.2.	Criterios de Exclusión	181
3.1.2.3.	Tamaño Muestral	182
3.1.3.	Definición de evento	182
3.1.4.	Visitas y seguimiento	183
3.1.5.	Variables utilizadas	184
3.1.5.1.	Variables basales relacionadas con el paciente	184

3.1.5.2.	Variables basales relacionadas con el tumor	185
3.1.5.3.	Variables analizadas en las visitas de seguimiento	186
3.1.6.	Obtención de las muestras biológicas.....	186
3.1.7.	Determinaciones realizadas en el laboratorio local.....	187
3.1.8.	Estudio genómico centralizado	187
3.1.9.	Desarrollo del modelo de riesgo TiC-ONCO	189
3.1.9.1.	Selección de las variables genómicas	189
3.1.9.2.	Selección de las variables clínicas.....	190
3.1.9.3.	Desarrollo del modelo clínico-genómico	191
3.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	191
3.2.1.	Análisis descriptivo.....	191
3.2.2.	Comparación entre el modelo de riesgo de Khorana y el modelo TiC-Onco	192
3.2.3.	Análisis de supervivencia.....	193
4.	RESULTADOS.....	195
4.1.	PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO ONCOTHROMB12-01.....	197
4.2.	INCIDENCIA DE ETV EN EL SEGUIMIENTO DE LA COHORTE. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS TROMBÓTICOS	198
4.3.	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE ONCOTHROMB 12-01.....	201
4.3.1.	Datos demográficos	202
4.3.2.	Historia previa de enfermedad tromboembólica y tratamiento recibido	205
4.3.3.	Características del tumor	206
4.3.4.	Parámetros analíticos.	210
4.3.5.	Análisis de los polimorfismos de nucleótidos simple (SNPs).....	211
4.3.6.	Modelos de riesgo de Khorana y TiC-Onco aplicados en la cohorte ONCOTHROMB12-01	213
4.3.6.1.	Punto de corte de doce meses.....	213
4.3.6.2.	Punto de corte de dieciocho meses.....	215
4.4.	EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO Y COMPARACIÓN CON EL MODELO DE KHORANA.....	216
4.5.	EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LA RECURRENCIA DE ETV	221

4.6.	EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LA ETEA.....	224
4.7.	EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LA RECURRENCIA Y ETEA	229
4.8.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	230
4.8.1.	Análisis univariante de mortalidad.....	231
4.8.2.	Análisis multivariante de mortalidad.....	238
5.	DISCUSIÓN	241
5.1.	LA COHORTE ONCOTHROMB12-01	245
5.2.	CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO DE RIESGO TiC-ONCO EN LA COHORTE ONCOTHROMB12-01 EN EL SEGUIMIENTO A 12 Y 18 MESES.....	252
5.3.	CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LAS RECURRENCIAS Y EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL	255
5.3.1.	Modelo TiC-Onco en la predicción de recurrencia	255
5.3.2.	Modelo TiC-Onco en la predicción de ETEA.....	257
5.4.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE ONCOTHROMB12-01.....	258
5.5.	VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO DE RIESGO CLÍNICO-GENÓMICO TiC-ONCO	260
5.6.	LIMITACIONES DEL MODELO TiC-ONCO	262
5.7.	ESTRATEGIAS FUTURAS PARA MEJORAR LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	265
5.7.1.	Genómica del tumor	265
5.7.2.	Papel de los biomarcadores en la estimación del riesgo de ETV en el paciente oncológico	267
5.7.3.	Modelos dinámicos de predicción de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos	271
5.7.4.	Las nuevas ciencias ómicas y su relación con la trombosis en el paciente oncológico	273
5.7.4.1.	El empleo de la epigenómica en la predicción del riesgo de trombosis	274
5.7.4.2.	Otras “ómicas” a considerar en la evaluación del riesgo de trombosis	276
5.8.	LA TROMBOSIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: RETOS ACTUALES	278
5.9.	EL PAPEL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	280

6. CONCLUSIONES	283
7. BIBLIOGRAFÍA.....	289
8. ANEXOS.....	315
ANEXO 1. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	317
ANEXO 2. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	319

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Odds Ratio y Odds Ratio ajustada para riesgo de ETV por tipo de tumor en la cohorte VERITY	49
Tabla 2. Factores de riesgo de ETV en pacientes oncológicos.....	62
Tabla 3. Cambios en la hemostasia debidos al cáncer	65
Tabla 4. Modelo de riesgo de Ottawa para ETV recurrente en pacientes con trombosis y cáncer	75
Tabla 5. Probabilidad de recurrencia de ETV según Modelo de riesgo de Ottawa.....	76
Tabla 6. Mecanismos responsables de la Trombosis Arterial (E TEA) en el paciente	84
Tabla 7. Tratamiento con HBPM en pacientes con ETV y cáncer: principales características de los ensayos CLOT y CATCH	88
Tabla 8. Tratamiento con HBPM en pacientes con ETV y cáncer: resultados de los ensayos CLOT y CATCH	88
Tabla 9. Características de los ACODs y su empleo en pacientes oncológicos	93
Tabla 10. Ensayos clínicos aleatorizados con ACODs en el tratamiento de la ETV asociada al cáncer	97
Tabla 11. Ensayos clínicos de trombopprofilaxis con HBPM en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Características de los estudios.....	103
Tabla 12. Ensayos clínicos de trombopprofilaxis con HBPM en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Resultados.	103
Tabla 13. Ensayos clínicos de trombopprofilaxis con ACODs en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Características de los estudios..	105
Tabla 14. Ensayos clínicos de trombopprofilaxis con ACODs en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Resultados.....	105
Tabla 15. Recomendaciones de las principales guías clínicas sobre profilaxis antitrombótica en el paciente oncológico que recibe quimioterapia ambulatoria..	108
Tabla 16. Características clínicas de las cohortes de derivación y validación del modelo de Khorana.....	112

Tabla 17. Análisis multivariante: predictores de ETV en la cohorte de derivación del Modelo de Khorana	114
Tabla 18. Modelo predictivo de riesgo de Khorana	115
Tabla 19. Modelo predictivo de riesgo Viena CATS	117
Tabla 20. Selección de estudios de validación externa del Modelo de riesgo de Khorana	118
Tabla 21. AUC del Modelo de Khorana, Modelo VIENA-CATS y Modelo de Pépin	121
Tabla 22. Factores de riesgo de ETV en la cohorte ONKOTEV y coeficiente de riesgo (HR) de ETV asociado	122
Tabla 23. Modelo predictivo de riesgo ONKOTEV.....	122
Tabla 24. Modelos de riesgo predictivos de ETV en pacientes oncológicos.....	124
Tabla 25. Precisión en la predicción del riesgo de ETV del Modelo de Khorana.	125
Tabla 26. Factores de riesgo de ETV en la cohorte COMPASS-CAT y riesgo relativo de ETV asociado	128
Tabla 27. Modelo predictivo de riesgo COMPASS-CAT	128
Tabla 28. Grupos de riesgo en el Modelo COMPASS-CAT	129
Tabla 29. Modelos de riesgo dinámicos en la cohorte BIOTEL (cáncer de pulmón no microcítico)	134
Tabla 30. Capacidad predictiva de los Modelos de riesgo en la cohorte BIOTEL (cáncer de pulmón no microcítico)	134
Tabla 31. Modelo de riesgo THROLY: variables y categorías de riesgo	139
Tabla 32. Comparación de la capacidad predictiva de los diferentes modelos de riesgo clínicos de ETV en pacientes oncológicos. Cohorte prospectiva de Van Es ..	141
Tabla 33. Comparación de la capacidad predictiva de los diferentes modelos de riesgo clínicos. Cohorte prospectiva ONCOTHROMB-02.	142
Tabla 34. Polimorfismos de nucleótidos simple (SNPs) asociados a riesgo de ETV....	148
Tabla 35. Riesgo de ETV en presencia de mutaciones de Factor V Leiden y Protrombina en la cohorte MEGA	150
Tabla 36. Capacidad predictiva de los modelos de riesgo de ETV en las cohortes MEGA y LETS	153
Tabla 37. Variantes genéticas incluidas en el panel inicial TiC	155
Tabla 38. SNPs evaluados en los diferentes Modelos de riesgo de ETV en la población general que utilizan variables genómicas	159
Tabla 39. Capacidad predictiva de los diferentes Modelos de riesgo genómicos y comparación con el modelo clásico FVL + PT	161

Tabla 40. Capacidad predictiva de los diferentes modelos en relación con la historia familiar de ETV (población de SANTPAU)	162
Tabla 41. SNPs utilizados en el perfil de riesgo genómico final del Modelo TiC-Onco....	165
Tabla 42. Modelo clínico-genómico de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos Tic-Onco.....	166
Tabla 43. Capacidad predictiva del modelo TiC-Onco frente al modelo de Khorana en la cohorte ONCOTHROMB12-01.....	167
Tabla 44. Comparación de la capacidad predictiva de los diferentes Modelos de riesgo de ETV clínicos y un Modelo de riesgo genómico en la cohorte CPCT-02	169
Tabla 45. Muestras biológicas extraídas en la cohorte ONCOTHROMB12-01.....	187
Tabla 46. SNPs evaluados en la cohorte ONCOTHROMB12-01 para el desarrollo del Modelo de riesgo TiC-Onco.	189
Tabla 47. Variables clínicas evaluadas en la cohorte ONCOTHROMB12-01 para el desarrollo del Modelo de riesgo TiC-Onco.	190
Tabla 48. Modelo clínico-genómico de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos Tic-Onco.....	191
Tabla 49. Tipos de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.	200
Tabla 50. Localización de los eventos de trombosis en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.	201
Tabla 51. Variables demográficas en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.....	202
Tabla 52. Variables relacionadas con factores de riesgo de ETV/ETEA, antecedentes e historia familiar en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.....	205
Tabla 53. Variables relacionadas con el tumor en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.....	206
Tabla 54. Variables analíticas en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.	210
Tabla 55. SNPs en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.....	212
Tabla 56. Categorización de los pacientes según el Modelo de riesgo de Khorana y Modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento a 12 meses.	213
Tabla 57. Categorización de los pacientes según el Modelo de riesgo de Khorana y Modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento a 18 meses.	215

Tabla 58. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de los Modelos de riesgo TiC-Onco y Khorana en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 12 meses.	217
Tabla 59. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de los Modelos de riesgo TiC-Onco y Khorana en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.	219
Tabla 60. Características clínicas de los pacientes que presentaron Recurrencia en la cohorte ONCOTHROMB12-01.	221
Tabla 61. Capacidad predictiva de recurrencia de ETV para el modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.....	224
Tabla 62. Características clínicas de los pacientes que presentaron ETEA en la cohorte ONCOTHROMB12-01.	225
Tabla 63. Capacidad predictiva de ETEA para el modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.....	228
Tabla 64. Capacidad predictiva de ETEA y ETV para el modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.....	229
Tabla 65. Supervivencia estimada por meses de seguimiento en la cohorte ONCOTHROMB12-01.	231
Tabla 66. Análisis univariante de mortalidad en la cohorte ONCOTHROMB12-01. Variables dicotómicas o numéricas.	232
Tabla 67. Análisis univariante de mortalidad en la cohorte ONCOTHROMB12-01. Variables con varias categorías.	233
Tabla 68. Análisis multivariante de mortalidad en la cohorte ONCOTHROMB12-01.	238
Tabla 69. Capacidad predictiva de los diferentes modelos de riesgo clínicos de ETV en el paciente oncológico durante el seguimiento a 3, 6 y 12 meses en una cohorte retrospectiva.....	254
Tabla 70. Modelo de riesgo de ETV clínico-genómico en Linfomas TiC-Lympho	261
Tabla 71. Comparación de la capacidad predictiva del Modelo TiC-Lympho frente al Modelo ThroLy y Modelo de Khorana.....	261

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. RIETE, factores de riesgo de ETV en la población general (marzo 2022).....	40
Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes diagnosticados de ETV y cáncer comparados con la población control sin ETV.....	45
Figura 3. Distribución de episodios de ETV por tipo de tumor.	50
Figura 4. Dinámica de la trombosis en el cáncer.....	53
Figura 5. Mecanismos directos asociados a la ETV en cáncer.	67
Figura 6. Mecanismos indirectos asociados a la ETV en cáncer.	72
Figura 7. Modelos predictivos de riesgo de ETV en el paciente oncológico.....	110
Figura 8. Nomograma para la predicción del riesgo de ETV a 6 meses (Modelo CATS/MICA).....	131
Figura 9. Incidencia acumulada de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.....	199
Figura 10. Modelos de riesgo de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 12 meses.....	214
Figura 11. Modelos de riesgo de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.....	216
Figura 12. Comparación de las curvas ROC para valorar la capacidad predictiva de ETV del modelo Tic-Onco y modelo de Khorana en el seguimiento a 12 meses.....	218
Figura 13. Comparación de las curvas ROC para valorar la capacidad predictiva de ETV del modelo Tic-Onco y modelo de Khorana en el seguimiento a 18 meses.....	220
Figura 14. Curva de supervivencia global en la cohorte ONCOTHROMB12-01.....	230
Figura 15. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para las variables asociadas con mortalidad en el análisis univariante.....	235
Figura 16. Ciencias “ómicas”.....	274

ABREVIATURAS

AAS	ácido acetil salicílico
ACODs	anticoagulantes orales de acción directa
ACV	accidente cerebrovascular
ADN	ácido desoxirribonucleico
AEE	agentes estimulantes de la eritropoyesis
ALK	<i>anaplastic lymphoma kinase</i> (kinasa de linfoma anaplásico)
ARN	ácido ribonucleico
ATIII	antitrombina III
AUC	área bajo la curva
AVK	fármacos anti-vitamina K
BRAF	<i>murine sarcoma viral oncogene homolog B</i> (homólogo B del oncogen del sarcoma viral murino)
CATS	<i>Cancer And Thrombosis Study</i> (estudio de cáncer y trombosis del grupo de Viena)
CID	coagulación intravascular diseminada
CLEC-2	receptor plaquetar tipo 2 de lectina
CP	cisteína proteasa procoagulante del Cáncer
CPCT-02	<i>Center for Personalized Cancer Treatment</i> (centro para el tratamiento personalizado del cáncer)
CPNM	cáncer de pulmón no microcítico
DAMPs	<i>damage-associated molecular patterns</i> (estructuras moleculares asociadas al daño celular)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (grupo oncológico cooperativo del Este)
EEUU	Estados Unidos de América
EGFR	factor de crecimiento epidérmico
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETV	enfermedad tromboembólica venosa
ETEA	enfermedad tromboembólica arterial
FGF	factor de crecimiento derivado de fibroblastos

F 1+2	fragmento 1+2 de la protrombina
FT	factor tisular
FVL	factor 5 Leiden
FvW	factor Von Willebrand
FII	factor dos de la coagulación
FVIII	factor ocho de la coagulación
FIX	factor nueve de la coagulación
FX	factor diez de la coagulación
FXII	factor doce de la coagulación
FXIII	factor trece de la coagulación
GAIT	<i>Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia</i> (análisis genético de la trombofilia idiopática)
G-CSF	factor estimulante de colonias granulocíticas
GWAS	estudios globales del genoma
HBPM	heparina de bajo peso molecular
H3ci	histona 3 citrulinada
HMGB1	<i>High Mobility Group Box proteins</i> (proteínas del compartimento de alta movilidad)
HR	<i>Hazard ratio</i> ó cociente de riesgo
Hs-CRP	proteína C reactiva de alta sensibilidad
IA	inteligencia artificial
IAM	infarto agudo de miocardio
IC	intervalo de confianza
ICC	insuficiencia cardiaca congestiva
ICAM-1	molécula de adhesión intercelular-1
iCDK	inhibidores de ciclina dependientes de kinasa
IDH	isocitrato deshidrogenasa
IL	interleuquina
IMC	índice de masa corporal
INR	cociente del índice internacional normalizado
INVENT	<i>International Network against Thrombosis</i> (red internacional contra la trombosis)
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma virus</i> (virus del sarcoma de Kirsten en la rata)
LETS	<i>Leiden Thrombophilia Study</i> (estudio de trombofilia de Leiden)
LR	<i>Likelihood ratio</i> ó razón de verosimilitud
miARN	microARN
MARTHA	<i>Marseille Thrombosis Association</i> (asociación de trombosis de Marsella)

MEGA	<i>Multiple Environmental and genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis-study</i> (estudio de factores de riesgo ambientales y genéticos para trombosis venosa)
MICA	<i>Multinational Cohort Study to identify cancer patients at a High Risk of venous Thromboembolism</i> (estudio de cohortes multinacional para la identificación de pacientes con alto riesgo de trombosis)
MoAbs	anticuerpos monoclonales
MP	micropartículas
MTHFR	metilentetrahidrofolato reductasa
MMII	miembros inferiores
MMSS	miembros superiores
NETs	trampas extracelulares de neutrófilos
NLP	procesamiento de lenguaje natural
NRAS	<i>Neuroblastoma ras viral oncogen</i> (oncogen viral del neuroblastoma ras)
OR	<i>odds ratio</i> o atribución de riesgo
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PDGF	factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDI	proteína disulfida isomerasa
PDPN	podoplanina
P-gp	P-glicoproteína
PICC	<i>peripherally inserted central catheter</i> o cateter central de inserción periférica
PRS	<i>polygenic risk models</i> (modelos de predicción de riesgo poligénicos)
PSe	fosfatidil serina
PS	<i>performance status</i> (estado funcional)
PT	protrombina
QT	quimioterapia
RIETE	registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica
RMN	resonancia magnética nuclear
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> (característica operativa de receptor)
ROS-1	<i>repressor of silencing 1</i> (gen represor silente 1)
RR	riesgo relativo
RT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
RWD	<i>Real World Data</i> (datos de la vida real)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End-Results</i> (resultados de estudios de seguimiento, epidemiología y supervivencia)
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SD	desviación estándar

SG	supervivencia global
SLP	supervivencia libre de progresión
SMR	<i>standard mortality ratio</i> o razón de incremento de mortalidad
SNC	Sistema nervioso Central
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i> ó polimorfismo de nucleótido simple
sP-selectina	P-selectina soluble
SPSS	<i>Statistical Program for Social Sciences</i> (programa estadístico para las ciencias sociales)
SRG	modelo de riesgo genómico
STATA/SE	<i>Software for Statistics and Data Science</i> (programa para estadística y ciencias sociales)
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> (refuerzo en la comunicación de datos de estudios observacionales en epidemiología)
TA	trombosis arterial
TAC	tomografía axial computerizada
TVACVC	trombosis venosa asociada a catéter venoso central
TEP	tromboembolismo pulmonar
TESEO	Registro de Trombosis y Neoplasia de SEOM
TiC	<i>Thrombo in Code</i>
TKIs	inhibidores de tirosin kinasa
TNFα	factor de necrosis tumoral alfa
TTPA	tiempo parcial de tromboplastina activado
TV	trombosis visceral
TVP	trombosis venosa profunda
TVS	trombosis venosa superficial
TWAS	<i>transcriptome wide association</i> (estudios de asociación de transcriptoma)
VCAM-1	molécula de citoadhesión vascular-1
VEGFR	factor de crecimiento vascular derivado de endotelio
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo
WES	<i>whole exome sequencing</i> (estudios de secuenciación completa del exoma)
ZPI	inhibidor dependiente de la proteína Z

RESUMEN

Evaluación de la capacidad predictiva dinámica de un perfil genómico de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria en el seguimiento a largo plazo de la cohorte ONCOTHROMB12-01.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos con un impacto importante en la evolución de la enfermedad y en la calidad de vida. Es necesario desarrollar estrategias preventivas encaminadas a la identificación precoz de pacientes de alto riesgo para administrar una adecuada trombopprofilaxis, especialmente en los pacientes ambulatorios, en los que las posibles complicaciones asociadas son más difíciles de manejar.

A lo largo de los últimos diez años se han desarrollado diferentes modelos predictivos de riesgo de ETV para el paciente oncológico, siendo el modelo de Khorana, que emplea variables clínicas, el más utilizado en la práctica asistencial. A pesar de que el modelo de Khorana utiliza variables que han demostrado tener un peso a la hora de establecer el riesgo de ETV, presenta ciertas limitaciones y una escasa capacidad predictiva.

Para nuestro grupo la principal limitación del modelo se basa en el empleo único de variables clínicas, obviando el gran componente hereditario que presenta la trombosis y que ha sido estudiado en la población general. En el año 2018 presentamos los resultados iniciales obtenidos tras aplicar un nuevo modelo de riesgo clínico-genómico, el modelo TiC-Onco, en una cohorte de pacientes oncológicos prospectiva, la cohorte ONCOTHROMB12-01. Dicha cohorte estaba compuesta por 391 pacientes con cáncer de páncreas, esófago, gástrico, colon y pulmón no microcítico que iban a recibir tratamiento quimioterápico ambulatorio y fueron reclutados en centros españoles entre los años 2013 y 2016. El modelo de riesgo

TiC-Onco incluye una serie de variables clínicas: tipo de tumor, estadio clínico, IMC superior a 25 e historia familiar de ETV, junto con la determinación de polimorfismos relacionados con trombofilia (en el factor V, factor V Leiden, factor XII y la serpina 10). El resultado tras aplicar el modelo TiC-Onco en los primeros seis meses fue satisfactorio y demostró mejor capacidad predictiva comparado con el modelo de Khorana.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En la presente Tesis Doctoral se plantea como hipótesis principal de estudio que el modelo TiC-Onco tendría mejor capacidad predictiva en una evaluación dinámica del riesgo de ETV a lo largo del seguimiento de los pacientes en la cohorte prospectiva ONCOTHROMB12-01 comparado con el modelo de Khorana.

Para ello se estableció como objetivo principal analizar la capacidad predictiva del modelo de riesgo TiC-Onco de forma evolutiva a lo largo de dos puntos de corte, a doce y dieciocho meses y compararla con la del modelo de Khorana. Como objetivos secundarios se establecieron: evaluar la capacidad predictiva del modelo para recurrencia y enfermedad tromboembólica arterial (ETEA) y el impacto que presenta en la supervivencia de los pacientes el padecer un episodio de ETV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante los dieciocho meses de seguimiento se han recogido y caracterizado los diferentes episodios de ETV presentados por los 391 pacientes de la cohorte ONCOTHROMB12-01 y también datos de supervivencia. La capacidad predictiva de ambos modelos de riesgo se ha medido utilizando el área bajo la curva (AUC). Para los datos de supervivencia se ha realizado un análisis de Kaplan-Meier y a su vez se ha determinado el impacto de diferentes factores de riesgo en la mortalidad utilizando un modelo de regresión lineal múltiple.

RESULTADOS

La incidencia de ETV en la población de la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento a dieciocho meses fue del 22,7%. Aunque la mayor parte de los episodios de ETV se diagnosticaron en los seis primeros meses, el seguimiento prolongado permitió diagnosticar hasta 20 nuevos casos (22,4% de los episodios de trombosis).

Un 64,1% de las ETV diagnosticadas fueron incidentales. La localización más frecuente de los episodios fueron embolismos pulmonares (TEP) con un 33% de eventos y un 32% de trombosis viscerales (TV). El haber padecido un episodio de ETV previamente y el presentar el polimorfismo rs4524 (mutación K858R en el gen del FV) en dos alelos se asoció con mayor riesgo de trombosis en los pacientes de la cohorte de manera estadísticamente significativa.

El análisis de la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco que se realizó a los doce y dieciocho meses en la cohorte ONCOTHROMB12-01 demostró mejorar la del modelo de Khorana de manera estadísticamente significativa.

El área bajo la curva (AUC) de TiC-Onco a los doce meses fue de 0,71 versus AUC de 0,52 para Khorana ($p < 0,0001$). El modelo TiC-Onco presentó mayor sensibilidad (84,7%) a la hora de clasificar a los pacientes con evento como de alto riesgo comparado con el modelo de Khorana y mejores cifras en las razones de verosimilitud (likelihood ratio positiva 1,8 y negativa de 0,3) demostrando mejor precisión a la hora de identificar a los pacientes de riesgo.

En el análisis a dieciocho meses, si bien se perdió capacidad predictiva, ésta se mantuvo con AUC 0,69 versus la de Khorana con AUC de 0,52 ($p < 0,0001$). El resto de los parámetros evaluados mantuvo la misma tendencia observada en el punto de corte anterior.

El descenso en la capacidad predictiva observada en ambos modelos con el tiempo podría explicarse por la naturaleza de las variables clínico-analíticas, únicamente recogidas en la visita inicial y cuya variación durante el transcurso de la enfermedad no hemos capturado. Por el contrario, al incluir en nuestro modelo variables genómicas, que permanecen inalterables con el tiempo, conseguimos darle una solidez que para nosotros es clave a la hora de evaluar el riesgo de trombosis y que queda reflejada en la mejor capacidad predictiva observada a lo largo del seguimiento.

El modelo TiC-Onco no demostró buena capacidad predictiva para la identificación de pacientes con riesgo de recurrencia (AUC = 0,57; $p=0,93$) ni de padecer ETEA (AUC= 0,58; $p= 0,31$). A la luz de estos resultados parece necesario desarrollar modelos específicos diseñados para predecir ETEA y recurrencias diferentes a los utilizados para un primer evento.

El análisis de supervivencia realizado ha confirmado el fatal impacto que tiene el padecer un episodio de ETV en los pacientes con cáncer. En el análisis multivariante se demostró que los pacientes con ETV duplicaron el riesgo de muerte (HR= 2,1 IC 95% 1,3-3,5). El estado funcional deteriorado (ECOG \geq 2), la presencia de metástasis y el padecer un cáncer de páncreas también se asociaron con mayor riesgo de muerte con independencia de otros factores valorados.

CONCLUSIONES

El modelo clínico-genómico TiC-Onco que evalúa el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos ambulatorios es el primer modelo que predice de forma significativa el riesgo de trombosis a largo plazo (dieciocho meses). Esta capacidad predictiva ha sido superior a la del modelo clínico de Khorana a lo largo de todo el seguimiento.

Nuestros resultados confirman el importante papel que tiene la genética del paciente, incluso a largo plazo, en la predicción del riesgo de trombosis. La ventaja que aporta la combinación de genética y clínica en la predicción del riesgo permitiría establecer estrategias de tromboprofilaxis más eficientes y personalizadas en los pacientes oncológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

SUMMARY

Evaluation of the predictive capacity for a dynamic venous thromboembolism (VTE) risk score in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy during the long-term follow up for the ONCOTHROMB12-01 cohort.

INTRODUCTION

Venous thromboembolism (VTE) is a major complication in oncology patients with an impact in the patient's outcome and quality of life. It is necessary to develop preventive strategies that may identify high-risk patients that are candidates to receive thromboprophylaxis. Oncology patients in the outpatient setting receiving chemotherapy would be ideal candidates for the development of VTE risk scores, as they have high risk of thrombosis and thromboprophylaxis may be associated with toxicity not easily manageable as they are not monitored as inpatients.

During the last ten years several VTE risk scores have been developed in oncology patients, being the Khorana risk score the gold standard. The Khorana score is using some clinical variables with a demonstrated relationship for VTE; nevertheless, the score presents some limitations, and it has shown a poor predictive capacity.

Our group has suggested that the addition of genomic variables to cancer associated thrombosis (CAT) risk scores would improve their predictive capacity. This assumption is based in the strong genetic basis for VTE demonstrated in the general population that may also have an important role for CAT. In 2018 our group published preliminary results after six months' follow-up for a new clinical and genomic VTE risk score in oncology patients receiving chemotherapy in an ambulatory setting (TiC-Onco risk score) developed in the prospective ONCOTHROMB12-01 cohort. The ONCOTHROMB12-01 cohort included 391 patients with pancreatic, esophagus, gastric and colon adenocarcinoma together with non-small cell lung cancer naive for chemotherapy with a planned start of anti-cancer treatment at the time of inclusion in the study. Patients were recruited in 7 Spanish hospitals between 2013-2016. TiC-Onco risk score is based in the assessment of clinical variables: type of tumor, clinical stage, BMI over 25 and family history of VTE together with the analysis for 4 single nucleotide polymorphisms (SNPs) related with thrombosis risk (FV, FV Leiden, FXII and serpin 10). TiC-Onco risk score showed a good predictive capacity to identify high risk patients and performed significantly better than the Khorana risk score.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

The primary hypothesis in this Thesis proposes that TiC-Onco risk score would perform better than Khorana in a dynamic VTE risk evaluation for a long-term follow up of eighteen months in the prospective ONCOTHROMB12-01 cohort.

The primary objective was to determine the predictive capacity for TiC-Onco score at two pre-determined data-cuts (12 and 18 months). Secondary objectives: to analyze the predictive capacity for TiC-Onco for VTE recurrence and arterial thromboembolic disease (AT) and to evaluate the impact of VTE in survival.

MATERIAL AND METHODS

For the 18 months follow-up period, VTE episodes and survival data have been recorded for all patients belonging to the cohort. Predictive capacity for both risk models has been assessed by means of area under the curve (AUC). Survival data were analyzed using the Kaplan-Meier model and the impact for several risk factors in mortality was determined by multiple regression logistic analysis.

RESULTS

VTE incidence in the ONCOTHROMB12-01 cohort after 18-months follow up was 22,7%. Although most of the VTE episodes occurred during the first six months, the extended follow up identified up to 20 new cases (22,4% of the total of VTE episodes).

Majority of VTE events were incidental (64,1%). The most common location were pulmonary embolism (PE) and visceral thrombosis (VT) in 33,0% and 32,0% respectively. With respect pre-identified risk factors in patients belonging to the cohort, a prior VTE episode and the presence of rs4524 SNPs in homozygosis were observed in patients that developed thrombosis with a statistical significance compared to patients without thrombosis.

The predictive capacity of TiC-Onco risk score evaluated at 12 and 18 months of follow-up in the ONCOTHROMB12-01 cohort performed better than Khorana risk score.

Area under curve (AUC) for TiC-Onco score was 0,71 versus AUC for Khorana score of 0,52 ($p < 0,0001$) at the twelve months data-cut. TiC-Onco score also showed higher sensitivity (84,7%) when classifying high risk patients compared to Khorana score and

better likelihood ratio scores (LHR+ 1,8 and LHR- 0,3) in line with a better precision for a VTE risk evaluation.

At the eighteen months data-cut, although predictive capacity for TiC-Onco risk score decreased, AUC was 0,69 versus 0,52 for Khorana score ($p < 0,0001$). For the rest of parameters there were no significant changes and TiC-Onco score showed better precision in predicting VTE when compared to Khorana score.

Our explanation for a decreased performance for TiC-Onco risk score in the long-term follow up may be related with the nature of the clinical variables, only captured at baseline, that do not reflect well the dynamic characteristic of CAT. Nevertheless, we think that the incorporation of genomic characteristics that remain unchanged, is key for a better performance for our score and improvement in VTE risk prediction.

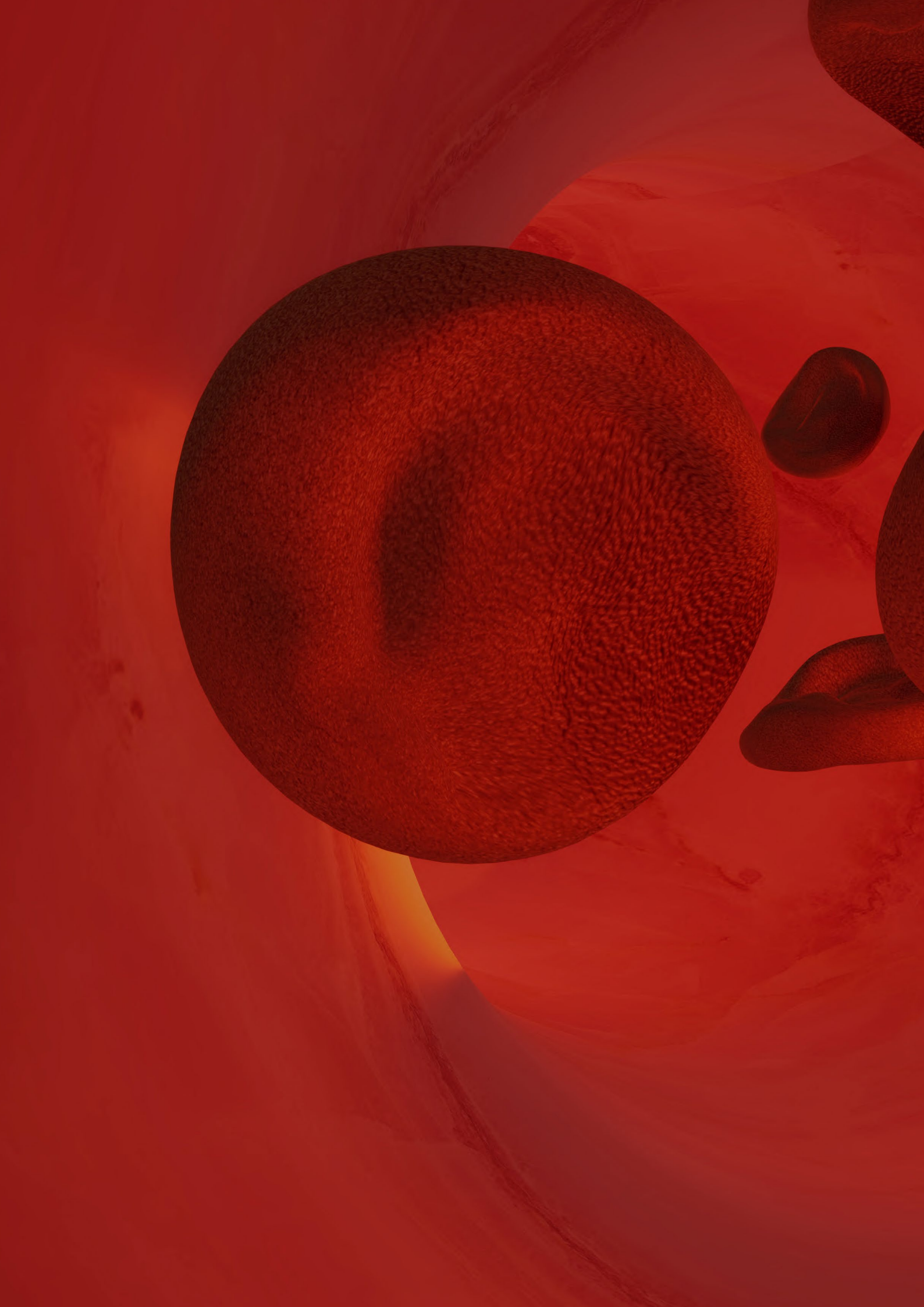
TiC-Onco risk score did not show good predictive capacity for identifying patients at high risk for recurrence (AUC = 0,57; $p=0,93$) nor AT (AUC= 0,58; $p= 0,31$). We think that specified risk models should be developed for both conditions.

The survival analysis confirmed the negative impact of suffering a VTE episode in oncology patients. Multivariate regression analysis showed that oncology patients suffering a VTE episode doubled the risk of death (HR=2,1 CI 95% 1,3-3,5). An ECOG ≥ 2 , presence of metastasis and the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma also increased the risk of death independently from other variables explored.

CONCLUSIONS

The TiC-Onco risk score is the first clinic and genomic model that predicts VTE risk in a long-term follow up (eighteen months) in ambulatory cancer patients. It also performed better than gold-standard Khorana risk score for this patient population.

Our results are confirming the important role of genomics (even in the long-term follow up) in the VTE risk prediction. The advantage of combining genomic and clinical variables in VTE risk scores in oncology patients would permit to set up a personalized and more efficient thromboprophylaxis strategy throughout the evolution of the disease.



1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), definida como trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP), es un factor pronóstico adverso en los pacientes con cáncer y es una causa importante de muerte en esta población ya de por sí amenazada por el devenir de la propia enfermedad¹.

La generación de un trombo, es decir la transformación de la sangre desde el estado líquido al sólido, parece haber fascinado a los observadores más avezados durante milenios. Se supone que las primeras menciones sobre la formación de un coágulo corresponden a Hipócrates (460-337 a.C.) (en *De carnibus*) y a Aristóteles (384-322 a.C.) (en *Meteorologica*), quienes postulaban que dicha transformación se producía cuando la sangre que se encontraba caliente dentro del cuerpo era expuesta al frío que había fuera de él².

El primer caso bien documentado de TVP lo describió Guillaume de Saint Pathus en un manuscrito del Siglo XIII preservado en la Biblioteca Nacional de París. El manuscrito describe el caso de un varón de Normandía quién, a la edad de 20 años, desarrolló edema unilateral de comienzo en tobillo derecho que se extendió hasta el muslo, sin sintomatología en la pierna contralateral³.

En el año 1800, Hull escribió la primera revisión de la literatura sobre trombosis venosa a la que llamó *flegmasia alba dolens* y sostuvo que aquella “linfa coagulable” era consecuencia de un estado de inflamación.

Durante la segunda mitad del siglo XVIII, Carl von Rokitansky (1804-1878) y Rudolf Virchow (1821-1902) describieron de forma independiente, basándose en la observación de los casos de trombosis postparto fatales, la clásica triada de daño en la pared de la vena, enlentecimiento del flujo sanguíneo y cambios en las características de la sangre que aumentan la tendencia a formar coágulos.

La asociación entre cáncer y trombosis es conocida desde el siglo XIX y fue inicialmente reportada en 1823 por Jean-Baptiste Bouillaud⁴, un médico francés. Sin embargo es en 1865 cuando Armand Trousseau describió de manera más robusta la asociación entre trombosis y malignidad⁵. En el capítulo titulado “Phlegmasia Alba Dolens” perteneciente a la serie de conferencias recopiladas en el libro *Clinique Medicale de l’Hotel-Dieu de Paris*, Trousseau describió varios casos de tromboflebitis migratoria relacionados con la presencia de cáncer visceral. El investigador también señaló que en algunos pacientes con estos trastornos circulatorios, el diagnóstico de cáncer se hizo en la autopsia, sentando un precedente para la búsqueda de neoplasia oculta ante determinados episodios de trombosis. Dos años después de la publicación de su hallazgo, Trousseau falleció de cáncer de estómago precedido de la aparición de una trombosis venosa profunda espontánea que él mismo se diagnosticó. Desde entonces el término “Síndrome de Trousseau” es utilizado para denominar cualquier tipo de manifestación tromboembólica que acontece en el paciente oncológico e incluye trombosis arterial y venosa, endocarditis trombótica no bacteriana, microangiopatía trombótica y enfermedad veno-oclusiva.

Esta asociación entre trombosis y cáncer no fue confirmada hasta 70 años después con el trabajo de la doctora Edith Sproul, una patóloga norteamericana que publicó en 1938 los resultados de su revisión de 4258 necropsias consecutivas en el hospital Presbiteriano de Nueva York, buscando evidencias de trombosis en el lecho vascular⁶. La incidencia de trombosis en su serie fue del 14,4 % (617 necropsias) con predominio de varón sobre mujer (56%) y con mayor frecuencia en la sexta década de la vida. La autora destacó que cuando se objetivaba trombosis venosa en territorios vasculares de la cavidad abdominal o en los miembros inferiores, la coexistencia de un carcinoma acontecía en casi el 50% de los casos. También encontró una asociación importante entre el cáncer como enfermedad subyacente y trombosis en venas del cuello y de los brazos. Con la hipótesis de que la presencia de trombosis venosa en territorio vascular de abdomen y miembros inferiores se asociaba de manera llamativa con el diagnóstico de carcinoma, la autora comenzó a indagar acerca de qué tipo de tumores se asociaban con este fenómeno encontrando una asociación significativa entre el diagnóstico de adenocarcinoma de cuerpo y cola del páncreas y trombosis.

En los años que han acontecido desde estos hallazgos tan importantes, se han producido numerosos avances en la identificación de los mecanismos biológicos que intervienen en la relación entre cáncer y trombosis.

Estos avances también se han hecho notar en el terreno de la terapia oncológica. Nos encontramos en la era de la medicina personalizada que tiene como fin abordar con éxito el tratamiento de los pacientes oncológicos. Nuestro grupo de investigación en trombosis y cáncer considera que esta aproximación terapéutica individualizada debe aplicarse no sólo al tratamiento de la enfermedad en sí, sino también al manejo de complicaciones asociadas como la trombosis. A lo largo de los siguientes capítulos desarrollaremos los aspectos más relevantes que se relacionan con la trombosis asociada al cáncer.

1.1. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

1.1.1. Epidemiología de la ETV en el paciente oncológico

Hay una estrecha relación entre la enfermedad tromboembólica y el cáncer.

La aparición de un evento trombótico puede ser la primera señal de una neoplasia no diagnosticada. Se estima que en torno a un 20-30% de las trombosis venosas idiopáticas que se diagnostican ocurren en pacientes que tienen una neoplasia oculta⁷.

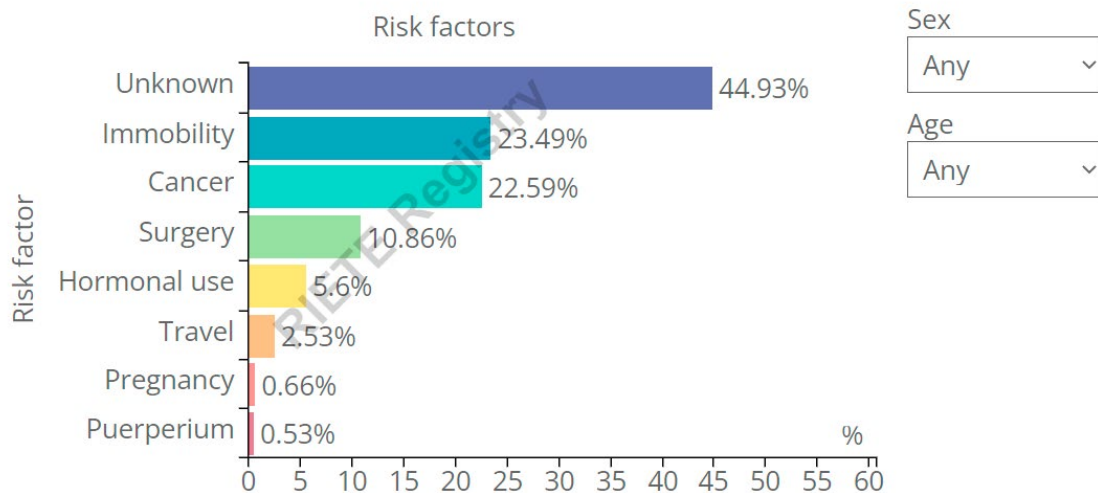
Datos de el registro RIETE (Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica) impulsado por el grupo español liderado por el doctor Monreal et al. que incluye mas de 90.000 casos de ETV sintomática consultados en marzo del 2022, confirman que la presencia de neoplasia es uno de los principales factores de riesgo importante a la hora de desarrollar una trombosis venosa. En un 22,75% de los pacientes del registro se identificó la presencia de cáncer como el principal factor de riesgo que condicionó la aparición del episodio de ETV.

Figura 1. RIETE, factores de riesgo de ETV en la población general (marzo 2022).

The data in this graph come from the RIETE Registry, which as of **March 1, 2022** has **105490** patients.

This particular graph is based on **97143** patients.

The selected filters apply to **97143** patients.



<https://rieteregistry.com/graphics-interactive/risk-factors/> publicado con permiso del registro RIETE.

No sólo la trombosis que aparece sin un factor desencadenante evidente puede llevar al diagnóstico de neoplasia, sino que el riesgo de padecer un evento trombótico también es mayor en los pacientes que tienen cáncer. Se estima que los enfermos oncológicos tienen entre 4-7 veces más riesgo de presentar trombosis que el resto de la población con las mismas características en cuanto a edad, sexo y otros factores de riesgo^{8,9}, y en torno al 15% de los pacientes con cáncer desarrollarán un evento trombótico durante el transcurso de la enfermedad¹⁰.

Estudios realizados en cohortes de pacientes oncológicos de manera retrospectiva y prospectiva nos muestran un rango bastante amplio a la hora de estimar la incidencia global de ETV. Algunos ejemplos se exponen a continuación.

En el seguimiento prospectivo realizado en la cohorte austriaca de pacientes oncológicos Viena-CATS (*Vienna Cancer And Thrombosis Study*) que incluyó una gran variedad de tumores, la incidencia acumulada al año del diagnóstico de enfermedad tumoral fue del 8%¹¹.

En otro estudio británico con más de 80.000 pacientes oncológicos, la incidencia de trombosis se estimó en 13,9 por 1000 personas-año. En aquellos pacientes de más riesgo (incluyendo los que presentaban enfermedad avanzada) la incidencia se elevó a 68 por 1000 personas-año⁸.

Nuestro grupo de investigación liderado por los doctores Muñoz dentro del grupo de trabajo de Trombosis y Cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Soria en la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas en el *Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona, ha reportado una incidencia de trombosis del 18% en los datos a seis meses de seguimiento de la cohorte del estudio prospectivo ONCOTHROMB12-01¹². Los tumores que se incluyeron en esta cohorte fueron cáncer de páncreas, gástrico, esofágico, colon y pulmón no microcítico (la mayoría considerados como tumores de alto riesgo trombótico) y se registraron eventos trombóticos tanto sintomáticos como incidentales. Consideramos que es importante recoger en los registros la ETV incidental que es muy frecuente en el enfermo oncológico, y que probablemente está infravalorada en algunos de los registros que hemos mencionado.

Recientemente se han publicado los datos del registro prospectivo español de pacientes con cáncer y eventos trombóticos promovido por la SEOM, TESEO¹³ y que tiene como objetivo describir la epidemiología de la trombosis asociada al cáncer en España. De los 939 pacientes que han presentado trombosis y cáncer y que han sido incluidos en el registro, el 51% presentaron eventos incidentales.

La variabilidad en la incidencia observada en diferentes registros podría explicarse debido a algunos factores. Por un lado en los diversos registros se contemplan diferentes tipos de tumor y algunos tipos como los tumores del sistema digestivos o sistema nervioso central son más trombogénicos que otros. Por otro lado, las propias características clínicas del enfermo como el hecho de tener enfermedad avanzada o ser portador de grandes masas tumorales al diagnóstico, impactarían de manera significativa en la incidencia de ETV.

Otros aspectos que influyen a la hora de explicar este amplio margen en la incidencia de ETV serían el tipo de técnica utilizada para el diagnóstico de la ETV (algunas con mayor sensibilidad que otras) y el tiempo de seguimiento del paciente para aparición del evento, que es diferente en cada registro. En algunos registros el seguimiento es desde el diagnóstico de la neoplasia, en otros el seguimiento comenzó en un periodo posterior y se pierden los eventos concomitantes o anteriores al diagnóstico de cáncer.

Este último hecho tiene especial relevancia puesto que se ha demostrado que la incidencia de la ETV en el paciente oncológico es mayor durante los primeros 12 meses tras el diagnóstico. En una extensa cohorte holandesa de casos y controles impulsada por el grupo holandés del Dr. Blom, la cohorte MEGA¹⁴ (*Multiple Environmental and genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis-study*) el riesgo de ETV fue superior en los primeros tres meses tras el diagnóstico (OR 53,5; IC 95% 8,6-334,3) y posteriormente decreció en el tiempo aunque se mantuvo elevado durante el primer año.

Alcalay et al.¹⁵ utilizaron los datos de dos registros californianos con un total de 68.142 pacientes con cáncer de colon para evaluar de manera retrospectiva la incidencia de ETV sintomática. Los autores encontraron que la incidencia fue mayor durante los primeros seis meses tras el diagnóstico y que la ETV tuvo un impacto significativo en la mortalidad de los pacientes. En este trabajo se establece por vez primera una conclusión que nos parece muy interesante al referir lo autores que la aparición de ETV en estos pacientes podría reflejar la presencia de un cáncer con mayor agresividad biológica, con más capacidad invasora y que activa la coagulación del paciente utilizándola como mecanismo que favorece la progresión.

La incidencia de ETV se analizó en un estudio que utilizó datos de la vida real (*Real World Data, RWD*)¹⁶ en más de 24.000 pacientes que habían empezado tratamiento quimioterápico desde enero de 2005 hasta diciembre de 2008. Los datos mostraron que si bien la incidencia a 3,5 meses tras el inicio del tratamiento fue del 7,3% (rango 4,6%-11,6%), ésta casi se duplicó al año con cifras de 13,5% (rango 9,8%-21,3%) reforzando un concepto dinámico de evolución de la ETV en pacientes oncológicos.

Es de esperar que la incidencia de ETV en el paciente oncológico aumente en los próximos años. Por un lado, con los nuevos fármacos antitumorales recientemente aprobados se obtiene en los enfermos una mayor supervivencia libre de progresión y el peso de la enfermedad oncológica en la mortalidad disminuye cobrando importancia otros eventos secundarios como la trombosis. Por otro lado estos nuevos tratamientos (terapias dirigidas, inmunoterapia, agentes inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales) y las combinaciones de éstos con tratamientos convencionales podrían tener un efecto trombogénico añadido.

Un ejemplo de interacción de nuevos fármacos antitumorales con terapias convencionales que podría favorecer la aparición de trombosis es la administración de inhibidores de ciclina dependientes de kinasa (iCDK) junto con hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. El grupo del Doctor Khorana et al. de Cleveland (Estados Unidos de América, EEUU) pionero en los estudios de trombosis y cáncer realizó una evaluación retrospectiva de la incidencia de ETV en 424 mujeres con cáncer de mama metastásico que habían recibido iCDK reportando una cifra del 6,3%¹⁷ superior a la incidencia normal de trombosis en esta población. Además se objetivó que en este grupo de pacientes, el episodio de ETV contribuyó a empeorar la supervivencia libre de progresión (Hazard Ratio (HR) 1,4; IC 95% 0,83-2,38 p= 0,21) y de manera casi significativa la supervivencia global (HR 1,7; IC 95% 0,95-2,98 p= 0,076). El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres y aunque no es de los tumores más trombogénicos, interacciones farmacológicas como las anteriormente descritas podrían hacer aumentar la incidencia de ETV en este tipo de tumor de manera significativa.

Por último a la hora de revisar la incidencia de ETV en el paciente con cáncer hay que tener en cuenta que nos encontramos en los últimos años con una población de enfermos oncológicos cada vez más envejecida, que puede llegar a enfermar de cáncer en una edad avanzada al tener controladas otras causas de morbi-mortalidad⁷. El aumento de edad en esta población junto con la aparición de otras comorbilidades relacionadas con los propios procesos del envejecimiento, favorecería que la incidencia futura de trombosis en pacientes oncológicos fuera cada vez mayor.

1.1.2. Impacto de la ETV en el paciente oncológico

La aparición de un episodio de ETV durante el curso de la enfermedad oncológica tiene un impacto considerable en la evolución del paciente ya que está asociado con un aumento significativo de la morbilidad y de la mortalidad.

Los factores a tener en cuenta en cuanto al impacto que tiene la ETV en la morbilidad de los pacientes incluyen entre otros la necesidad de hospitalización para tratar el evento y cualquier posible intervención que altere la secuencia del tratamiento antitumoral que estaba previamente planificada. El episodio de ETV podría retrasar la administración del tratamiento antitumoral o incluso provocar la interrupción del mismo. También podría tener un impacto en la situación del paciente afectando cualquier posible decisión

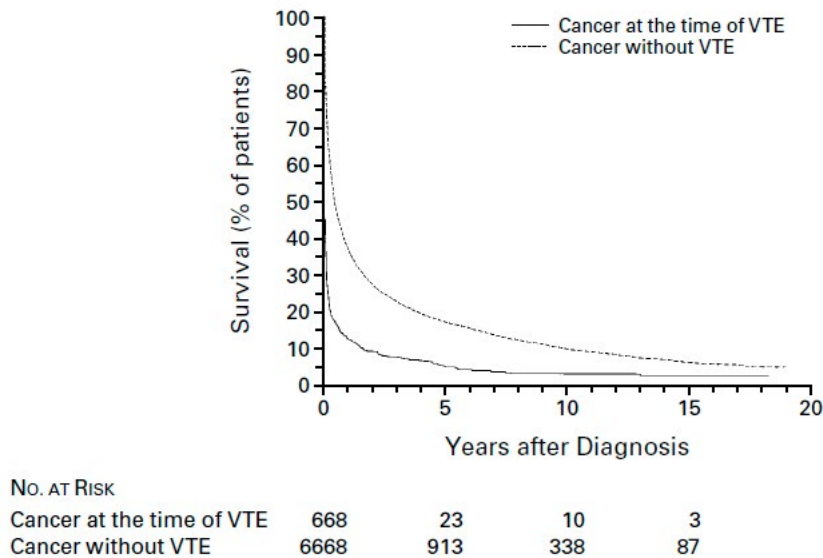
terapéutica futura (por ejemplo que el paciente fuera candidato o no a un tratamiento determinado en función de las secuelas post-trombóticas).

También han de ser tenidas en cuenta las secuelas que aparecen tras sufrir un episodio agudo de trombosis, como podría ser la afectación en la función pulmonar tras una embolia de pulmón o el síndrome post-trombótico en extremidades tras un episodio de trombosis venosa profunda, ya que suponen un impacto importante en la calidad de vida del paciente, ya de por sí mermada debido a la propia enfermedad tumoral¹⁸.

Varios estudios han concluido que la ETV es una causa principal de muerte en el paciente oncológico y en general el padecer un evento trombotico aumenta la mortalidad global de la enfermedad. A continuación se presenta una revisión de los estudios más importantes en esta materia.

El grupo danés liderado por Sorensen et al.¹⁹ fue de los primeros en relacionar a principios del año 2000 la aparición de ETV en los pacientes oncológicos con una peor supervivencia. Este estudio retrospectivo utilizó datos de varios registros nacionales en los que se comparaba la supervivencia entre pacientes diagnosticados de ETV y cáncer con aquellos pacientes oncológico que no padecían ETV emparejados por edad, género, tipo de tumor y año de diagnóstico. En el grupo de pacientes con trombosis y cáncer, la supervivencia al año fue del 12% comparado con el 36% en el grupo de pacientes con cáncer pero sin ETV ($p < 0.001$) (Figura 2). El riesgo de muerte expresado en ratio de mortalidad (SMR, *standard mortality ratio*) para estos pacientes comparado con el grupo de control aumentó durante todo el periodo de seguimiento (SMR 2,2; IC 95% 2,0-2,4) y durante el primer año (SMR 2,4; IC 95% 2,2-2,6).

Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes diagnosticados de ETV y cáncer comparados con la población control sin ETV.



Nota: Los pacientes oncológicos del grupo control fueron emparejados según el tipo de tumor, género, edad y año de diagnóstico de la enfermedad oncológica ($P < 0.001$). Reproducido con permiso de Sorensen et al. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-50. Copyright Massachusetts Medical Society, Marzo 2020.

El grupo del doctor Chew et al. en California (EEUU)²⁰, utilizó un registro de 235.149 pacientes oncológicos en los que de manera retrospectiva estudió la incidencia de ETV entre 1993 y 1995 junto con el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de cáncer y la aparición del episodio de ETV, así como los factores de riesgo asociados y el riesgo de muerte. Los resultados de este estudio mostraron que la mayor parte de los pacientes desarrollaron el episodio de ETV en el primer año del diagnóstico y que el estado metastásico del tumor fue el mayor predictor de riesgo de trombosis. Teniendo en cuenta la edad, la raza y el estadio tumoral, los autores concluyeron que la aparición de un evento ETV durante el primer año desde el diagnóstico fue un importante predictor de mortalidad independientemente del tipo de tumor y el estadio al diagnóstico. Los autores plantearon que las razones para explicar esta fuerte asociación entre ETV y mortalidad en el primer año pueden ser varias. Por un lado y como se desarrolla más tarde en esta introducción, los pacientes con cáncer y ETV presentan un tipo de tumor más agresivo desde el punto de vista biológico que es capaz de interactuar con el endotelio vascular para favorecer su diseminación o liberar sustancias procoagulantes para evitar el ataque de células efectoras del sistema inmune del paciente. También podría explicar esta mayor mortalidad en el primer año tras el

diagnóstico, la coexistencia de comorbilidades previas en el paciente o el hecho de que la evolución de la trombosis o las complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante puedan ser determinantes a la hora de acortar la supervivencia en estos pacientes .

La enfermedad tromboembólica en el paciente oncológico tiene mayor riesgo de recurrencia y esto es debido a varios factores. Por un lado el tumor puede no responder al tratamiento y seguir manteniéndose activo, liberando sustancias procoagulantes y aumentando de tamaño por lo que a pesar del tratamiento anticoagulante que se instauró para el episodio inicial de ETV, al mantenerse la enfermedad oncológica, hay riesgo de reaparición del evento. Por otro lado si la enfermedad oncológica no responde, el enfermo necesitará ingresos hospitalarios, cirugías o administración de nuevos tratamientos antitumorales lo cual también podría influir en el riesgo de recurrencia. La falta de cumplimiento terapéutico o la dificultad para alcanzar niveles plasmáticos constantes de los diferentes anticoagulantes debido a interacciones con tratamientos antitumorales también favorece la retrombosis.

En un estudio prospectivo de pacientes que recibieron anticoagulación para un episodio de ETV²¹, los pacientes oncológicos presentaron una tasa de recurrencia significativamente superior en los 12 meses de seguimiento (HR 3,2; IC 95% 1,9-5,4) comparados con los no oncológicos. La recurrencia fue claramente superior en los pacientes con estadio tumoral más avanzado. No solo la recurrencia constituyó un problema en los pacientes oncológicos que presentan ETV. En este estudio también se objetivó una mayor incidencia de sangrado siendo de un 12,4% en los pacientes oncológicos (IC 95%: 6,5%-18,2%) frente al 4,9% (IC 95%: 1,2%-4,1%) en los no oncológicos. Tanto la recurrencia de ETV como el sangrado se relacionaron positivamente con mayor agresividad del tumor y ocurrieron predominantemente durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento anticoagulante, aunque ambas circunstancias no pudieron ser explicadas por infra o exceso de anticoagulación.

Si hablamos del impacto de la trombosis en el paciente oncológico, no hay que olvidar que la aparición de un episodio de ETV produce un aumento del coste económico y del consumo de recursos sanitarios asociados que ya de por sí es elevado debido a la naturaleza de la enfermedad de base.

En una revisión sistemática de la literatura que incluía trabajos publicados acerca de trombosis y cáncer desde enero de 2000 hasta diciembre de 2012²² y que evaluaba entre otros aspectos el impacto económico de padecer ETV en pacientes con cáncer, se objetivó

que el coste medio anual para estos pacientes fue un 50% mayor comparado con el de los pacientes oncológicos sin ETV. Un 60% de este incremento en el gasto fue debido a los ingresos hospitalarios, pero habría que tener también en cuenta el coste de oportunidad perdida a la hora de mejorar en el estado físico, de avanzar con el tratamiento antitumoral y poder incorporarse de nuevo a una actividad laboral.

El estudio norteamericano de Lyman et al.¹⁶ utilizando datos de la vida real (RWD) que evaluó incidencia de ETV en pacientes que recibían quimioterapia ambulatoria, también realizó en paralelo una estimación del coste asociado a la ETV y sus complicaciones en el paciente oncológico incluyendo gastos de farmacia, de hospitalización, de asistencia en urgencias hospitalarias y atención ambulatoria, un año antes y después de un posible evento ETV. Mediante una modelización matemática compleja, se intentó evitar el sesgo asociado a otros parámetros que podrían también aumentar el coste como edad, comorbilidad, etc. Los autores de este trabajo demostraron que, si bien el impacto económico del episodio de ETV no fue muy alto en los primeros 3,5 meses, sí que se incrementó de manera significativa en el año posterior al evento, siendo de hasta 1,4 veces superior ($p < 0,0001$) comparado con la no aparición del evento trombótico.

En un estudio de cohortes longitudinal²³ ajustando diferentes variables en los pacientes que se incluyeron como la edad, sexo, tipo de tumor y estadio tumoral, los costes directos asociados al cuidado de los enfermos oncológicos que presentaron ETV, también fueron 1,9 veces mayores ($p < 0,0001$) y aunque este incremento fue mayor en los primeros meses tras el evento, se mantuvo hasta cinco años después del episodio.

1.1.3. Factores de riesgo asociados a la trombosis en el paciente oncológico

Algunos de los factores de riesgo asociados con el aumento de eventos de trombosis en los pacientes con cáncer podrían considerarse generales y comunes a otras poblaciones como el sedentarismo, la edad avanzada y la convalecencia post cirugía.

Sin embargo otros factores de riesgo serían específicos del paciente oncológico como el tipo de tumor, la presencia o no de enfermedad avanzada (estadio tumoral) y el tipo de tratamiento antitumoral administrado.

A continuación se hace una revisión más detallada de los factores de riesgo específicos en la ETV en el paciente oncológico.

1.1.3.1. Factores de riesgo relacionados con el tumor

El cáncer es una entidad heterogénea donde diferentes tipos de tumores y la presencia de enfermedad avanzada o localizada pueden influir de manera definitiva en el riesgo de trombosis.

El tipo de tumor²⁴ es fundamental a la hora de estimar el riesgo de ETV en el paciente oncológico. El cáncer de páncreas, los gliomas, el cáncer de pulmón y de ovario tendrían mayor riesgo de ETV que el cáncer de mama o de próstata debido a las características biológicas del tumor.

Sin embargo, incluso en los tumores “menos” trombogénicos como el cáncer de mama, la incidencia de ETV puede variar drásticamente si consideramos su gran prevalencia en los pacientes o el efecto en el riesgo de nuevos tratamiento antitumorales¹⁷.

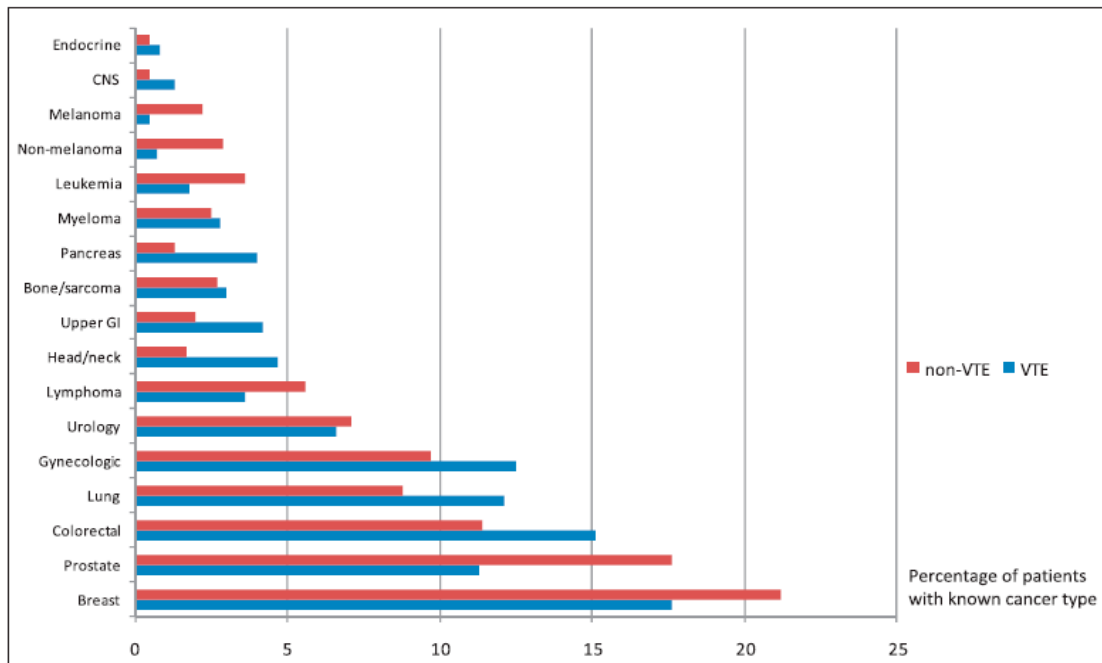
La diferencia entre pacientes que están hospitalizados y aquellos ambulatorios es también importante a la hora de estimar la incidencia de ETV por el tipo de tumor. Un registro prospectivo de trombosis en pacientes ambulatorios en Reino Unido (registro VERITY)²⁵ recogió datos entre febrero de 2005 y marzo de 2008 de 39.618 pacientes en régimen ambulatorio con sospecha de posible ETV aunque sólo fue confirmada en 10.015. De estos últimos, 1.361 pacientes presentaban neoplasia diagnosticada en los últimos seis meses (13,6%). El análisis de la incidencia de ETV por tipo de tumor en esta cohorte mostró que los 4 tumores de mayor incidencia en la población general (mama, próstata, colon y pulmón) constituyeron la mayor parte (concretamente el 56,1%) de los pacientes oncológicos con ETV del registro. Por otro lado, ciertos tipos de tumores (páncreas, cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central (SNC) y tracto gastro-intestinal superior) fueron más frecuentes en los pacientes con ETV que en aquellos pacientes sin ETV. La alta incidencia reportada para tumores de cabeza y cuello fue un hallazgo inesperado y no se corresponde con lo observado en otros registros. Los autores reconocieron este hecho y no encontraron una explicación más allá de la posibilidad de que estos pacientes son ambulatorios y no ingresados, lo cual podría explicar que la incidencia fuera distinta comparada con otras cohortes de pacientes ingresados.

En la tabla 1 se presentan las OR que midieron la asociación de los diferentes tipos de tumor con la probabilidad de ETV en la cohorte VERITY. La OR ajustada refleja el cálculo realizado en la cohorte teniendo en cuenta la edad y el sexo. Las ORs normal y ajustadas fueron bastante similares excepto en cáncer de páncreas y tumores endocrinos, lo que señala que estos tumores son aún más trombogénicos cuando el efecto de la edad o el sexo se minimizan.

Tabla 1. Odds Ratio y Odds Ratio ajustada para riesgo de ETV por tipo de tumor en la cohorte VERITY (adaptado de Paneesha et al. *Thromb Haemost* 2010; 103:338-343).

Tipo de Tumor	OR riesgo ETV (IC 95%)	OR ajustada por edad y sexo (IC 95%)
Páncreas	9,6 (5,5-16,9)	16,7 (5,2-53,7)
Cabeza y cuello	8,2 (5,0-13,4)	7,5 (3,6-15,7)
SNC	7,1 (2,9-17,3)	5,3 (1,5-18,3)
Tracto GI superior	6,4 (3,9-10,3)	4,0 (2,1-7,3)
Endocrino	4,9 (1,7-13,5)	10,0 (1,2-78,2)
Pulmón	4,1 (3,2-5,3)	3,8 (2,7-5,4)
Colorrectal	4,0 (3,2-4,9)	4,0 (2,9-5,5)
Múltiples localizaciones	3,4 (2,6-4,4)	3,0 (2,1-4,3)
Mieloma	3,3 (2,0-5,3)	3,0 (1,5-5,9)
Hueso/sarcoma	3,3 (2,0-5,2)	1,9 (1,1-3,2)
Ginecológico	3,0 (2,3-3,9)	3,7 (2,5-5,4)
Urológico	2,7 (2,0-3,7)	2,7 (1,8-4,1)
Mama	2,5 (2,1-3,0)	2,9 (2,2-3,8)
Próstata	1,9 (1,5-2,3)	1,4 (1,1-1,9)
Linfoma	1,9 (1,3-2,7)	2,0 (1,1-3,3)
Leucemia	1,8 (1,0-3,1)	1,7 (0,9-3,5)
Cáncer de piel (no melanoma)	0,8 (0,4-1,8)	1,0 (0,4-2,5)
Melanoma	0,7 (0,3-1,6)	0,7 (0,2-2,0)

En la figura 3 se reproduce la distribución de los episodios de ETV según los diferentes tipos de tumor.

Figura 3. Distribución de episodios de ETV por tipo de tumor.

Nota: reproducido con permiso de Thrombosis and Hemostasis, Abril 2020.

El estadio tumoral (avanzado versus localizado) también juega un papel esencial a la hora de determinar el riesgo de ETV en el paciente oncológico. En una cohorte danesa retrospectiva de casos y controles con 55.000 pacientes oncológicos emparejados con más de 285.000 controles, se objetivó que el riesgo de ETV en pacientes con cáncer estaba relacionado con el estadio tumoral²⁶.

En el trabajo del doctor Chew et al.²⁰ previamente mencionado y que consiste en una numerosa cohorte de pacientes oncológicos con más de 230.000 pacientes la presencia de enfermedad tumoral en estadio avanzado se consideró como el factor predictivo de trombosis más significativo.

La agresividad del tumor también puede medirse por el grado histológico. Los tumores más diferenciados tienen generalmente mejor pronóstico que aquellos tumores con histología indiferenciada. En la cohorte prospectiva Viena CATS²⁷, el grupo liderado por los doctores Ingrid Pabinger y Cyan Ay demostró que el grado histológico del tumor se asoció de manera significativa a un mayor riesgo de trombosis. Esta cohorte de 747 pacientes oncológicos seguidos una mediana de 526 días reportó una incidencia de

eventos trombóticos del 7%. Los pacientes incluidos en el registro fueron pacientes diagnosticados de la enfermedad tumoral de novo o aquellos que presentaron una progresión tumoral tras una remisión inicial. 468 pacientes presentaban tumores de bajo grado histológico o diferenciados (G1-G2) versus 279 con tumores de alto grado o no diferenciados (G3-G4). En el análisis multivariante utilizando el modelo de regresión de Cox que incluyó el grado del tumor, la histología, localización, estadio, sexo y edad, los pacientes con tumores de alto grado tuvieron de manera significativa mayor riesgo de ETV comparados con aquellos de bajo grado (HR 2,0; IC 95% 1,1-3,5 p=0,015). La probabilidad acumulada de padecer ETV tras los primeros seis meses fue mayor en aquellos pacientes con tumores de alto grado comparados con los de bajo grado (8,2% versus 4%, p=0,037). Pacientes con tumores de alto grado también presentaron de manera significativa mayores niveles de D-dímero (p=0,008), leucocitos (p< 0,001) y menores cifras de hemoglobina (p=0,008) que son biomarcadores utilizados en diferentes modelos de riesgo de trombosis.

En la era de la medicina personalizada determinadas alteraciones moleculares en el tumor podrían relacionarse con un mayor riesgo de ETV. En el caso del cáncer de pulmón no microcítico dos mutaciones se han asociado con un mayor riesgo trombótico. En la experiencia reportada por un centro²⁸, la presencia del reordenamiento que da lugar a la expresión de ALK se asoció a un incremento del riesgo de ETV entre 3 y 5 veces. Los resultados fueron comparables cuando se incluyó una cohorte de validación de pacientes consecutivos en otros 2 centros con incidencia de trombosis de hasta un 36%.

Otro grupo identificó el reordenamiento ROS-1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico como otra posible mutación que incrementa el riesgo de ETV²⁹. Utilizando la cohorte del ensayo clínico prospectivo multicéntrico METROS, este grupo objetivó un aumento de la incidencia de ETV entre 3-5 veces superior para aquellos pacientes portadores de ROS-1. Estos hallazgos plantean la necesidad de incorporar el perfil molecular al diagnóstico como parte de los modelos de riesgo de trombosis como será desarrollado posteriormente en la discusión de esta tesis.

En el caso de los glioblastomas o tumores de alto grado del sistema nervioso central (SNC), la presencia de la mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) R132H parece conferir un papel protector frente a la trombosis como demostró el grupo de Viena en una cohorte prospectiva de tumores del SNC perteneciente a la cohorte Viena CATS³⁰.

Los autores evidenciaron que los pacientes con mutación IDH1 y que no expresaban podoplanina no presentaron ningún episodio de ETV durante el seguimiento de seis meses comparados con los pacientes en los que coexistieron la presencia de IDH1 *wildtype* (no mutada) y una alta expresión intratumoral de podoplanina y que tuvieron una incidencia de trombosis de un 18,2% ($p=0,02$).

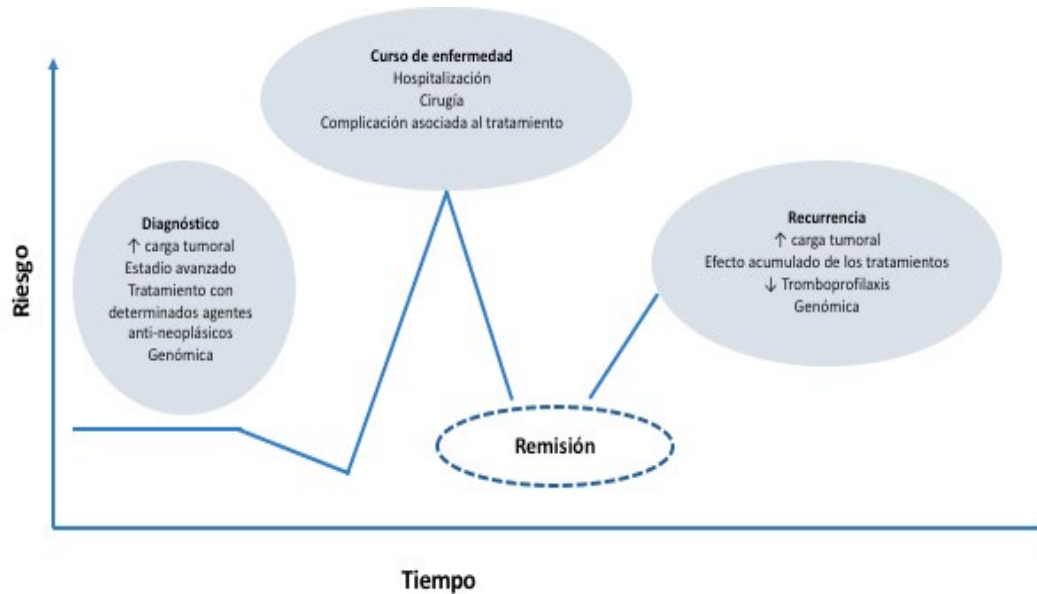
Para finalizar este apartado, queremos poner de manifiesto que la evolución de la enfermedad tumoral como consecuencia de los distintos tratamientos recibidos es también un factor de riesgo en la trombosis asociada al cáncer.

El cáncer es una patología en la que el estado del enfermo varía en función del tratamiento que recibe, la aparición de eventos agudos que complican su situación (infecciones, cirugías, otras situaciones que requieran ingreso) y la carga tumoral (intervalos con respuesta tumoral que se alternan con otros en los que se objetiva la recaída o metástasis). En los pacientes en los que el tumor se mantiene de alguna manera activo y no se ha conseguido la remisión completa, el riesgo de ETV no puede ser equiparable con respecto a aquellos en los que se obtuvo una curación. Debido a la naturaleza de la enfermedad oncológica y a la posibilidad de recidiva, varios grupos de investigación en trombosis y cáncer entre los que nos encontramos plantean que el riesgo de trombosis debería ser evaluado a lo largo de la evolución de la enfermedad tumoral³¹.

Otros grupos también han evaluado el carácter dinámico de la trombosis en el cancer ^{32,33} utilizando técnicas complejas de modelización estadística. Estos autores concluyen que la evolución de la enfermedad oncológica tiene un peso importante en la estimación del riesgo de trombosis, y que el episodio ETV que aparezca en un momento más tardío y asociado con una recurrencia tumoral, va a tener un mayor impacto en el pronóstico y en la mortalidad de los pacientes que el que acontece en un momento inicial cuando el tumor es aún quimiosensible.

Esta influencia del tiempo desde el inicio del diagnóstico del cáncer para la aparición del evento trombótico pone de manifiesto la importancia de realizar un seguimiento prolongado en los estudios de ETV y cáncer desde el momento del diagnóstico, hecho considerado por nuestro grupo y planteado en la hipótesis de esta tesis.

La figura 4 representa de manera esquemática la dinámica del fenómeno trombótico en los pacientes oncológicos.

Figura 4. Dinámica de la trombosis en el cáncer.

Nota: Modificado de A.A. Khorana *Thromb Haemost* 2019;119:1713-1715.

1.1.3.2. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento antitumoral

El tratamiento elegido para la enfermedad oncológica juega un importante papel a la hora de determinar el riesgo de trombosis.

El tipo de tratamiento farmacológico antineoplásico (quimioterapia convencional, inmunoterapia, tratamiento dirigido a dianas moleculares, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales), la administración o no de radioterapia, el abordaje quirúrgico del tumor, el uso de agentes estimuladores de eritropoyesis o de soporte transfusional y la presencia de catéter venoso central, son variables que han demostrado un impacto en la aparición del evento trombótico³⁴.

Un problema importante a la hora de evaluar el impacto del tratamiento antitumoral en la incidencia de ETV es la escasez de datos al respecto, ya que se estima que sólo el 17,8% de los ensayos clínicos en oncología reportan la aparición de trombosis como posible efecto secundario del tratamiento³⁵. Además es muy difícil atribuir la ETV al empleo de un fármaco en concreto cuando en los diferentes esquemas de tratamiento se combinan varios agentes, o ser capaces de diferenciar si el riesgo de ETV es debido a la administración del fármaco o a las propias características del tumor o del paciente.

Junto con el tratamiento farmacológico, la cirugía oncológica debe considerarse como un factor de riesgo que favorece la trombosis al igual que en la población general. En pacientes oncológicos que se someten a cirugía, el riesgo de ETV en los 90 días de post-operatorio es el doble comparado con pacientes no oncológicos³⁶ que precisan de la misma cirugía.

RIESGO ASOCIADO A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO CONVENCIONAL

La incidencia de ETV en pacientes que reciben tratamiento farmacológico también es superior comparada con pacientes que no lo reciben, con cifras que oscilan entre el 11 y el 20%. La administración de quimioterapia convencional podría estar asociada con un aumento de hasta seis veces el riesgo de ETV⁸. Si embargo, este riesgo difiere no sólo entre los diferentes grupos de agentes quimioterápicos, sino incluso entre fármacos pertenecientes al mismo grupo.

El cisplatino ha sido reconocido como uno de los agentes quimioterápicos con mayor potencial trombogénico. En un metaanálisis³⁷ publicado en el año 2012, se objetivó que los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento quimioterápico con cisplatino, tuvieron un riesgo 1,6 veces mayor a la hora de presentar una ETV (IC 95%; 1,2-2,3% p=0,01) comparados con los que no lo recibieron, teniendo aún mayor riesgo aquellos pacientes que recibían dosis semanales superiores a 30 mg/m².

La gemcitabina es otro agente quimioterápico con un potencial trombogénico bien estudiado. Un metaanálisis³⁸ publicado en el año 2013 que incluyó un total de 4.854 pacientes provenientes de 19 ensayos clínicos aleatorizados, mostró una incidencia de ETV en pacientes que recibían gemcitabina del 2,1%. El riesgo de ETV entre estos pacientes se incrementó con una OR de 1,5 (IC 95%; 0,8-3,7 p=0,10).

Recientes modelos de riesgo para ETV en pacientes con cáncer han empezado a tener en cuenta el riesgo que añade el empleo de algunos de estos fármacos. Una revisión más detallada acerca de los modelos de riesgo que incluyen el empleo de agentes quimioterápicos como factor añadido de riesgo se ofrece en un apartado posterior de esta introducción.

RIESGO ASOCIADO CON ANTIANGIOGÉNICOS

Bevacizumab fue el primer anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento vascular derivado de endotelio (VEGFR) aprobado en el tratamiento antitumoral en varias indicaciones (cáncer de colon, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer renal, cáncer

de mama). Inicialmente la percepción de los clínicos fue que bevacizumab aumentaba el riesgo de ETV y episodios de trombosis arterial (ETEA), pero estudios posteriores³⁹ sólo confirmaron un incremento del riesgo de episodios de trombosis arteriales y no de trombosis venosas. En muchos de estos casos el evento de trombosis arterial se asoció con otros factores como edad avanzada e historia de enfermedad cardiovascular previa, pero hasta la fecha no existe contraindicación para su uso en esta población de pacientes debido a una evaluación beneficio-riesgo favorable.

Para el resto de anticuerpos monoclonales anti-angiogénicos aprobados, tampoco se ha demostrado una evidencia clara a favor de un aumento del riesgo de ETV.

Varios inhibidores de tirosín kinasa que bloquean la acción del VEGFR han sido aprobados en los últimos años para el tratamiento de diversas neoplasias (sunitinib, sorafenib). Los estudios realizados no han demostrado un incremento en eventos ETV, pero un meta-análisis⁴⁰ reciente que evaluaba en riesgo de eventos ETEA y toxicidad cardiovascular con el uso de sunitinib y sorafenib concluyó que el riesgo de cualquier evento cardiovascular fue mayor en los pacientes que recibían alguno de estos fármacos con respecto al grupo control con HR 1,3 (IC 95% 1,0-1,8). El riesgo de evento cardiovascular fue significativamente mayor en la población de edad avanzada.

Talidomida y lenalidomida son agentes antiangiogénicos con un potente efecto inmunomodulador utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple. Su combinación con corticoides (dexametasona) y otros agentes quimioterápicos (doxorubicina) aumentó significativamente la incidencia de ETV, siendo de hasta el 20% en pacientes recién diagnosticados que recibían tratamiento en combinación con talidomida⁴¹ y hasta el 75% en aquellos que eran tratados con combinaciones con lenalidomida⁴². Debido a esta elevada incidencia de ETV, se recomienda la tromboprolifaxis en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que van a recibir alguno de estos agentes en combinación, y además se aconseja el uso de modelos de riesgo específicos que evalúen riesgo-beneficio de esta medida terapéutica.

RIESGO ASOCIADO CON TERAPIAS DIRIGIDAS

Un metaanálisis⁴³ que analizó los datos de 7611 pacientes distribuidos en 13 estudios evaluó la incidencia y el riesgo relativo de ETV (excluyendo los episodios de trombosis asociada a catéter) en pacientes que recibieron terapia con agentes inhibidores del factor de crecimiento

epidérmico (EGFR), incluyendo anticuerpos monoclonales (MoAbs) e inhibidores de tirosina quinasa (TKIs). La incidencia de ETV se vio aumentada en el brazo que recibió alguno de estos agentes siendo de un 5% comparada con el 3,7% observada en el brazo control. La incidencia de ETV se calculó de manera separada para cada uno de estos agentes anti-EGFR, siendo de 5,9% para los MoAbs y de 2,6% para los TKIs. La diferencia encontrada en la incidencia de ETV entre ambos subtipos fue estadísticamente significativa con $p < 0,001$. El riesgo relativo (RR) de padecer un episodio de ETV fue de 1,3 (IC 95% 1,0-1,6 $p=0,01$) sugiriendo un incremento significativo de hasta un 32% en el riesgo de padecer una ETV en pacientes que reciben anti-EGFR comparado con controles que no recibían esta terapia.

Ya hemos mencionado previamente en esta introducción¹⁷ el estudio retrospectivo en mujeres con cáncer de mama metastásico hormono-dependiente en el que se analizó la incidencia de ETV en pacientes que recibían inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas (iCDK). En este estudio 424 mujeres con cáncer de mama metastático fueron incluidas con una media de edad de 55 años. La incidencia de ETV en el año posterior al inicio del tratamiento con iCDK y hormonoterapia fue de un 6,3% (ligeramente superior a la cifra de trombosis que se había reportado en los estudios de registro de estos fármacos) y además el presentar ETV se asoció con peor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en el análisis multivariante (SLP HR 1,40 ; IC 95% 0,83-2,38 $p=0,21$ y SG HR 1,70; IC 95% 0,95-2,98 $p=0,076$), y aunque el riesgo no fue estadísticamente significativo, en el caso de la SG se acerca bastante a la significación por lo que futuros estudios para definir mejor el riesgo de trombosis con esta clase de fármacos serían necesarios.

RIESGO ASOCIADO CON TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento hormonal tiene un papel relevante en algunas neoplasias, siendo el cáncer de mama una de las que más lo emplea.

Varios estudios aleatorizados han demostrado una relación clara entre la administración de quimioterapia junto con tratamiento hormonal anti-estrogénico en aquellas mujeres con cáncer de mama hormono-dependiente y la mayor aparición de trombosis. En uno de ellos se objetivó que la incidencia acumulada de ETV en las pacientes que recibieron tamoxifeno junto con quimioterapia era 7 veces mayor (13,6 % versus 2,6%) comparada con el grupo de pacientes que sólo recibía tamoxifeno⁴⁴.

RIESGO ASOCIADO CON INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es una estrategia de tratamiento recientemente consolidada en cáncer con buenos resultados a la hora de conseguir remisiones prolongadas. En los últimos años varios agentes inmunoterápicos han sido aprobados (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab y durvalumab entre otros), con excelentes resultados obtenidos en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de vejiga.

En un estudio observacional retrospectivo realizado por el grupo del Dr. Khorana en Cleveland (EEUU) que revisó datos de 522 pacientes que recibieron tratamiento inmunoterápico, se llegó a reportar una incidencia de ETV del 30,3%⁴⁵. La mayor parte de estos pacientes presentaban enfermedad metastásica (88,7%) cuando recibieron el tratamiento, lo que probablemente influyó en esta elevada incidencia. La presencia de ETV en estos pacientes se asoció con peor supervivencia, aunque esta asociación no demostró ser estadísticamente significativa cuando se ajustó por edad y por estadio tumoral (HR = 1,2; IC 95% 0,9.-1,5 p= 0.12).

Ante la escasez de datos en el momento actual, se necesitan futuros estudios evaluando si el empleo de inmunoterapia en diferentes tipos de tumor contribuye a un aumento de la ETV y específicamente si aumentan los episodios de trombosis arteriales.

1.1.3.3. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte en el enfermo oncológico tiene como objetivo la mejora de los síntomas a través de actuaciones que son complementarias a las terapias antitumorales. En muchos casos estas medidas se aplican conjuntamente con el tratamiento de la enfermedad oncológica desde el mismo momento del diagnóstico.

De entre todas las terapias de soporte, la administración de componentes sanguíneos, el uso de factores estimulantes de la eritropoyesis, uso de factores de crecimiento granulocíticos y la implantación de catéteres venosos de larga duración parecen tener un papel relevante en el riesgo de trombosis⁴⁶.

La transfusión de concentrados de hematíes se ha visto asociada con un aumento del riesgo de ETV⁴⁷ (OR 1,6; IC 95% 1,5-1,6) en pacientes hospitalizados como muestra el trabajo del grupo del Dr. Khorana en Cleveland.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) constituyen una alternativa a la transfusión de hemoderivados cuando no hay una necesidad inmediata de aumento de hemoglobina y se desean evitar los efectos adverso de las transfusiones. El potencial trombogénico de estos agentes ha quedado de manifiesto en varios estudios y metaanálisis⁴⁸, con incremento en la incidencia de hasta un 50%. En algunos de estos estudios se vió también un aumento de la mortalidad por lo que el uso de esta terapia quedó muy limitado a la hora de ser empleada como tratamiento de soporte en el paciente oncológico. El riesgo entre los diferentes tipos de AEE no ha sido comparado y la tendencia general es a considerar que podría ser similar. A pesar de esta clara relación entre riesgo de trombosis y AEE, no existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado el papel de la tromboprolifaxis en este contexto, aunque podría recomendarse en aquellos casos con bajo riesgo de sangrado y otros factores convergentes que incrementaran el riesgo de trombosis.

El uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) se ha asociado a un incremento en el riesgo de ETV⁴⁹ en pacientes con tumores no hematológicos (HR 1,6; IC 95% 1,0-2,6 p=0,02) aunque se necesitarían estudios prospectivos randomizados que pudieran medir mejor el impacto de esta terapia en el riesgo de trombosis .

En algunos trabajos se ha evidenciado que el tratamiento con corticoides incrementa el riesgo de ETV. Un estudio observacional prospectivo⁵⁰ en población no oncológica demostró un aumento del riesgo similar al observado con otros fármacos tales como el uso de anticonceptivos orales o factores de riesgo como obesidad, cirugía, varices, etc. Este riesgo se incrementó con el uso prolongado del tratamiento.

1.1.3.4. Factores de riesgo relacionados con el paciente

Muchos de los factores de riesgo que tradicionalmente se relacionan con un aumento de riesgo de ETV podrían estar presentes en el paciente oncológico en el momento del diagnóstico: edad avanzada, inmovilidad prolongada, antecedentes de ETV, estado hipercoagulable determinado por la presencia de alteraciones genéticas que predisponen a la trombosis y otras comorbilidades.

En el registro californiano de pacientes con cáncer colorrectal realizado por el grupo del Dr. Alcalay et al.¹⁵ un factor predictivo importante de aparición de ETV durante el primer año desde el diagnóstico fue la presencia de tres o más comorbilidades entre las que

destacaban haber padecido un episodio trombótico arterial previo, enfermedad pulmonar y renal previa, infecciones y anemia (HR 2,0 IC 95% 1,7-2,3).

En otro estudio retrospectivo del grupo del Dr. Khorana⁵¹ que evaluó el riesgo de ETV en pacientes oncológicos hospitalizados con más de un millón de registros obtenidos en 133 hospitales y una incidencia de ETV del 4,1%, el análisis multivariante demostró que los factores de riesgo asociados al paciente tales como la edad superior a 65 años, el género femenino, la raza afro-americana y la presencia de comorbilidades se asociaron a mayor riesgo de ETV. Las comorbilidades más frecuentes fueron enfermedad arterial oclusiva, enfermedad pulmonar, renal, infección y anemia. Este mismo trabajo evaluó el impacto de la raza en el riesgo de ETV encontrando un mayor riesgo en afro-americanos (OR 1,2; IC 95% 1,1-1,2) mientras que en pacientes asiáticos el riesgo era menor (OR 0,7; IC 95% 0,7-0,8).

Estos datos han sido corroborados por otros grupos en grandes registros norteamericanos retrospectivos donde la multiculturalidad permite establecer las diferencias en cuanto a riesgo de ETV asociado a las diferentes etnias. En el registro californiano de pacientes con cáncer de colon del Dr. Alcalay¹⁵, el riesgo de ETV estaba reducido en la etnia asiática y en los habitantes de las islas del pacífico (HR 0,4; IC 95% 0,3-0,4) comparado con el riesgo en población caucasiana. Este dato también se evidenció en el registro del Dr. Chew²⁰ con similares HRs reportadas para asiáticos y habitantes de islas del pacífico de 0,2 y 0,9 respectivamente. El grupo del Dr. Mahajan en Sacramento, California, también encontró una mayor incidencia de ETV en pacientes oncológicos de raza afroamericana (HR 1,4 IC 95% 1,3-1,5) comparados con otras razas, en un análisis ajustado por edad, género, tipo de tumor y comorbilidades⁵².

Para nuestro grupo uno de los factores de riesgo con más peso en la aparición de ETV estaría relacionado con alteraciones genómicas que favorecerían un status protrombótico heredado. Esta relación entre genómica y trombosis que ha sido puesto en evidencia en la población general, podría tener también relevancia en el aumento del riesgo de ETV en pacientes oncológicos.

En un primer estudio que valida el papel de la hipercoagulabilidad en los pacientes con ETV y cáncer, se evaluó la prevalencia de la mutación del factor V leiden (FVL), la mutación G20210A de la protrombina y el estado de homocigosis para la C677T metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en una cohorte de 175 pacientes con adenocarcinoma gástrico y su relación con eventos ETV. El análisis de los resultados mostó un efecto significativo de la presencia de la mutación del FVL en los episodios de ETV⁵³.

En un metaanálisis⁵⁴ en el que se incluyeron estudios que evaluaban el impacto de ser portador de algunas de las alteraciones que favorecen una trombofilia hereditaria en pacientes oncológicos que con trombosis asociada a catéter frente a pacientes portadores de catéter que no habían presentado trombosis, se concluyó que tanto la mutación del factor V Leiden como la del G20210A de la protrombina aumentaban el riesgo de trombosis asociada a catéter en un 13,1% y 4,5% respectivamente.

En ambos trabajos se ponía de manifiesto que la mutación del FVL es la que más peso tendría a la hora de incrementar el riesgo trombótico.

La presencia de la mutación del FVL en los pacientes oncológicos con ETV analizados en la cohorte holandesa de casos y controles del estudio MEGA¹⁴ aumentó hasta 12 veces el riesgo de ETV en comparación con aquellos pacientes de la cohorte que no eran portadores de la mutación ni tenían cáncer (OR ajustada 12,1; IC 95% 1,6-88,1). Ningún paciente portador de la mutación 20210A del gen de la protrombina fue diagnosticado de cáncer durante el seguimiento por lo que la estimación de la influencia de esta mutación protrombótica en los pacientes oncológicos se realizó de manera indirecta obteniéndose resultados a favor de un mayor riesgo de ETV entre los portadores de la misma.

Sin embargo, estas alteraciones genéticas basadas en mutaciones puntuales por sí solas no son suficientes para explicar el peso que el componente hereditario podría tener en la ETV asociada al cáncer. A partir de una serie de estudios llevados a cabo en el contexto del proyecto *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia* (GAIT) se identificaron una serie de polimorfismos de nucleótidos simple (SNPs) que podrían tener un papel relevante como factores de riesgo de trombosis. En apartados posteriores de esta introducción desarrollamos de manera más precisa el importante papel que consideramos tiene la genómica del individuo como factor de riesgo de ETV y que nos ha llevado a incluirla en la estimación del riesgo de trombosis en el paciente oncológico.

La elevación de una serie de biomarcadores en enfermos con cáncer también podría relacionarse con un mayor riesgo de trombosis. Entre los elementos más estudiados se encuentran las plaquetas, a pesar de que los trombos venosos se constituyen esencialmente por coágulos de fibrina⁵⁵. La leucocitosis también se asocia con un mayor riesgo trombótico y junto con la elevación de plaquetas ha sido empleada en algunos modelos de riesgo de ETV en pacientes con cáncer, incluyendo el modelo de riesgo más extendido desarrollado por el grupo del Dr. Khorana en Cleveland y que se conoce como modelo de Khorana⁵⁶.

El D-dímero es un producto de degradación de fibrina de naturaleza proteica presente en la sangre después de que un coágulo se degrada mediante la fibrinólisis y su elevación está muy relacionada con la aparición de trombosis⁵⁷. Su papel esencial en la predicción del riesgo trombotico se discute más adelante, siendo utilizado en varios modelos de riesgo.

Los niveles elevados de FVIII de la coagulación se consideran factor de riesgo trombotico en pacientes con tumores sólidos, aunque estos niveles decrecen conforme se incrementa la edad del paciente¹¹.

1.1.3.5. Factores de riesgo relacionados con presencia de un catéter venoso central

En los pacientes que reciben tratamiento antitumoral intravenoso de manera prolongada es muy frecuente que se realice una implantación de catéter central tipo port-a-cath o PICC (*peripherally inserted central catheter*). La presencia de estos dispositivos de manera prolongada en el tiempo puede favorecer la aparición de trombosis, la mayor parte de las veces localizada en las extremidades superiores.

La incidencia de trombosis asociada a catéter en estos pacientes varía debido a diferencias en el diseño de los diversos estudios, los diferentes pacientes, el tipo de catéter, tipo de técnica que se utiliza para el diagnóstico del evento y diferencias en el seguimiento. La incidencia de ETV sintomática se encuentra entre el 1-5%, mientras que la tasa de eventos asintomáticos puede ser tan alta como del 50%⁵⁸.

Algunos factores de riesgo identificados para ETV asociada a catéter están relacionados con el propio catéter como tamaño, tipo y localización del mismo. Otros factores de riesgo son independientes a la presencia del dispositivo, como el haber padecido un episodio previo de ETV o tener enfermedad metastásica.

La tabla 2 resume los principales factores de riesgo de trombosis identificados en pacientes oncológicos que hemos revisado en los apartados anteriores.

Tabla 2. Factores de riesgo de ETV en pacientes oncológicos

Relacionados con el tumor	
Tipo de tumor	<ul style="list-style-type: none"> - Muy alto riesgo: páncreas, cerebro, estómago - Alto riesgo: pulmón, riñón, vejiga, colon, útero, testículo y neoplasias hematológicas - Bajo riesgo: próstata, mama
Estadio tumoral	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad metastática en comparación con otros estadios
Histología	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo en adenocarcinoma en comparación con histología escamosa
Grado histológico	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor riesgo grado histológico 3-4 en comparación con bajo grado (grado 1-2)
Alteraciones moleculares	<ul style="list-style-type: none"> - Traslocaciones ALK y ROS1 (cáncer de pulmón) - Mutaciones en IDH (factor protector)
Tiempo desde el diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Período inicial tras el diagnóstico (3-6 meses)
Enfermedad activa	
Compresión vascular secundaria a masa tumoral	
Relacionados con el tratamiento	
Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino, gemcitabina
Terapias dirigidas	<ul style="list-style-type: none"> - Antiangiogénicos - Inmunomoduladores <ul style="list-style-type: none"> · Talidomida, lenalidomida - Inhibidores de ciclinas tirosin kinasa dependientes
Inmunoterapia	
Cirugía	
Radioterapia	
Hospitalización	
Tratamiento hormonal	
Tratamiento de soporte	<ul style="list-style-type: none"> - Catéteres venosos centrales - Glucocorticoides - Transfusiones - Agentes estimulantes de la eritropoyesis - Factores de crecimiento

Relacionados con el paciente

Edad avanzada

- >65 años

Obesidad

- >35 Índice de masa corporal (IMC)

Raza afroamericana

Sexo femenino

Historia previa de ETV

Historia familiar de ETV

Insuficiencia venosa crónica

Comorbilidades (infecciones, enfermedad pulmonar o renal, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes, tromboembolismo arterial, otros)

Embarazo

Tabaco

Pobre estado general o *performance status (PS)* (medido por la escala ECOG)

Sedentarismo

Traumatismo mayor/inmovilización

Biomarcadores

- Plaquetas ($\geq 350.000/\text{mm}^3$)
- Leucocitos ($> 11.000/\text{mm}^3$)
- Hemoglobina ($< 10 \text{ g/dL}$)
- D-dímero
- P-selectina soluble ($< 53,1 \text{ ng/mL}$) *
- Factor VIII*
- Factor tisular (FT)*
- Fragmento de la protrombina F1 +2 ($< 358 \text{ pmol/L}$) *

Genómica

- Mutaciones protrombóticas heredadas: factor V Leiden (FVL)
- Alteraciones protrombóticas en el estudio de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs)

* no disponibles en determinaciones analíticas de rutina

1.1.4. Fisiopatología de la ETV en el paciente oncológico

Los diferentes mecanismos fisiopatológicos que promueven la aparición de ETV en los pacientes con cáncer son multifactoriales y podrían ser específicos del tipo tumor y del tratamiento antitumoral empleado, lo cual explicaría la incidencia variable de trombosis en las diferentes series.

Independientemente de estas características específicas, un elemento común de la trombosis asociada al cáncer es la aparición de anomalías en cada uno de los componentes de la triada de Virchow:

- Enlentecimiento en la circulación debido a compresión de los grandes vasos por el tumor.
- Daño en la pared de los vasos mediante la liberación por parte de la célula tumoral de mediadores solubles como citoquinas inflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-8) y factores proangiogénicos y estimuladores del crecimiento (VEGF, FGF y G-CSF). Las células endoteliales pueden ser modificadas por la acción pro-inflamatoria y expresar en su superficie moléculas de adhesión que reclutan y/o activan a plaquetas y leucocitos.
- Hipercoagulabilidad debido a la expresión en las células tumorales del factor tisular (FT) y la liberación de micropartículas con FT activado en su membrana.

En el inicio del episodio trombótico en cada tipo de cáncer alguna de estas anomalías estaría presente y esto explicaría los distintos perfiles de activación de la coagulación dependientes de tumor.

En los pacientes oncológicos se evidencia una constante activación de la coagulación que conduce a un estado hipercoagulable similar al observado en la CID (coagulación intravascular diseminada) crónica⁵⁹.

Esta activación de la hemostasia por parte de las células tumorales se puede realizar de manera directa mediante la liberación y expresión en la superficie celular de proteínas, lípidos procoagulantes, citoquinas pro-inflamatorias y de micropartículas o bien a través de otros mecanismos indirectos que favorecen la activación plaquetaria, el incremento de leucocitos y la propia adhesión por parte de las células tumorales al endotelio vascular favoreciendo la formación del trombo^{60,61}.

En la tabla 3 se resumen las principales alteraciones de la hemostasia en los pacientes con cáncer⁶². En los próximos apartados se ofrece una revisión más completa de la fisiopatología de la trombosis en el paciente oncológico.

Tabla 3. Cambios en la hemostasia debidos al cáncer (adaptado de Hoffman et al. Blood review 2001; Rev 15 61-67).

Favorecedores de trombosis	Favorecedores de sangrado
Activación plaquetaria	Disfunción plaquetaria
Activación directa del factor X por el FT	Disproteinemias
Disminución de síntesis hepática de proteínas anticoagulantes	Trombopenia
Disminución del aclaramiento hepático de factores de la coagulación activados	Defectos cuantitativos en factores de coagulación (por disminución de la síntesis hepática)
Fenómenos autoinmunes (presencia de anticoagulante lúpico)	Defectos cualitativos en factores de la coagulación (presencia de inhibidores de origen autoinmune)

1.1.4.1. Mecanismos directos implicados en la etiopatogenia de la ETV en cáncer

La expresión de factor tisular (FT) en la superficie de las células tumorales es uno de los mecanismos procoagulantes mejor estudiados. El FT es una proteína transmembrana de 47kDa capaz de inciar la vía extrínseca de la cascada de la coagulación que tiene como resultado final la generación de trombina, la activación plaquetaria y formación del trombo. El FT se expresa en fibroblastos, pericitos y otras células pertenecientes al espacio subendotelial y es capaz de activar la coagulación cuando se produce daño vascular, al quedar estos elementos expuestos al torrente circulatorio. A pesar de que la expresión de FT se ha objetivado en la superficie de células tumorales en diferentes tipos de neoplasias, tan sólo en cáncer de páncreas y de ovario se pudo demostrar una asociación de esta expresión con un mayor riesgo de ETV^{63,64}.

El FT también se puede encontrar en la superficie de micropartículas (MP) liberadas por células tumorales⁶⁵. Las micropartículas son pequeñas vesículas de entre 0,1-1µm de diámetro que se originan a partir de la membrana de células normales en estado apoptótico o activado y también a partir de células tumorales. Su actividad procoagulante se debe

a la expresión en su superficie del FT junto con la presencia de un fosfolípido cargado negativamente que favorece el ensamblaje de complejos de protrombinasa y tenasas y a su vez la activación de la coagulación⁶⁶.

En individuos sanos se objetiva la presencia de MP en plasma en baja concentración, la mayor parte de ellas de origen plaquetar. En pacientes oncológicos el nivel de MP en la circulación aumenta, tanto las que son producidas por la célula tumoral como las de origen plaquetario. Estas últimas poseen un elevado contenido de factores proangiogénicos (VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio, FGF: factor de crecimiento derivado de fibroblastos, PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas) motivo por el cual están implicadas en el proceso de neoangiogénesis tumoral.

Varios estudios han explorado la asociación entre la expresión de MP en diferentes tumores y la incidencia de ETV, siendo en los pacientes con cáncer de páncreas en los que se evidenció una mayor actividad procoagulante de las mismas, quizás debido a la función endocrina de este órgano y una mayor facilidad para el transporte hacia el torrente sanguíneo y viceversa⁶⁷.

La podoplanina es una proteína expresada en la superficie de fibroblastos que rodean al tejido tumoral, que es capaz de favorecer la activación y agregación plaquetaria a través de su unión con el receptor plaquetar tipo 2 de lectina (CLEC-2)⁶⁸. En pacientes con glioblastoma multiforme, la expresión de podoplanina se ha relacionado con menor supervivencia⁶⁹. Otro estudio reciente del grupo de estudio de trombosis y cáncer de Viena demostró que aquellos pacientes con glioblastoma y recuento de plaquetas disminuido tenían mayor riesgo de presentar un episodio de ETV⁷⁰.

Una posible explicación para este rol trombogénico de la podoplanina, sería la activación plaquetar que su expresión favorece produciéndose microtrombos a nivel vascular lo que a su vez desencadena la aparición de una coagulopatía de consumo asociada. La expresión de podoplanina en pacientes con glioblastoma se correlacionó también con el aumento del D-dímero⁷¹, indicando una activación de la fibrinólisis.

La asociación de podoplanina y riesgo de trombosis no se ha podido demostrar en otros tumores, aunque se han identificado micropartículas conteniendo podoplanina en pacientes con cáncer de páncreas y colon⁷².

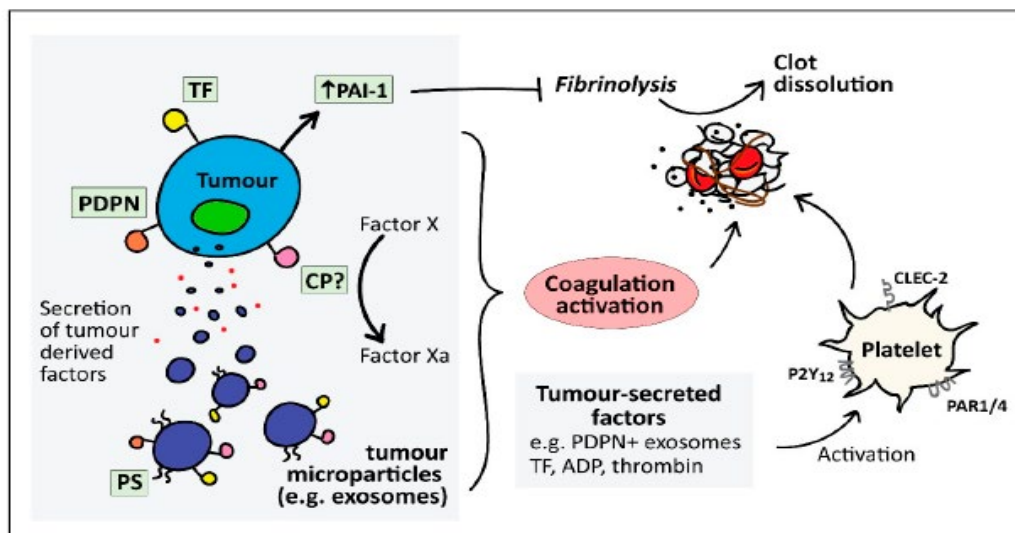
En pacientes con cáncer de páncreas y gliomas se ha identificado una expresión aumentada de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)^{73,74}. Los niveles elevados de PAI-1 en

plasma reducen la actividad fibrinolítica (producen un estado de hipofibrinólisis) y por tanto aumentan el riesgo de trombosis, aunque esta asociación sólo se ha demostrado en modelos tumorales preclínicos y no en pacientes oncológicos.

Otro agente procoagulante de acción directa involucrado en la fisiopatología de la ETV en cáncer es una cisteína proteasa de 68 kD denominada procoagulante del cáncer (CP). Esta proteasa no se ha encontrado en tejidos normales que tienen una diferenciación histológica y aparece solamente en tejidos malignos y fetales. Se ha demostrado que este agente es capaz de activar al factor X independientemente del factor VII⁷⁵. Su papel en el estado de hipercoagulabilidad del paciente con cáncer no se ha definido y se necesitan estudios más dirigidos para establecer una causalidad más robusta.

El papel de cada una de estas moléculas queda representado de manera gráfica en la figura que se expone a continuación:

Figura 5. Mecanismos directos asociados a la ETV en cáncer.



Nota: la activación directa de la coagulación y de las plaquetas que forman el trombo puede producirse a partir de diferentes factores expresados en la superficie de la célula tumoral o liberados por ella. Uno de los elementos claves es el factor Tisular (FT) presente en la superficie de la célula tumoral o liberado por micropartículas. La podoplanina (PDPN) puede producir directamente activación y agregación plaquetar. PAI-1 es un potente inhibidor de la fibrinólisis que favorece la persistencia del trombo y también es expresado en la superficie de la célula tumoral. La liberación de ADP y trombina promueven la activación plaquetaria. La fosfatidil serina (PSe) presente en las micropartículas actúa favoreciendo la formación en la superficie de complejos procoagulantes. Por último una sustancia denominada Procoagulante del Cáncer (CP) podría activar directamente el factor X de la coagulación.

Reproducido con permiso de Razak NBA et al. *Cancers* 2018; 10 (10). Pii: E380 doi: 10.3390/cancers10100380, Copyright MDPI. Abril 2020.

1.1.4.2. Mecanismos indirectos implicados en la etiopatogenia de la ETV en cáncer

Además de la liberación directa de sustancias procoagulantes por la célula tumoral, en los últimos años se ha estudiado la interacción entre las células tumorales y células sanas del paciente que están implicadas en fenómenos trombóticos como plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Diferentes estudios señalarían que esta interacción tiene un papel esencial a la hora de favorecer la hipercoagulabilidad en el cáncer.

En apartados anteriores ya se ha hecho referencia al aumento de micropartículas (MP) en la circulación expresando factor tisular (un potente procoagulante) que son liberadas por la célula tumoral.

Las células endoteliales, las plaquetas y los monocitos activados por diferentes citoquinas inflamatorias en pacientes oncológicos también liberan MP con expresión de FT, aunque no se ha determinado en que porcentaje exactamente estas células no tumorales contribuyen al incremento de MP circulantes.

Las citoquinas con efecto proinflamatorio implicadas en la fisiopatología del estado hipercoagulable en el paciente oncológico más relevantes son: el factor de necrosis tumoral Alpha (TNF- α) y la interleuquina-1 β (IL-1 β). Ambas son capaces de inducir la expresión de FT y factor Von Willebrand (FvW) en las células endoteliales⁷⁶. Además, son capaces de interferir con reguladores antitrombóticos favoreciendo:

- La degradación de la trombosmodulina que, expresada en la superficie endotelial, es capaz de activar a la proteína C, un potente anticoagulante natural. Al disminuir la activación de la proteína C, se favorece el estado hipercoagulable⁷⁷.
- La supresión de la liberación de óxido nítrico y prostaciclina (que son inhibidores de la adhesión y activación plaquetaria) por parte del endotelio, lo cual favorece la agregación plaquetaria⁷⁸.
- La producción del inhibidor de la fibrinólisis PAI-1, molécula con un potente efecto trombogénico.

Otro mecanismo indirecto que influye en la circulación sanguínea es la expresión en la superficie de células endoteliales y plaquetas de algunas moléculas de adhesión que permiten que la célula tumoral se una a la superficie vascular y perturbe el flujo sanguíneo normal favoreciendo la agregación plaquetaria y el inicio del trombo. La P-selectina es una molécula

de adhesión que se une a células tumorales, y activa la trombosis gracias al reclutamiento de leucocitos en el lecho vascular. Su relación con el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer se ha demostrado en la cohorte de pacientes oncológicos Viena CATS⁷⁹ y algunos investigadores plantean incluir su determinación en modelos de riesgo predictivo de trombosis, a pesar de que su determinación no se realiza en los laboratorios de coagulación de manera rutinaria. El ligando por el cual la P-selectina producida por plaquetas y células endoteliales se une a las células tumorales no está definido, pero sí se ha demostrado en modelos preclínicos que su inhibición reduce la incidencia de trombosis⁸⁰.

Un interesante mecanismo indirecto en la formación del trombo en el paciente oncológico está relacionado con otra célula del torrente sanguíneo, los neutrófilos, cuya función esencial no está directamente relacionada con la hemostasia sino con los mecanismos de defensa frente a agresiones externas. Los neutrófilos son la población leucocitaria más abundante en un trombo venoso en la fase inicial y se ha demostrado que contribuyen a la generación del trombo de dos formas: mediante la activación directa del FXII y de manera indirecta mediante la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*) o NETs.

Las NETs se describieron hace una década y consisten en redes extracelulares de fibras de cromatina y ácido desoxirribonucleico (ADN), histonas y proteínas con efecto antimicrobiano que son liberadas por los neutrófilos como respuesta ante un estímulo inflamatorio o ante la presencia de patógenos. El principal objetivo de estas “trampas” es confinar y destruir microorganismos, aunque también se forman NETs en respuesta a distintos estímulos inflamatorios y en tumores. Estas moléculas de gran tamaño, liberadas en el medio sanguíneo extracelular, además de su acción antimicrobiana, tienen una gran capacidad para interactuar con las plaquetas, los eritrocitos y pueden activar las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, ya que su estructura funcionaría como un “andamio” que estimula la adhesión y agregación plaquetaria, junto con la formación de fibrina. Además, la superficie polianiónica de las NETs activa a los factores de coagulación del sistema de contacto como el FXII, y se ha demostrado que el FT también puede unirse a las NETs.

La formación de NETs intravasculares ante procesos inflamatorios generaría un diálogo cruzado entre los neutrófilos, las plaquetas y el endotelio. A través de un proceso de retroalimentación positiva se promovería la formación de microtrombos y esto podría favorecer la eliminación de patógenos, entre otras acciones.

Diversos estudios han demostrado que la formación de NETs está asociada al desarrollo de enfermedad coronaria arterial y eventos cardíacos adversos y podrían considerarse biomarcadores de predicción de riesgo cardiovascular. En los últimos años diversos trabajos han objetivado la formación de NETs en pacientes con cáncer⁸¹.

En los pacientes oncológicos el aumento de neutrófilos circulantes está asociados a peor pronóstico y evolución en diferentes tipos de cáncer⁸². Esta elevación en los neutrófilos se observa principalmente en melanoma, carcinoma hepatocelular, glioblastomas, cáncer gástrico, colorrectal, esofágico, pulmonar y ovárico, la mayoría de los cuales están asociados con un alto riesgo de ETV.

La primera descripción de la formación de trombosis en cáncer mediada por NETs fue publicada en 2012⁸³. En este trabajo se objetivó que los neutrófilos de modelos murinos portadores de tumor eran más susceptibles a formar NETs que los neutrófilos de modelos murinos sanos, y que además estas NETs estaban asociadas con la formación de trombos en los pulmones. Estudios posteriores en pacientes con microangiopatía trombótica asociada a tumores, mostraron altos niveles plasmáticos de ADN que correlacionaban positivamente con marcadores de NETs, como mieloperoxidasa, así como también altos niveles de un tipo de histona (Histona 3 citrulinada, H3cit) que es un biomarcador de formación de NETs⁸⁴.

Otro estudio en un modelo murino de cáncer de mama demostró que, la presencia de exosomas derivados del tumor, junto con niveles aumentados de factor de crecimiento estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) inducen la formación de NETs y aceleran la formación de trombosis venosa. Estos hallazgos sugieren que habría una cooperación entre los exosomas tumorales y los neutrófilos en el desarrollo de trombosis asociada a cáncer⁸⁵.

La liberación de NETs se ha objetivado in vitro como respuesta a la administración sustancias procoagulantes procedentes de pacientes con cancer de páncreas, un tumor con alta capacidad protrombótica⁸⁶.

Un estudio observacional prospectivo más reciente realizado por el grupo de Viena, objetivó que niveles elevados de H3cit se asociaron con un aumento de incidencia de ETV en pacientes con cáncer y este riesgo se mantuvo durante el seguimiento a dos años de la cohorte, mientras que otros biomarcadores de formación de NETs como el ADN libre circulante y los nucleosomas también se asociaron con mayor riesgo de ETV aunque sólo durante los primeros 3-6 meses desde el diagnóstico⁸⁷.

Además de los factores de riesgo protrombóticos asociados con la presencia de un tumor, el tratamiento quimioterápico podría aumentar el riesgo de ETV. Estudios recientes muestran que pacientes con cáncer de mama tienen niveles aumentados de ADN libre y de complejos trombina-antitrombina a las 24 horas de iniciar tratamiento con doxorubicina y epirubicina. Ambos fármacos inducen liberación del ADN de neutrófilos y este ADN es capaz de inducir la formación de trombina⁸⁸. La liberación de ADN libre del tejido dañado o de las propias células tumorales debido al tratamiento antitumoral, puede representar un mecanismo novedoso por el cual la trombosis se inicia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

Contrariamente a estos resultados, otro grupo demostró en un estudio prospectivo de un solo centro que, si bien las muestras de plasma de los pacientes con cáncer presentaban niveles más altos de nucleosomas, ADN libre y la presencia de NETs en el tejido tumoral del hígado y pulmón comparado con el grupo control, los niveles de NETs no se correlacionaron con los niveles de los complejos trombina-antitrombina o con la prevalencia de ETV⁸⁹.

A pesar de evidencias obtenidas a partir de la investigación básica y de modelos experimentales que sustentan un potencial papel de las NETs como factor de riesgo de ETV en pacientes con cáncer, no existen estudios que demuestren que la determinación de NETs en el plasma de los pacientes sea un biomarcador útil para determinar el riesgo trombótico. Tampoco existen evidencias que demuestren que la administración de una terapia dirigida contra la NETosis sería beneficiosa para disminuir el riesgo trombótico. Este área de investigación requiere aún mayor cantidad de estudios para confirmar esta interesante hipótesis.

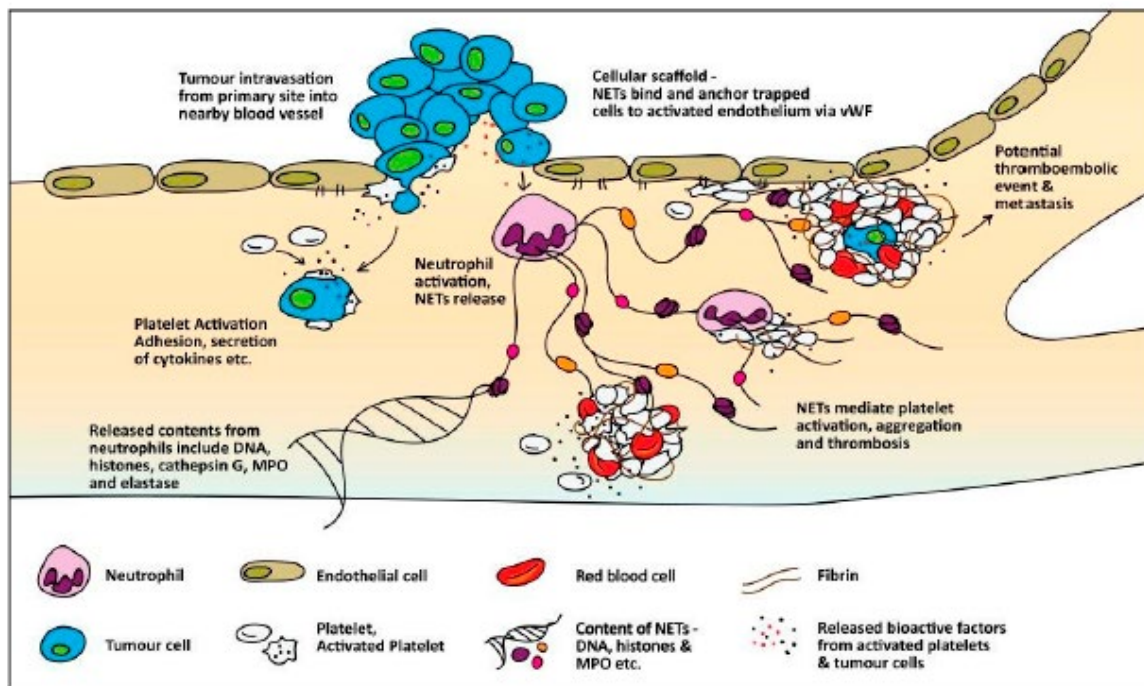
Cabe mencionar, por último, otro mecanismo indirecto que podría estar implicado en la iniciación del proceso trombótico en pacientes oncológicos y que consiste en la activación de la respuesta inflamatoria debido a la liberación de las estructuras moleculares asociadas al daño celular (*damage-associated molecular patterns, DAMPs*).

Las DAMPs son diferentes estructuras moleculares como histonas, proteínas S100, proteínas pertenecientes a HMGB1 (High Mobility Group Box 1) entre otras, que se localizan en el interior celular y que son liberadas en el caso de muerte celular o estrés celular. La liberación de estas estructuras moleculares inicia una respuesta inmune en el sujeto (mediada por receptores de la respuesta inmune natural o innata), cuyo objetivo es proteger al resto de tejidos del daño celular. Sin embargo, la liberación de DAMPs también se ha visto

que puede tener un efecto adverso debido a la activación no controlada de mecanismos que favorecen la inflamación crónica y la respuesta inmune, lo cual aumentaría el riesgo de ETV^{90,91}. Las DAMPs en las que ha sido reconocida una mayor actividad procoagulante son histonas y HMGB1⁹². Estas estructuras moleculares liberadas en el plasma de pacientes oncológicos, han demostrado favorecer la activación y la agregación plaquetaria junto con la producción de NETs.

El papel de las diferentes interacciones entre la célula tumoral y elementos del torrente vascular junto con moléculas involucradas en la inflamación queda representado de manera gráfica en la figura 6.

Figura 6. Mecanismos indirectos asociados a la ETV en cáncer.



Nota: los tumores tienen capacidad invasiva adentrándose en el lecho vascular y diseminando sus células a través del mismo. Las citoquinas segregadas por el tumor pueden tener un efecto inflamatorio con activación plaquetar y cambios en el endotelio vascular. Factores derivados del tumor pueden también estimular a los neutrófilos y favorecer la creación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Las NETs actúan como redes que físicamente atrapan plaquetas y las activan favoreciendo la captura de otras células sanguíneas y contribuyendo a la formación del trombo. Reproducido con permiso de Razak NBA et al. Cancers 2018; 10 (10). Pii: E380 doi: 10.3390/cancers10100380, Copyright MDPI.

1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ETV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La presentación clínica de la ETV en el paciente oncológico tiene algunas características especiales con respecto a la trombosis en la población general⁶¹. La mayor parte de los episodios de trombosis en el paciente oncológico consisten en trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, embolismo pulmonar y trombosis en territorios menos habituales como trombosis viscerales o en el territorio esplácnico. También son frecuentes los eventos de trombosis venosas en miembros superiores en relación con la presencia de catéteres o con la aparición de masas supradiafragmáticas que comprometen el retorno venoso.

Datos obtenidos de los 424 pacientes oncológicos de un total de 2119 pacientes incluidos en el registro multicéntrico italiano MASTER⁹³ demostraron que la incidencia de trombosis en territorios proximales como en el territorio ilio-cava y trombosis bilaterales en miembros inferiores fue mayor de manera estadísticamente significativa en pacientes oncológicos comparados con controles (22,6% versus 14% $p < 0,001$ y 8,5% versus 4,6% $p < 0,01$ respectivamente). La aparición de trombosis en miembros superiores fue también el doble comparada con pacientes no oncológicos (9,9% versus 4,8% $p < 0,001$ y), y esta diferencia se relacionó sobretodo con la presencia de catéter venoso central permanente en esta localización.

Se ha demostrado también una relación de frecuencia entre episodios de trombosis venosa de localización atípica (síndrome de Budd-Chiari o trombosis de las venas suprahepáticas, trombosis de la vena portal extrahepática y trombosis mesentérica) y la presencia de un tumor maligno o una entidad de malignidad intermedia, como un síndrome mieloproliferativo⁹⁴.

Además de la localización, la ETV en el paciente con cáncer también presenta algunas peculiaridades como la tendencia a la recurrencia a pesar de instaurar un adecuado tratamiento anticoagulante y una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a este tratamiento. Una revisión más detallada de estos dos aspectos se presenta a continuación.

1.2.1. Recurrencia de la ETV en el paciente oncológico

El riesgo de recurrencia de la trombosis en la población general es elevado, con una incidencia acumulada a 5-10 años que oscila entre el 25-30%⁹⁵.

Diversos estudios han confirmado que los pacientes oncológicos presentan un riesgo aumentado de recurrencia de ETV comparados con pacientes no oncológicos. En un estudio prospectivo en el que 355 pacientes con un primer episodio de ETV fueron seguidos durante 8 años, el riesgo de recurrencia de trombosis en aquellos que presentaron una neoplasia fue casi el doble (HR 1,7; IC 95% 1,3-2,3) comparados con los pacientes sin tumor⁹⁶.

Los mismos autores publicaron otro trabajo (cohorte prospectiva de 842 pacientes con ETV, de los que 181 eran oncológicos) en el que la incidencia acumulada de ETV recurrente a doce meses en los pacientes con cáncer a pesar de haber recibido tratamiento anticoagulante fue del 21% frente al 7% en aquellos paciente sin tumor que fueron también tratados para el episodio de ETV (HR 3,2; IC 95% 1,9-5,4)²¹.

Un estudio que evaluó datos de pacientes procedentes de la cohorte de Olmsted (Minnesota, EEUU)⁹⁷ estableció que la presencia de neoplasia activa podría ser el mayor predictor de recurrencia de trombosis, con una incidencia acumulada a diez años del 52% (más de la mitad de los pacientes tendrían recurrencia de un episodio de ETV cuando se diagnostica una neoplasia).

La recurrencia de ETV en el paciente con cáncer podría estar relacionada con la existencia de enfermedad oncológica activa a pesar del tratamiento antineoplásico y la extensión del tumor (presencia de metástasis). Otros factores que podrían contribuir serían la baja adherencia al tratamiento anticoagulante de estos pacientes y la suspensión temporal del mismo debido a trombocitopenia y/o sangrados o a procedimientos invasivos (cirugías, biopsias guiadas por imagen, etc).

Esta alta icidencia de recurrencia apoyaría el planteamiento de realizar una trombopprofilaxis secundaria en pacientes que ya presentaron un evento ETV, completaron el tratamiento anticoagulante y presentan algún factor de riesgo que se mantiene en el tiempo. Sin embargo la duración e intensidad de la trombopprofilaxis secundaria (también denominada tratamiento extendido) no está definida y es objeto de debate en el momento

actual, por lo que la identificación de pacientes con alto riesgo de recurrencia se plantea como una necesidad.

A partir de los datos obtenidos en una cohorte retrospectiva de 543 pacientes oncológicos que recibieron tratamiento para un episodio de ETV en Ottawa (Canadá), el grupo de la doctora Martha Louzada⁹⁸ desarrolló un modelo de riesgo predictivo de recurrencia de ETV en el paciente oncológico en los seis primeros meses tras el episodio inicial de trombosis en el que se incluyeron las siguientes variables: sexo, tipo de tumor, estadio y episodio previos de ETV. A cada una de estas variables se les asignaba una puntuación según la tabla 4.

Tabla 4. Modelo de riesgo de Ottawa para ETV recurrente en pacientes con trombosis y cáncer (adaptado de Louzada et al. *Circulation* 2012; 126 (4):448-454).

Variable	Puntuación
Sexo femenino	1
Cáncer de pulmón	1
Cáncer de mama	-1
Estadio tumoral localizado (TNM 1)	-2
Hª previa de ETV	1

En base a esta puntuación se establecieron inicialmente dos categorías de riesgo: bajo riesgo para los pacientes con ≤ 0 puntos y alto riesgo para los que tenían ≥ 1 punto. La tasa de recurrencia precoz del evento trombótico fue de un 4,5% para los pacientes de bajo riesgo y 19% para los de alto riesgo (tabla 5). Este modelo tuvo una sensibilidad del 100%, un valor predictivo negativo (VPN) del 98% y una razón de verosimilitud negativa (Likelihood ratio, LHR-) de 0,15 por lo que se consideró un buen modelo de riesgo.

Tabla 5. Probabilidad de recurrencia de ETV según Modelo de riesgo de Ottawa (adaptado de Louzada et al. *Circulation* 2012; 126 (4):448-454).

Riesgo de recurrencia	Puntuación	Tasa de Recurrencia
Bajo (≤ 0 puntos)	-3 a 0	4,5%
Alto (≥ 1 puntos)	1 a 3	19%

En este mismo artículo se publicaron los resultados del modelo aplicado a una cohorte de validación externa que incluyó 819 pacientes procedentes de dos grandes ensayos clínicos aleatorizados en los que los pacientes podían recibir tratamiento del episodio de ETV con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o con fármacos anti-vitamina K (AVK). El modelo de riesgo que se aplicó en esta cohorte de validación sufrió de ciertas modificaciones con respecto al modelo inicial. La variable del estadio tumoral incluyó estadios TNM 1 y 2 como variable única asignando una puntuación de -1. También, a diferencia del modelo de riesgo inicial, se establecieron tres categorías de riesgo: bajo riesgo si -1 punto, riesgo intermedio para pacientes con 0 puntos y aquellos con ≥ 1 punto, formaban el grupo de alto riesgo.

La tasa de recurrencia reportada para cada uno de los grupos fue de 5,1%, 9,9%, y 15,8% para riesgo bajo, medio y alto respectivamente. En esta cohorte de validación externa y mediante un análisis de regresión realizado con el modelo de Cox, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en riesgo de recurrencia dependiendo de si los pacientes fueron tratados con HBPM o AVK.

Los autores explican en el artículo las limitaciones de su modelo predictivo, y son conscientes de que no utilizaron biomarcadores como el D-dímero, la cifra elevada de plaquetas o la leucocitosis, que sí se utilizan para predecir el riesgo de ETV inicial en los principales modelos de riesgo que posteriormente revisaremos. En el caso del D-dímero la principal razón para no emplearlo fue la falta de datos de este parámetro en los pacientes evaluados. Sin embargo con respecto a la trombocitosis y a la leucocitosis, los autores argumentaron que durante la evolución del paciente estos parámetros son el resultado de los propios tratamientos antitumorales y podrían actuar como factores de confusión.

Un grupo holandés⁹⁹ realizó una validación externa de esta escala de recurrencia de trombosis en una muestra de 419 pacientes consecutivos con cáncer y ETV, obteniendo resultados similares con la triple estratificación que se usó en el modelo de Ottawa modificado: riesgo de recurrencia en el grupo de bajo riesgo de 2,4%, en el intermedio 8,8% y en el alto 15,9%.

No obstante, la escala de Ottawa no se ha podido validar en otra cohorte asiática¹⁰⁰ con 546 pacientes en la que se utilizó la estratificación del modelo inicial en dos categorías de riesgo. Diversos factores podrían explicar esta falta de capacidad discriminadora del riesgo de recurrencia observada en la cohorte coreana.

Por un lado, ya hemos comentado en la introducción que el riesgo de trombosis y la incidencia de neoplasias es diferente en la población asiática. Por otro lado, algunas diferencias básicas en el diseño del estudio, como la distinta duración del periodo de seguimiento o la definición empleada de trombosis recurrente, podrían explicar la falta de resultados con respecto a lo observado en otras cohortes. Sin embargo, tampoco el grupo de Cleveland liderado por el Dr. Khorana obtuvo una buena capacidad predictiva del modelo cuando lo evaluó en una cohorte con 900 pacientes oncológicos en la que la incidencia de recurrencia era del 8,4% (n=76)¹⁰¹. En esta cohorte, tan sólo 59 pacientes (6,6%) fueron clasificados según Ottawa como de bajo riesgo, 341 pacientes (37,9%) fueron catalogados como riesgo intermedio y 500 (55,6%) como de alto riesgo. Los autores identificaron una pobre capacidad predictiva del modelo de Ottawa a la hora de identificar el riesgo de recurrencia, con tasas de recurrencia del 3,4%, 9,7% y 8,2% para el bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (RR para bajo versus intermedio y alto riesgo de 0,39; IC 95% 0,097 - 1,53; P = 0,22).

Estas limitaciones al modelo de recurrencia de Ottawa apoyan la necesidad de establecer modelos predictivos de recurrencia más individualizados, que exploren el valor de nuevas variables como la genómica con el fin de establecer estrategias terapéuticas personalizadas.

1.2.2. Riesgo de sangrado en el paciente oncológico que presenta un episodio de ETV

Otra de las características clínicas diferenciadoras que presentan los pacientes oncológicos que reciben tratamiento anticoagulante por ETV es la mayor aparición de sangrado. El sangrado secundario al tratamiento anticoagulante representa una importante causa de mortalidad, estimada en torno al 10% en el caso de tumores sólidos y probablemente aún mayor en neoplasias hematológicas.

Las manifestaciones clínicas de sangrado en la población oncológica son bastante heterogéneas y varían desde episodios catastróficos de sangrado mayor hasta pequeños microsangrados no evidentes de manera inmediata.

Hay diferentes factores que podrían explicar el aumento del riesgo hemorrágico. Algunos de ellos se enumeran a continuación: edad del paciente, índice de masa corporal (IMC) elevado, coexistencia de otras enfermedades, el tipo de tumor, el estadio clínico, la presencia de trombopenia, la disminución en la síntesis de factores de coagulación por el hígado debido a disfunción hepática en el caso de metástasis o colestasis, erosión en la pared vascular en aquellos tumores infiltrantes (especialmente en los tumores del tracto digestivo) y la existencia en muchos casos de una coagulación intravascular diseminada (CID) crónica que produce un consumo de factores.

Teniendo en cuenta todos estos factores, resulta difícil estimar si el riesgo incrementado de sangrado en el paciente oncológico estaría en relación con el tratamiento anticoagulante o es debido a las propias características del paciente.

Un estudio utilizando datos basados en datos de la vida real (RWD) evaluó la incidencia de sangrado a seis meses desde el inicio del tratamiento en una población general de pacientes que recibían anticoagulantes como tratamiento de un episodio de ETV y que además presentaban factores de riesgo de sangrado¹⁰². Se establecieron varias cohortes comparando pacientes oncológicos y no-oncológicos.

Los factores de riesgo de sangrado analizados fueron el tipo de tumor, presencia o no de enfermedad metastásica, obesidad, insuficiencia renal crónica grado 3 o superior y recuento plaquetario. La cohorte de pacientes oncológicos en tratamiento anticoagulante durante los seis meses siguientes al diagnóstico de la ETV fue de 435.140 pacientes. El análisis de los resultados demostró un aumento del riesgo de sangrado en los pacientes

oncológicos independientemente del tipo anticoagulante que se utilizó como tratamiento (incluyendo AVKs, anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) y HBPM). También se objetivó mayor riesgo de sangrado para aquellos pacientes diagnosticados de tumor del tracto digestivo. Otros factores asociados a un mayor riesgo de sangrado en los pacientes oncológicos fueron la presencia de enfermedad metastática, estadio clínico \geq III, enfermedad renal crónica y trombocitopenia.

1.2.3. Trombosis incidental

El aumento de la precisión en las técnicas de imagen empleadas para el estudio de los pacientes oncológicos ha puesto de manifiesto la verdadera incidencia de los episodios de trombosis incidental en esta población. Más de la mitad de los episodios de ETV diagnosticados en el paciente oncológico se pueden considerar hallazgos incidentales como consecuencia de realización de pruebas de imagen en el estudio inicial de extensión o de la evaluación de la respuesta tumoral¹⁰³.

En un estudio observacional prospectivo en 340 pacientes realizado por la doctora Font en el Hospital Clinic de Barcelona¹⁰⁴ la presentación clínica más frecuente de trombosis incidental en el paciente oncológico fue la embolia pulmonar (60%) seguido por trombosis proximales en grandes vasos: trombosis de la vena cava inferior (17%) y trombosis de la vena iliaca (10%).

En el caso de muchos de los episodios de EP, la definición de trombosis incidental como episodio asintomático es controvertida, puesto que una evaluación cuidadosa de síntomas inespecíficos que presente el paciente como fatiga o sensación de falta de aire, que podrían ser atribuidos a la neoplasia en curso, quizás son los verdaderos síntomas del episodio de trombosis considerado como incidental.

El abordaje de la trombosis incidental en el paciente oncológico sigue la misma pauta de tratamiento que el de los episodios sintomáticos¹⁰⁵. Algunas dudas, sin embargo surgen en cuanto al tratamiento de fenómenos como el EP subsegmentario, puesto que algunos autores plantean que la evolución de estos pacientes sería similar a la de aquellos que no presentan ninguna alteración trombotica. Argumentos en contra de iniciar un tratamiento anticoagulante para estos episodios se basan en el posible riesgo de sangrado que en algunas series se ha estimado como de un 5% mayor¹⁰⁶.

Por otro lado, argumentos a favor de iniciar tratamiento anticoagulante para el EP subsegmentario se basan en datos como los presentados en un estudio observacional y prospectivo más reciente¹⁰⁷, realizado por grupos de investigadores europeos y norteamericanos (entre los que se encuentra el grupo de trombosis y cáncer la SEOM liderado por el Dr. Muñoz, co-director de esta tesis), que hizo un seguimiento a largo plazo de la evolución de 695 pacientes oncológicos con embolia de pulmón incidental. En este estudio se demostró que el riesgo de recurrencia en pacientes con embolismo pulmonar subsegmentario era similar al que presentaban los pacientes con localización de la EP más proximal. El 97% de los pacientes incluidos recibieron algún tipo de tratamiento anticoagulante (con diversidad de dosis) y el riesgo de sangrado mayor fue del 5,7% similar al reportado en otras series de pacientes con ETV sintomática.

1.2.4. Trombosis venosa como primera manifestación de neoplasia oculta

Ya hemos mencionado que una de las características de la ETV en el paciente con cáncer es que la propia trombosis puede ser el primer signo de la neoplasia y preceder la detección clínica del cáncer durante meses o incluso años⁷

Aquellos pacientes con diagnóstico de trombosis venosa idiopática presentarían un aumento de entre cuatro a siete veces en el riesgo de ser diagnosticados de cáncer en el primer año tras el diagnóstico comparados con aquellos pacientes que presentaron un episodio de ETV secundario. Este riesgo es aún mayor en aquellos pacientes con trombosis recurrente o bilateral. La realización o no de un estudio diagnóstico extendido para la búsqueda de neoplasia oculta en el paciente con ETV idiopática es una decisión controvertida sujeta a debate en el momento actual¹⁰⁸.

Los resultados de un metaanálisis¹⁰⁹ que evaluó los resultados de cuatro estudios con 1644 pacientes en total, no mostraron evidencia suficiente en la reducción de mortalidad asociada a tumor o morbimortalidad asociada a la trombosis, en aquellos pacientes en los que, ante una ETV idiopática, se realizó un estudio diagnóstico ampliado que incluía pruebas de imagen para identificar neoplasia oculta versus aquellos en los que se realizaron tan sólo pruebas diagnósticas orientadas según criterio de cada médico. Sin embargo en uno de los estudios incluidos con 201 participantes, sí que se demostró de manera significativa que en aquellos pacientes que se sometieron a una serie de pruebas

diagnósticas extensas a la hora de identificar neoplasia oculta, el diagnóstico de tumor se hizo en estadíos mas iniciales con respecto al grupo control. También se demostró que el diagnóstico de malignidad se hizo de manera más precoz (con media de 1 mes versus 11,6 meses). Diferentes sesgos evidenciados en estos estudios (poca incidencia de eventos, falta de medición de complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante o a los procedimientos diagnósticos, falta de datos cualitativos acerca de la calidad de vida de los pacientes) hacen que las conclusiones obtenidas presenten insuficiente evidencia para ser tomadas como práctica normalizada y se requieran futuros estudios, controlados y aleatorizados.

1.3. CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON TROMBOSIS Y CÁNCER

El diagnóstico de ETV en el seno de una enfermedad tan importante como el cáncer tiene un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes. El paciente oncológico se ha enfrentado inicialmente al diagnóstico de una enfermedad severa, con pronóstico adverso en muchos casos, que va a limitar sus actividades diarias y que lleva consigo un tratamiento prolongado que la mayor parte de las veces debe administrarse en un entorno hospitalario.

Si a esta circunstancia se le añade el diagnóstico de un episodio de ETV, que en la mayoría de los casos presenta importantes síntomas, es lógico entender que va a tener mayor carga emocional y estrés asociado a esta situación.

El paciente va a tener que añadir tratamiento anticoagulante a su terapia antitumoral habitual y además puede ver retrasado o modificado el planteamiento terapéutico de su enfermedad oncológica con las incertidumbres que eso conlleva con respecto a la evolución de la misma.

Pocos estudios han evaluado la calidad de vida en pacientes con trombosis y cáncer que reciben tratamiento anticoagulante.

En un estudio realizado por Noble et al.¹¹⁰ en el que los pacientes fueron preguntados acerca de cuales eran los factores más importantes a tener en cuenta para realizar el

tratamiento anticoagulante para el episodio de trombosis en el seno de su enfermedad tumoral, los pacientes valoraron en orden decreciente: 1. Que el tratamiento anticoagulante no interfiriera con el tratamiento antitumoral (39%) 2. Que el tratamiento impidiera la recurrencia de la trombosis (24%) 3. Que fuera seguro y eficaz, con poco riesgo de sangrado (19%); 4. Que fuera de administración oral frente a administración subcutánea (13%).

El estudio TROPIQUE¹¹¹ incluyó a 409 pacientes oncológicos con ETV y una media de duración de tratamiento anticoagulante con HBPM de 6,27 meses, siendo el 98% de los pacientes tratados durante al menos tres meses o más. Las expectativas de los pacientes con respecto al tratamiento anticoagulante fueron que el tratamiento les sirviera para prevenir la retrombosis, que les aliviara los síntomas causados por el trombo y que fuera fácil de usar. En general, los pacientes se mostraron satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento si se realizaban medidas de monitorización de la eficacia y si se demostraba experiencia y manejo de los efectos adversos asociados.

El estudio QUAVITEC¹¹² evaluó en una cohorte longitudinal, prospectiva y multicéntrica en la que incluyeron de manera consecutiva 400 pacientes con ETV y cáncer, la calidad de vida de los pacientes que recibían tratamiento con HBPM empleando 3 diferentes cuestionarios a su vez en diferentes momentos del tratamiento, antes de iniciarlo, a los tres meses y a los seis meses. Los autores concluyeron que a pesar de que en un 18,9% de los pacientes el tratamiento anticoagulante tuvo algún efecto secundario, la administración de dicho tratamiento no dificultó en gran manera la calidad de vida de los pacientes que continuaron con el mismo tratamiento hasta 6 meses después de iniciarlo, y que en general mostraron una mejora del estado de salud.

Teniendo en cuenta la importancia del abordaje terapéutico de la ETV en el paciente oncológico para mejorar la morbimortalidad asociada al episodio trombótico, este estudio pone de manifiesto la necesidad de prevenir, diagnosticar y tratar la ETV para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1.4. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Mientras que la asociación entre ETV y cáncer está bien establecida y los mecanismos fisiopatológicos que hacen que el cáncer favorezca un estado hipercoagulable han sido ampliamente estudiados, la relación entre la enfermedad tromboembólica arterial (ETEA) y neoplasia ha sido menos evidenciada.

Hay datos que señalan al cáncer como un inductor de la enfermedad aterotrombótica arterial.

Un estudio¹¹³ que revisaba datos del SEER-Medicare demostró una incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular de 4,7% en los seis meses posteriores al diagnóstico de un tumor, dato que fue significativamente mayor (el doble) de la incidencia de eventos similares reportados para población no oncológica de las mismas características. Esta incidencia fue aún mayor en el primer mes tras el diagnóstico, siendo el cáncer de pulmón, gástrico, páncreas y colorrectal los tumores en los que se diagnosticaron eventos con más frecuencia. Estos autores también señalaron que el riesgo de ETEA estuvo relacionado con el estadio tumoral (tumores en estadio avanzado) y tuvo un impacto en la supervivencia.

De manera similar a lo que acontece en la ETV asociada al cáncer, diferentes mecanismos etiopatogénicos se han visto relacionados con un mayor riesgo de ETEA en pacientes con cáncer. La tabla 6 proporciona un resumen de los más significativos, teniendo un especial interés aquellos relacionados con invasión vascular por el tumor o los derivados de la cirugía tumoral, incluso los relacionados con una suspensión/descuido de terapias habituales preventivas.

Tabla 6. Mecanismos responsables de la Trombosis Arterial (E TEA) en el paciente oncológico

Relacionados con la neoplasia (previo al diagnóstico)	Endocarditis trombótica no bacteriana
	Síndrome antifosfolípido secundario
	Embolización tumoral (invasión vascular)
	Activación de la coagulación: <ul style="list-style-type: none"> - Expresión de FT por las células tumorales - Liberación de CP y activación de factor Xa de la coagulación - Liberación de moléculas de adhesión endotelial como VCAM-1, ICAM-1 - Inhibición de la fibrinólisis (liberación de PAI-1, anexina II) - Liberación de mediadores de inflamación como FNT-α, IL-1, VEGF
Relacionados con el tratamiento (post-diagnóstico)	Tratamiento quimioterápico: <ul style="list-style-type: none"> - Platinos - Inmunomoduladores - Anti-VEGF - TKi - Taxanos - Inmunoterapia
	Cirugía de resección tumoral con ligamiento arterial
	Cardiotoxicidad asociada a quimioterapia (antraciclinas)
	Necesidad de interrupción de anticoagulación por un procedimiento invasivo

Un reciente estudio epidemiológico realizado por otro grupo de investigadores en Cleveland (Ohio, EEUU)¹¹⁴ ha demostrado una asociación temporal entre la ocurrencia del evento y el diagnóstico de cáncer. A partir de un análisis mediante herramientas de inteligencia artificial de datos incluidos en registros electrónicos de más de 2 millones de pacientes, encontraron una incidencia del 2,4% de eventos agudos isquémicos arteriales. Los autores limitaron el análisis de los eventos a los dos años anteriores y posteriores al diagnóstico de neoplasia y encontraron una elevada incidencia de ETEA en los 30 días anteriores al diagnóstico oncológico, en los 30 días posteriores y hasta en los 8 meses posteriores antes de volver a unos niveles de detección basales. Los tipos de tumor que mayor incidencia de ETEA tuvieron fueron el tumor cerebral, colorrectal, páncreas y cáncer de pulmón. La incidencia en los 30 días anteriores al diagnóstico de neoplasia llegó a ser de hasta 13.9 % (IC 95% 13,6 – 14,2) bastante similar a los datos reportados de ETV.

Este estudio pone de manifiesto otra interesante incógnita y es si la aparición inesperada de evento trombotico arterial en un paciente sin claros factores de riesgo podría ser una manifestación de neoplasia oculta similar a lo que ocurre en la ETV. Otro estudio de Navi et al.¹¹⁵ puso de manifiesto que, en fechas cercanas al diagnóstico de neoplasia, la incidencia de ETEA se disparaba llegando a ser en los 30 días anteriores hasta de seis veces mayor.

De manera similar y con los datos de la cohorte noruega de Tromsø, Rinde et al.¹¹⁶ revisaron datos de casi 30.000 sujetos perteneciente a la cohorte a lo largo del tiempo para valorar una posible asociación entre aparición de infarto de miocardio incidental y neoplasia y encontraron que el riesgo de padecer una neoplasia en los seis meses siguientes fue 46% mayor en aquellos sujetos que habían tenido un infarto de miocardio incidental. Cuando los pacientes presentan otros factores de riesgo cardiovascular como ser fumador, este riesgo de neoplasia se incrementaba.

El tratamiento del episodio agudo de ETEA requiere una pronta acción para asegurar la reperusión del órgano infartado. Una vez acometido el tratamiento, la prevención secundaria estaría más claramente indicada en sujetos con otras comorbilidades como prótesis valvulares, fibrilación auricular, etc. Sin embargo, en aquellos pacientes oncológicos sin ninguna de estas condiciones, el hecho de mantener una terapia anticoagulante o antiagregante a largo plazo puede ser controvertida por el riesgo de sangrado. Parece pues necesario también establecer estrategias de identificación de pacientes oncológicos con alto riesgo de presentar eventos tromboticos arteriales para poder seleccionar mejor aquellos a los que administrar profilaxis primaria y secundaria.

El grupo de Viena publicó un estudio en el que evaluó diferentes biomarcadores y su relación con el riesgo de ETEA en una cohorte de 1883 pacientes oncológicos¹¹⁷. Al inicio del seguimiento se midieron parámetros del hemograma, colesterol total, D-dímero y niveles de P-selectina soluble. Tras un seguimiento de dos años y ajustando el cálculo a otras variables como edad, sexo y hábito tabáquico, los biomarcadores relacionados con mayor riesgo de ETEA en esta población oncológica fueron la presencia de recuento elevado de neutrófilos y de P-selectina soluble. Aunque los autores concluyen que no es fácil establecer conclusiones claras debido al escaso número de eventos (incidencia de ETEA de 2,5%), sí que reconocen que la identificación de otros factores de riesgo y la generación de modelos predictivos se hace tan necesaria en esta entidad como en la ETV asociada al cáncer.

1.5. MANEJO TERAPEÚTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

La realización de un adecuado diagnóstico y el inicio precoz del tratamiento anticoagulante en los pacientes oncológicos con ETV es una prioridad a la hora de reducir el posible impacto futuro de esta eventualidad en la calidad de vida del enfermo y en los recursos sanitarios que utiliza.

El objetivo del tratamiento anticoagulante ante un episodio de ETV en el paciente oncológico es producir la mejora en los síntomas, evitar la progresión del trombo, prevenir la embolia de pulmón en el caso de diagnóstico de TVP de miembros inferiores, reducir el riesgo de recurrencia y disminuir el riesgo de secuelas como el síndrome posttrombótico y la hipertensión pulmonar.

1.5.1. Tratamiento inicial del episodio de ETV en el paciente oncológico (3-6 meses)

Las diferentes guías internacionales y la guía nacional de la SEOM¹¹⁸ (Sociedad Española de Oncología Médica) recientemente actualizada, recomiendan el uso de HBPM con dosis ajustadas al peso del paciente como fármaco de elección en los pacientes con trombosis y cáncer durante al menos seis meses desde el diagnóstico.

Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) pueden utilizarse también en el manejo inicial terapéutico de la ETV. El papel de los ACODs se discutirá posteriormente a la luz de los nuevos resultados recientemente publicados y quedaría reservado para pacientes con bajo riesgo de sangrado (evitando pacientes con tumores del tracto digestivo y génito-urinario) y en los que no se esperan interacciones farmacológicas del ACOD con otros fármacos administrados de manera concomitante.

La heparina no fraccionada y el fondaparinux (pentasacárido derivado de la heparina que bloquea de manera selectiva el factor X activado (Xa) y que tiene administración subcutánea) pueden considerarse como alternativas terapéuticas, aunque hay menos evidencias acerca de su uso.

El beneficio de la HBPM como tratamiento de la ETV en el paciente oncológico se puso de manifestó a partir de los datos obtenidos en cinco ensayos clínicos aleatorizados siendo dos los que destacaron por el mayor número de pacientes y se resumen a continuación.

El estudio CLOT¹¹⁹ que incluyó a 676 pacientes, demostró una reducción del 52% en el riesgo acumulado de presentar recurrencia de la ETV en pacientes con trombosis y cáncer a los seis meses a favor del tratamiento con HBPM comparado con fármacos AVK ($p=0,002$). En este estudio, los pacientes recibieron dalteparina (HBPM) a dosis terapéuticas durante el primer mes seguido de una reducción de dosis del 75-80% durante los 5 meses siguientes. Además de los resultados favorables obtenidos con el tratamiento con HBPM, no se encontraron diferencias en la incidencia de sangrado o muertes entre ambos grupos.

El mismo grupo llevó a cabo un estudio mayor (900 pacientes) con una diferente HBPM en el estudio CATCH¹²⁰, que también aleatorizó pacientes en dos grupos; un grupo recibió dosis terapéuticas de tinzaparina y el otro recibió tratamiento con AVK durante seis meses. El estudio demostró un 35% de reducción en el riesgo acumulado de recurrencias a favor de los pacientes que recibieron tinzaparina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,07$). De manera similar a lo que se objetivó en el estudio CLOT, no hubo diferencia en cuanto a sangrados mayores o muertes en ambos grupos, aunque se objetivó menor incidencia de sangrado mayor no clínicamente relevante a favor de los pacientes que recibieron tinzaparina. Aunque la administración de tinzaparina no redujo el riesgo de recurrencia de manera significativa comparado con AVK, el perfil favorable en toxicidad observado apoya el uso de HBPM en primera línea y esta aproximación terapéutica es la que se adoptó en las guías. Las tablas 7 y 8 resumen las principales características y resultados de ambos estudios.

Tabla 7. Tratamiento con HBPM en pacientes con ETV y cáncer: principales características de los ensayos CLOT y CATCH (adaptado de Lee et al. New England Journal of Medicine 2003; 349 (2): 146-153 y JAMA 2015; 314 (7): 677-686).

Estudio año	n	Evento ETV*	Tratamiento permitido previo	Tratamiento durante el estudio	Duración
CLOT 2003	676	TVP y/o TEP sintomáticos	HBPM en las 48 h previas	Dalteparina (n=338) vs Dalteparina + warfarina/acenocumarol (n=338)	6 meses
CATCH 2015	900	TVP y/o TEP sintomáticos	Cualquier anticoagulante en las 72 h previas	Tinzaparina (n=449) vs Tinzaparina + warfarina (n=451)	6 meses

*se excluyó trombosis asociada a catéter.

Tabla 8. Tratamiento con HBPM en pacientes con ETV y cáncer: resultados de los ensayos CLOT y CATCH (adaptado de Lee et al. New England Journal of Medicine 2003; 349 (2): 146-153 y JAMA 2015; 314 (7): 677-686).

Estudio año	Brazo	Incidencia ETV recurrente	Incidencia de Sangrado mayor
CLOT 2003	HBPM	9% (27/336)	6% (19/338)
	AVK	17% (53/336)	4% (12/335)
HR y Significación estadística		HR 0,4; IC 95% 0,3-0,7 p=0,002	No cálculo de HR p=0,27
CATCH 2015	HBPM	7,2% (31/449)	2,7% (12/449)
	AVK	10,5% (45/451)	2,4% (11/451)
HR y Significación estadística		HR 0,6; IC 95% 0,4-1,0 p=0,07	HR 0,8; IC 95% 0,4-1,9 p=0,77

La comparación entre HBPM y fármacos AVK para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer fue evaluada en un metaanálisis que revisó 9 ensayos clínicos y 2310 pacientes. En esta revisión se demostró de manera significativa una reducción en recurrencia (RR: 0.52; IC95%: 0.36-0.74) a favor de HBPM frente a fármacos AVK¹²¹, por lo que HBPM se recomienda como fármaco de elección para el manejo de estos pacientes.

1.5.2. Tratamiento a largo plazo de la ETV en el paciente oncológico

La duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes oncológicos es un tema sujeto a debate. En general las guías recomiendan mantener el tratamiento mientras la neoplasia permanezca activa o bien persistan en el paciente factores de riesgo de recurrencia como inmovilidad o tratamiento quimioterápico activo, aunque ninguna de estas recomendaciones se basa en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado.

Dos estudios prospectivos con un único brazo evaluaron el perfil de seguridad de diferentes HBPMs en el tratamiento prolongado (más allá de 6 meses) en pacientes con trombosis y cáncer.

El estudio DALTECAN¹²² evaluó el perfil de seguridad y tasa de recurrencias de ETV en pacientes con trombosis y cáncer que recibieron dalteparina durante 12 meses. De 334 pacientes incluidos inicialmente, sólo 109 cumplieron los 12 meses de tratamiento. La incidencia de sangrado mayor en el primer mes fue de 3,6%, y luego decreció a 1,1% y 0,6% en los meses 2-6 y 7-12 respectivamente. De igual manera, la tasa de recurrencia fue superior en el primer mes con un valor de 5,7% y después se mantuvo en 3,4% y 4,1% en los tramos posteriores.

El estudio TiCAT¹²³ realizado por el grupo español del Doctor Jara-Palomares, estudió de manera prospectiva la incidencia de sangrado clínicamente relevante (tanto mayor como menor) y recurrencia ETV en 247 pacientes oncológicos en diferentes centros españoles que recibieron tinzaparina. No se objetivó una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre los primeros 6 meses y los seis meses posteriores, con 0,9% y 0,6% respectivamente ($p=0,5$). La tasa de recurrencias si mostró una tendencia decreciente a partir del sexto mes, con recurrencia de 1,1% comparada con 4,5% durante los seis primeros meses.

Ambos estudios son muy relevantes ya que demuestran que el tratamiento prolongado con HBPM en pacientes oncológicos no se acompaña de un aumento significativo en la incidencia de sangrado en esta población, especialmente propensa a ello.

Una cuestión pendiente en el contexto del tratamiento prolongado de pacientes con neoplasia activa que han presentado un episodio de ETV sería qué dosis de HBPM se debería utilizar y si hay algún modelo predictivo que permita seleccionar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento mantenido frente a la posibilidad de discontinuar el tratamiento a los seis meses.

Un metaanálisis¹²⁴ que evaluó el tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con ETV y que recogió resultados en 1.292 pacientes con trombosis y cáncer concluyó que pacientes recibiendo dosis plenas de HBPM e intermedias presentaron menor tasa de recurrencias; además esta administración de dosis plenas no se acompañó de mayor incidencia de sangrado comparado con dosis intermedias o profilácticas (5,1% versus 6,3% o 8,1%, respectivamente).

Con respecto a los modelos predictivos de recurrencia, algunos autores han propuesto el uso de biomarcadores como D-dímero¹²⁵ o FT asociado a micropartículas¹²⁶ como posibles indicadores de recurrencia sin poder establecer recomendaciones concretas.

Más recientemente, el grupo español del Dr. Jara-Palomares publicó un estudio prospectivo¹²⁷ en el que estudiaban los niveles de D-dímero y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en pacientes que suspendían el tratamiento anticoagulante tras tres meses para ver si en base a estos biomarcadores se podía establecer riesgo de recurrencia. Se obtenían las muestras cuando el paciente suspendía el tratamiento y 21 días después y se realizaba un seguimiento de 6 meses para registrar la aparición de recurrencia. Los resultados se analizaron en 114 de los 325 pacientes, de los cuales el 40% presentaba estadio tumoral avanzado en el momento del diagnóstico de ETV. Se identificó ETV recurrente en 10 pacientes (8,8%; IC 95% 4,3-15,5%). La recurrencia se asoció de manera significativa a niveles elevados de D-dímero y hs-CRP a día 21. Se establecieron además valores de corte en ambos biomarcadores D-dímero 600 ng/mL y hs-CRP 4,5 mg/L para realizar el análisis de la capacidad predictiva del modelo utilizando el área bajo la curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Con estos puntos de corte el modelo fue capaz de predecir el 100% de las recurrencias. De hecho, la tasa de recurrencias global de 8,8% descendió notablemente en aquellos pacientes que presentaron niveles inferiores de D-dímero y hs-CRP siendo de 1.6% (IC 95%:0.04-8.7) y 1.5% (IC 95%: 0.03-8.2) respectivamente.

El grupo de Khorana de Cleveland evaluó también el papel de biomarcadores para la predicción de recurrencias analizando los niveles de factor tisular (FT), D-dímero, P-selectina soluble, factor VIII y proteína C reactiva en un subanálisis realizado en la población de pacientes que participaron en el estudio CATCH¹²⁰. De entre todos los biomarcadores, el único que demostró cierta capacidad predictiva fue el FT. Otros factores de riesgo para recurrencia identificados fueron la compresión venosa realizada por la masa tumoral y diagnóstico de cáncer de la vía hepatobiliar.

Más allá de la identificación de biomarcadores, un grupo italiano evaluó si la presencia de trombosis residual evaluada por ecografía podía ser un factor predictivo de recurrencia. El estudio DACUS¹²⁸ incluía pacientes tras seis meses de tratamiento anticoagulante con HBPM por episodio de ETV en el seno de cáncer que fueron aleatorizados o bien a suspender el tratamiento o bien continuarlo durante seis meses más. El análisis de resultados demostró que, si bien la tasa de recurrencia fue menor en los pacientes que continuaron con el tratamiento durante seis meses más, la diferencia no fue estadísticamente significativa. También se objetivó que en los pacientes que no presentaron trombosis residual, la suspensión del tratamiento a los seis meses se asoció con menor tasa de recurrencias (HR 2,8% IC95%: 0,6-8,1%). Los autores propusieron utilizar este parámetro (la identificación de trombosis residual) como elemento identificador de riesgo de recurrencia a la hora de poder ayudar a suspender el tratamiento extendido en algunos pacientes, pero lo cierto es que esta recomendación no se ha incluido en las principales guías probablemente por la falta de homogeneidad en cuanto a un criterio evaluador uniforme.

Por tanto, la búsqueda de parámetros más específicos que permitan tomar decisiones a la hora de suspender el tratamiento extendido del episodio de ETV en el paciente oncológico sigue siendo una pregunta sin respuesta y persiste la necesidad de evaluar el beneficio-riesgo de continuar el tratamiento en diferentes periodos de acuerdo con la progresión de la enfermedad.

1.5.3. El papel de los nuevos anticoagulantes de acción directa

A pesar de la evidencia recogida en diferentes guías terapéuticas acerca de la seguridad y eficacia de las HBPM en el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer, su utilización genera algunas preguntas que quedan aún sin una respuesta sólida.

Por un lado y de manera similar a lo observado en el tratamiento de la ETV en general, el efecto de grupo de las diferentes HBPM no ha sido evaluado de una manera prospectiva. La pregunta de si todos los diferentes tipos de HBPM tienen la misma capacidad anticoagulante en esta población especial de pacientes y diferentes aspectos relacionados con su farmacodinamia no han sido evaluados en ningún ensayo clínico aleatorizado.

Tampoco hay una respuesta a la pregunta de si en los pacientes oncológicos la dosis de HBPM debería modificarse en función de los cambios que experimenta el peso corporal

durante la evolución de la enfermedad, de manera similar a las recomendaciones que existen durante el manejo de la HBPM durante el embarazo.

Otra cuestión a debate es la carencia de datos con respecto a la seguridad de las HBPMs en pacientes oncológicos con insuficiencia renal y trombopenia secundaria al tratamiento quimioterápico, ya que aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min o trombopenia no fueron incluidos en la mayoría de los ensayos clínicos.

El coste superior de las HBPM comparadas con los fármacos AVK también tiene un impacto considerable a la hora de propiciar su uso, especialmente en aquellos países en los que sus sistemas de salud no costean el tratamiento.

El grupo del doctor Khorana en Cleveland utilizó datos de vida real (RWD) para evaluar el uso de HBPM en pacientes con trombosis y cáncer¹²⁹. Se analizaron datos de prescripción de anticoagulantes en más de 100.000 pacientes con trombosis y cáncer enfocándose en aquellos pacientes que mantenían tratamiento anticoagulante de manera ambulatoria (52.911 pacientes) entre enero de 2009 y julio de 2014. Resultó llamativo observar que la mitad de los pacientes recibían tratamiento oral con warfarina (AVK), un 40% recibían HBPM y un 10% otro tipo de anticoagulantes orales.

También constataron que entre los pacientes que recibían tratamiento inyectable con HBPM, el cambio a formulaciones orales (principalmente warfarina en un 79% aunque también otros anticoagulantes orales en un 23%) fue más frecuente. Hasta un 44% de pacientes que recibían HBPM cambiaron a una formulación oral frente a un 28% de pacientes con tratamiento oral que cambiaron a HBPM.

Lo interesante de este trabajo es que los autores demostraron que en Estados Unidos y a pesar de las recomendaciones de las diferentes guías terapéuticas, los anticoagulantes orales y en concreto los fármacos AVK, seguían teniendo un papel esencial en el manejo de la trombosis en el paciente oncológico en régimen ambulatorio. Sin embargo, estos datos se remiten al año 2014 en el que los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) comenzaban a tener un papel relevante en indicaciones como la fibrilación auricular y la trombosis no complicada en la población general, aunque aún había mucha limitación en su uso en el paciente oncológico. De hecho, la población oncológica incluida en los principales estudios de registro de los ACODs en ETV fue inferior al 9%, y aunque el número de pacientes era pequeño, las conclusiones obtenidas permitieron observar

una tasa similar de recurrencias con un perfil similar de seguridad en cuanto a sangrado comparado con los pacientes que recibieron AVK.

Un metaanálisis¹³⁰ de seis estudios en pacientes que recibieron ACODs (dos con dabigatrán, dos con rivaroxabán, uno con edoxabán y uno con apixabán) que incluía 1132 pacientes con ETV y cáncer demostró una tasa de recurrencia del evento trombotico de 3,9% versus 6% en pacientes tratados con ACODs y tratamiento convencional respectivamente (OR= 0,6; IC 95% 0,3-1,1) y de sangrado mayor del 3,2% versus 4,2% (OR= 0,7; IC 95% 0,4-1,4).

A la vista de estos resultados, se puso de manifiesto la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el uso de ACODs en la ETV en el paciente oncológico. La tabla 9 presenta los principales ACODs y el desarrollo de estudios para evaluar su eficacia en estos pacientes.

Tabla 9. Características de los ACODs y su empleo en pacientes oncológicos

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana terapéutica	FIIa	FXa	FXa	FXa
Dosis	150 mg/ 12h 5 días de HBPM inicial	15 mg/12 h durante 3 semanas seguido de 20 mg/24 h	10 mg/12 h durante 7 días seguido de 5 mg/12 h	60 mg /24 h 5 días de HBPM inicial
Vida media	12-18 h	5-13 h	12 h	10-14 h
Eliminación (% de la dosis administrada)	80% renal 20% hepática	66% renal 33% fecal	25% renal 75% fecal	50% renal 50% biliar-intestinal
Interacción farmacológica	Inhibidores/ inductores de P-glicoproteína	Inhibidores/ inductores de P-glicoproteína, metabolitos CYP3A4, CYP2J2	Inhibidores/ inductores de P-glicoproteína, metabolitos CYP3A4	Inhibidores/ inductores de P-glicoproteína, metabolitos CYP3A4
Ensayos clínicos en pacientes oncológicos	Ninguno	SELECT-D, CASSINI	ADAM-VTE, AVERT, Caravaggio	HOKUSAI
Antídoto	Idarucizumab, Aripazina	Andexanet alfa, Aripazina	Andexanet alfa, Aripazina	Andexanet alfa, Aripazina

El primer estudio en presentar resultados finales ha sido el estudio HOKUSAI¹³¹. Este estudio prospectivo abierto, multicéntrico, de no-inferioridad, incluyó 1050 pacientes aleatorizados en dos brazos, uno en el que recibieron HBPM durante cinco días seguido de edoxabán 60 mg/día frente a otro con dalteparina a dosis de 200 UI/kg durante un mes, seguido de 150 UI/kg. En el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina reducido (30-50 ml/min), peso inferior a 60 kg o uso concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína [P-gp], la dosis de edoxabán se redujo a 30 mg.

El tratamiento se mantuvo un mínimo de seis meses y el criterio principal de eficacia combinó la tasa de recurrencia de ETV y episodio de sangrado mayor a 12 meses. Los resultados demostraron que si bien no hubo diferencias significativas en cuanto al objetivo primario combinado (tasa de recurrencia y sangrado mayor en la rama de edoxabán 12,8% versus 13,5%, (HR= 0,9 IC 95% 0,7-1,3 margen de no inferioridad en 1,5), sí que hubo una reducción en el riesgo de recurrencia de ETV a doce meses a favor del brazo de edoxabán, aunque sin significación estadística (tasa de recurrencia de 7,9% versus 11,3%, p=0,09). Sin embargo, se observó una mayor incidencia de sangrado mayor de manera estadísticamente significativa en el brazo de edoxabán (6,0% versus 4,0%, p=0,04), siendo en su mayoría sangrados en el tracto gastrointestinal superior en pacientes con tumores digestivos.

La frecuencia de presentación de sangrado mayor severo (grado 3-4) fue similar en ambos brazos y no hubo ningún episodio de sangrado fatal en el grupo de edoxabán mientras que en el brazo de dalteparina hubo dos sangrados fatales.

En este estudio, la decisión de continuar el tratamiento por encima de seis meses se dejó a criterio del investigador, objetivándose un mayor número de pacientes que continuaron hasta 12 meses en el brazo de edoxabán comparado con el de dalteparina (38,3% versus 29,4%). La mediana de duración de tratamiento en el brazo de edoxabán fue de 210 días (76-357) comparada con 180 días (85-341) en el brazo de heparina (p=0,0143). Estos datos confirmaron una mayor adherencia cuando el tratamiento se administró de manera oral.

El estudio también alcanzó el objetivo secundario de supervivencia sin eventos (sin ETV recurrente, sangrado mayor o muerte) en 12 meses, y los porcentajes fueron similares entre edoxabán y dalteparina (55% y 56,5%, respectivamente). El porcentaje de muertes en cada uno de los brazos fue también similar (39,5% en el brazo de edoxabán versus 36,6% en el de dalteparina).

Recientemente se han presentado los resultados del análisis de subgrupos (pacientes con ETV incidental, pacientes con tumores hematológicos y pacientes con cáncer digestivo) de HOKUSAI¹³². No se han visto diferencias notables en cuanto al criterio principal de valoración (combinado de recurrencia de ETV o sangrado mayor a 12 meses) en ninguno de los subgrupos, pero sí una mayor incidencia de episodios de sangrado mayor en los pacientes que tomaron edoxabán en el subgrupo de cáncer digestivo.

El estudio SELECT-D¹³³ es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó la administración en pacientes oncológicos que presentaban ETV de rivaroxabán (sin HBPM en la fase inicial) con dalteparina a dosis de 200 UI/kg durante el primer mes seguido de 150 UI/kg en meses posteriores. El diseño del estudio incluía una segunda aleatorización tras seis meses de tratamiento entre placebo y rivaroxabán en pacientes con trombosis residual para evaluar el beneficio del tratamiento extendido

El objetivo primario fue evaluar la recurrencia de ETV en los seis meses de duración del tratamiento y en cuanto a seguridad se evaluaron como objetivos secundarios la tasa de sangrado mayor y sangrado menor clínicamente relevante. Tras un análisis preliminar de seguridad se realizaron modificaciones al protocolo inicial, siendo la más relevante la exclusión de pacientes con tumores esofágicos y gástricos debido a una tendencia al aumento de sangrados en estos pacientes. Tampoco se pudo completar la segunda aleatorización planeada más allá de los seis meses y el estudio se cerró por falta de reclutamiento.

Los resultados obtenidos tras el análisis de los 406 pacientes inicialmente aleatorizados demostraron una reducción en la tasa de recurrencia en el brazo de rivaroxabán (4% versus 11%, HR= 0,3; IC 95% 0,1-0,9) con un incremento de la incidencia de episodios de sangrado mayor (6% versus 4%, HR= 1,8; IC 95% 0,6-4,9). Se observó además una mayor incidencia de sangrados considerados clínicamente relevantes en el brazo de rivaroxabán (13% vs 4%, HR= 3.76; IC 95% 1.63-8.69). La mayoría de los eventos hemorrágicos se localizaron en el tracto gastrointestinal superior y no se reportaron sangrados en el sistema nervioso central. Los pacientes con cáncer esofágico o gástrico tuvieron mayor incidencia de episodios de sangrado mayor con rivaroxabán (36%) comparado con el brazo de dalteparina (11%).

La supervivencia a 6 meses fue similar en ambos brazos con tasa de supervivencia del 75% en el brazo de pacientes que recibió rivaroxabán (IC 95% 63-76) versus 70% (IC 95% 69-81) con dalteparina.

El estudio ADAM VTE¹³⁴ es un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto y basado en una hipótesis de superioridad considerando que apixabán se asocia a menor sangrado mayor comparado con dalteparina. El estudio reclutó a 300 pacientes con trombosis y cáncer y volvió a evaluar dos brazos, uno recibiendo tratamiento anticoagulante con apixabán versus dalteparina subcutánea a las mismas dosis que en estudios anteriores.

A diferencia de los estudios anteriores, el objetivo principal en este estudio fue la seguridad y no la tasa de recurrencias (parámetro de eficacia). El principal parámetro que se evaluó fue la tasa de sangrados mayores. Objetivos secundarios fueron evaluar las recurrencias y un objetivo compuesto que consideraba sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante.

En el análisis realizado en 387 pacientes no se observó ningún episodio de sangrado mayor en los pacientes recibiendo apixabán versus 1,4% en los que recibieron dalteparina, aunque esta diferencia no tuvo significación estadística. La recurrencia sí fue inferior en el grupo de apixabán (0,7% versus 6,3% HR= 0,09 IC 95% 0,01-0,78 p= 0,0281). La incidencia de sangrado mayor y sangrado clínicamente no relevante fue similar en ambos grupos (6%). Las tasas de mortalidad también fueron similares en ambos grupos, 16% en apixabán y 11% en HBPM, p=0,31.

Una peculiaridad de este estudio fue la inclusión de cuestionarios de satisfacción sobre el tratamiento. Resultados en el primer mes tras el inicio de tratamiento eran más favorables al tratamiento oral, ya que la administración parenteral era percibida por esta población de enfermos especialmente frágil como un factor que empeoraba su calidad de vida.

Recientemente ha sido publicado el estudio Caravaggio¹³⁵, estudio prospectivo, multicéntrico abierto de no-inferioridad y con una adjudicación de eventos a nivel central siendo el comité que los adjudica ciego a la rama de tratamiento. En el estudio participó el grupo del Dr. Muñoz, codirector de esta tesis y se incluyeron 1170 pacientes que fueron aleatorizados 1:1 para recibir apixabán frente a dalteparina con el mismo esquema de dosis que en estudios anteriores con ACODs.

El objetivo principal del estudio fue la tasa de recurrencias y el objetivo secundario la tasa de sangrado mayor. La recurrencia en la rama de apixabán fue de 5,6% versus 7,9% en la de HBPM (HR= 0,6; IC 95% 0,3- 1,0; p<0,001) demostrando la hipótesis de no inferioridad del tratamiento con apixabán frente a dalteparina a la hora de prevenir recurrencias. La incidencia de sangrado mayor fue similar en ambos grupos, 3,8% versus 4% (HR= 0.82; IC 95% 0,40- 1,69; p=0,60).

Este estudio presentó características similares en cuanto a datos demográficos de los pacientes (similar proporción de pacientes con enfermedad avanzada y aceptable representación de pacientes con tumores del tracto digestivo) con respecto a los otros ensayos aleatorizados de ACODs. Sin embargo, la incidencia de sangrados mayores bastante parecida entre ambos brazos es un dato no observado con anterioridad y proporciona un mejor perfil de toxicidad para apixabán con la ventaja añadida de la eficacia para prevenir recurrencias.

Aunque la comparación entre diferente ACODs no puede realizarse si no es por medio de estudios prospectivos aleatorizados, los datos de los cuatro estudios presentados (tabla 10) favorecerían el uso de ACODs en esta población de pacientes ampliando el número de opciones que podrían aparecer en las próximas actualizaciones de las guías. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios que definan mejor las posibles interacciones farmacológicas y cómo éstas afectarían a la biodisponibilidad del fármaco.

Tabla 10. Ensayos clínicos aleatorizados con ACODs en el tratamiento de la ETV asociada al cáncer (adaptado de Farge et al. *New England Journal of Medicine* 2019; 20 (10)).

	HOKUSAI	SELECT-D	ADAM-VTE	CARAVAGGIO
n	1050	406	300	1170
Diseño	No inferioridad	Estudio piloto	Superioridad	No inferioridad
ACOD	Edoxabán (dalteparina los primeros 5 días)	Rivaroxabán	Apixabán	Apixabán
Comparador	Dalteparina	Dalteparina	Dalteparina	Dalteparina
Objetivo primario	Recurrencias + sangrado mayor a los 12 meses	Recurrencia a los 6 meses	Sangrado mayor incluyendo muertes por sangrado	Recurrencia a 6 meses
Resultados para el Objetivo primario	Edoxabán 12,8% Dalteparina 13,5%	Rivaroxabán 4% Dalteparina 11%	Apixabán 0% Dalteparina 2-1%	Apixabán 5,6% Dalteparina 7,9%
Significación	HR=0,9 margen de no inferioridad 1,5	No reportada	No significación estadística	HR 0,6 IC 95% 0,3-1,0 p<0.001

1.5.4. Posible impacto antitumoral de los anticoagulantes

Algunos de los mecanismos fisiopatológicos que explicarían el estado hipercoagulable observado en los pacientes oncológicos juegan también un papel importante en la progresión tumoral. Este hecho podría conducir al planteamiento de una hipótesis acerca de si el tratamiento antitrombótico podría influir de alguna manera en la mejora de la supervivencia de los pacientes y tendría algún efecto antitumoral adicional¹³⁶.

Algunas revisiones de estudios preclínicos sugieren que tanto la heparina no fraccionada, como la HBPM y otros anticoagulantes podrían tener propiedades antiangiogénicas y dificultar la diseminación tumoral¹⁹. Varios modelos de células tumorales *in vitro* e *in vivo* han demostrado que dichas células utilizan el sistema de coagulación para diseminarse, crecer, promover la angiogénesis y favorecer la evasión inmune.

La HBPM podía interferir con el proceso de angiogénesis en modelos *in vitro*¹³⁷. Un tipo de HBPM, la tinzaparina, demostró en modelos murinos de melanoma, capacidad de reducir la formación de metástasis pulmonares¹³⁸.

En algunos antiguos estudios iniciados hace 20 años^{139,140}, la administración de HBPM en pacientes oncológicos sin ETV comparada con placebo demostró cierto beneficio en la supervivencia. En el primer estudio de Kakkar et al. se demostró una mínima diferencia en la supervivencia y un efecto modificador en la biología del tumor en una pequeña subpoblación de pacientes, siendo la muestra en general muy heterogénea lo que le restaba validez al estudio. El segundo estudio se trataba de un ensayo clínico y tenía como objetivo principal evaluar si la adición de HBPM mejoraba la respuesta de la quimioterapia en el carcinoma pulmonar microcítico. De nuevo se objetivó un modesto beneficio en la supervivencia libre de progresión, sin un impacto en toxicidad asociada ni muertes relacionadas con el tratamiento.

A pesar de estos resultados prometedores, un metaanálisis¹⁴¹ publicado en 2014 que analizó resultados en más de 5987 pacientes oncológicos, de los cuales el 98,4% tenían enfermedad avanzada, no encontró beneficio en la supervivencia con el uso de HBPM (OR= 0,8; IC 95% 0,7-1,0 y RR= 0,9; IC 95% 0,8-1,0).

Otro metaanálisis¹⁴² que evaluó el posible efecto antitumoral de anticoagulantes orales (incluyendo AVK y ACODs) en pacientes oncológicos que no tenían indicación de tratamiento anticoagulante al no presentar evento trombotico tampoco encontró un beneficio en supervivencia y sí un mayor riesgo de sangrado.

Puede que se necesiten estudios randomizados con poblaciones de pacientes homogéneas para dar una respuesta más específica a esta hipótesis, pero con los datos actuales no hay evidencias que apoyen el uso de anticoagulantes en pacientes oncológicos con el objetivo de mejorar la respuesta antitumoral.

1.6. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

La administración de trombopprofilaxis en pacientes con alto riesgo trombótico es una estrategia ampliamente validada en muchas circunstancias como pueden ser la cirugía mayor, el embarazo y puerperio de mujeres con trombofilia, haber padecido un episodio previo de ETV o necesitar un ingreso hospitalario o inmovilización prolongada.

1.6.1. Profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos hospitalizados

En los apartados posteriores ha quedado de manifiesto que los pacientes oncológicos presentan un mayor riesgo de padecer ETV comparado con la población general. Es práctica general administrar a los pacientes ingresados debido a un evento médico agudo no quirúrgico profilaxis antitrombótica con dosis bajas de HBPM siempre que no haya contraindicaciones¹⁴³.

En base a estas consideraciones, las guías actuales de profilaxis de ETV en cáncer recomiendan la administración de profilaxis primaria antitrombótica en los pacientes oncológicos ingresados en ausencia de sangrado activo o alguna contraindicación. Sin embargo, estas recomendaciones están basadas en ensayos clínicos no realizados específicamente en población oncológica, aunque algunos de ellos incluyeran pacientes con tumores. Algunos autores señalan que, dada las características especiales de la ETV en los pacientes oncológicos con alto riesgo de sangrado, deberían hacerse consideraciones especiales en estos pacientes.

Un grupo de expertos liderado por el doctor Carrier de Ottawa (Canadá), realizó una revisión de más de 200 citasiones e identificó 3 ensayos clínicos aleatorizados de trombopprofilaxis

de ETV en cáncer con 374 pacientes oncológicos ingresados. El objetivo principal de estos tres ensayos clínicos era identificar la aparición de ETV¹⁴⁴ a pesar de trombotoprofilaxis.

Los estudios se analizaron de acuerdo con los diferentes subgrupos de tumores para evitar un sesgo asociado al tipo de tumor. El resultado de este metaanálisis no mostró una ventaja evidente en cuanto a menor incidencia de trombosis en los pacientes ingresados que recibieron trombotoprofilaxis con HBPM con respecto a los pacientes que recibieron placebo (RR=0,91; IC 95% 0,21-4,0). Como crítica a este metaanálisis podría argumentarse que consta de un número relativamente pequeño de sujetos analizados y que ninguno de los estudios estratificó a los pacientes por el riesgo de padecer ETV.

La principal conclusión de este estudio señala la necesidad de identificar de manera adecuada pacientes oncológicos hospitalizados que más se beneficiarían de una adecuada trombotoprofilaxis y de nuevo se hace hincapié en la necesidad de utilizar modelos de riesgo que definan más claramente el riesgo-beneficio de esta estrategia, así como realizar ensayos clínicos aleatorizados.

1.6.2. Profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria

La mayor parte de los pacientes oncológicos reciben actualmente tratamiento quimioterápico en régimen ambulatorio y es en estos pacientes en los que la administración de trombotoprofilaxis ha sido más objeto de discusión en los últimos años.

En un estudio norteamericano observacional y retrospectivo llevado a cabo en 1897 pacientes (en principio no oncológicos) con ETV¹⁴⁵, hasta el 73.7% de los pacientes desarrollaron el episodio de ETV cuando estaban en régimen ambulatorio y no hospitalizados. Una gran parte de ellos habían sido intervenidos quirúrgicamente (23,1%) o habían sido hospitalizados (36,8%) en los tres meses anteriores. Hasta el 29% de los pacientes tenían una neoplasia concomitante, hecho que demuestra la estrecha relación entre trombosis y cáncer como ya hemos mencionado.

La primera evidencia de un potencial beneficio en la profilaxis antitrombótica para estos pacientes se publicó en 1994, en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 311 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama metastásico¹⁴⁶. Las pacientes asignadas al brazo de profilaxis antitrombótica con warfarina tuvieron una reducción absoluta del riesgo de

ETV de un 3,7% (siendo estadísticamente significativa) comparado con las que recibieron placebo durante los seis meses de seguimiento.

Como los fármacos AVK no son los más utilizados a la hora de instaurar profilaxis en los pacientes oncológicos debido a la dificultad de mantener un rango terapéutico adecuado y la necesidad de constante monitorización para conseguirlo, los estudios más recientes se han dirigido a evaluar el papel de las HBPM en la profilaxis de ETV en el cáncer.

En los últimos años se han publicado los datos de cuatro estudios aleatorizados, dos de ellos con un gran número de pacientes que han evaluado el beneficio de la profilaxis con HBPM o heparina de ultrabajo peso molecular en los pacientes oncológicos y que son revisados a continuación.

El estudio PROTECHT¹⁴⁷ es un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 1150 pacientes con tumores sólidos avanzados o localmente avanzados que reciben tratamiento quimioterápico ambulatorio. Estos pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir HBPM a dosis profilácticas (nadroparina 3.800 UI diarias) versus placebo. Tras un análisis de eventos a 4 meses, los autores evidenciaron una reducción del riesgo de trombosis del 49% ($p=0,02$) a favor de los pacientes que recibían profilaxis (incidencia ETV 2%) versus los pacientes que recibían placebo (incidencia ETV 3,9%). La tasa de sangrado mayor fue superior en el grupo que recibió nadroparina, 0,7% versus 0% en el grupo de placebo sin que esta diferencia tuviera significación estadística ($p=0,18$). Tampoco la tuvo la incidencia de sangrados menores que fue bastante similar. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes. Algunas limitaciones del estudio fueron el acortado tiempo de seguimiento y la presencia de una población de pacientes con diferentes tipos de tumores y tratamientos que podrían modificar por sí mismo el riesgo de ETV.

El segundo estudio que demostró un beneficio de la tromboprofilaxis ambulatoria fue el estudio FRAGEM-UK¹⁴⁸. Este estudio incluyó únicamente pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, que es uno de los tumores con mayor riesgo de ETV. Con un diseño similar al previo este estudio compara el tratamiento profiláctico con dalteparina asociado a gemcitabina frente a gemcitabina sola. Con tan sólo 123 pacientes incluidos en el estudio, se demostró que la tromboprofilaxis fue efectiva, con una reducción de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante el tratamiento con dalteparina siendo de 23% en la rama de gemcitabina sin tromboprofilaxis versus 3,5% en la rama de gemcitabina con HBPM ($p=0,002$). En este estudio tampoco se observaron diferencias significativas en supervivencia global.

El estudio SAVE-ONCO¹⁴⁹ es hasta el momento el que mayor número de pacientes ha incluido, aleatorizando a más de 3.000 pacientes con diagnóstico de tumor sólido avanzado o localmente avanzado (incluyéndose 6 tipos de neoplasias: pulmón, colon-recto, vejiga, ovario, páncreas y estómago) que iban a recibir tratamiento quimioterápico ambulatorio. Los pacientes recibieron como trombotoprofilaxis semuloparina versus placebo. Semuloparina es una heparina de ultrabajo peso molecular con una alta actividad anti-Xa y mínima actividad anti-IIa, con una ratio beneficio-riesgo favorable en estudios preliminares. El estudio demostró un beneficio significativo en la reducción de todo tipo de evento tromboembólico para la rama de semuloparina, con una reducción del riesgo del 65% (incidencia de ETV en la rama de profilaxis 1,2% vs 3,4% en la de placebo; HR= 0,36 (0,21-0,60) $p < 0,001$). No se describieron diferencias significativas en la incidencia de sangrados mayores o menores y el perfil de toxicidad fue también favorable para la estrategia de profilaxis. Tampoco se observaron diferencias en supervivencia global.

Por último, dentro de la profilaxis con HBPM, es relevante mencionar el estudio CONKO-004¹⁵⁰ que también fue realizado en pacientes con cáncer de páncreas metastásico o localmente avanzado. Se incluyeron 312 pacientes en el estudio y se aleatorizaron a recibir quimioterapia o quimioterapia junto con enoxaparina a dosis intermedias (1 mg/kg/24 horas) durante 3 meses, seguido de una dosis fija de 40 mg/24 horas hasta progresión de la enfermedad. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de ETV sintomática a 3 meses.

En el análisis a 3 meses se observó una reducción significativa de ETV sintomática en el grupo que recibió HBPM (HR= 0,12, IC95% 0,03 a 0,52, $p = 0,001$). La incidencia acumulada de ETV sintomática fue 15,1% en la rama de observación frente a 6,4% en la rama de enoxaparina (HR= 0,40, IC95% 0,19 a 0,83, $p = 0,01$). No hubo diferencias en la incidencia de sangrados mayores siendo de 8,3% con enoxaparina y 6,9% en la rama de quimioterapia sola ($p = 0,63$). A pesar de la reducción significativa de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos no se observaron diferencias de supervivencia global (HR= 1,01, IC 95% 0,87-1,38, $p = 0,44$) entre los grupos de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión (HR= 1,06, IC 95% 0,84-1,32, $p = 0,64$).

Las tablas 11 y 12 resumen los principales hallazgos en los diferentes estudios de profilaxis de evento trombotico con HBPM en pacientes oncológicos.

Tabla 11. Ensayos clínicos de tromboprolifaxis con HBPM en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Características de los estudios.

Estudio/año	n	Tipo de tumor	Riesgo de trombosis (basado en tipo de tumor)	HBPM	Dosis
PROTECHT 2009	1150	Pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, mama, ovario, cabeza y cuello	Alto y Bajo	Nadroparina	3800 UI/24 h
FRAGEM UK 2011	123	Páncreas	Alto	Dalteparina	200 UI/kg/24 h 4 semanas, seguido de 150 UI/kg/24 h 8 semanas
SAVE ONCO 2012	3212	Pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, ovario y riñón	Moderado y Alto	Semuloparina	20mg/24 h
CONKO-004 2015	312	Páncreas	Alto	Enoxaparina	1mg/kg/24 h 3 meses, seguido de 40 mg/24 h 3 meses

Tabla 12. Ensayos clínicos de tromboprolifaxis con HBPM en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Resultados.

Estudio/año	Duración profilaxis	ETV (%) Quimioterapia + HBPM vs. quimioterapia	Sangrado Mayor (%) Quimioterapia +HBPM vs. quimioterapia	NNT
PROTECHT 2009	4 meses	2,0% vs. 3,9% p=0,02	0,7% vs. 0% p=0,18	53
FRAGEM UK 2011	12 semanas	3,4% vs. 23% RR 0,145 p=0,002	3,4% vs. 3,2%	-
SAVE ONCO 2012	Hasta cambio de línea de quimioterapia	1,2% vs. 3,4% HR 0,36 p<0,001	1,2% vs. 1,2%	46
CONKO-004 2015	Hasta progresión de enfermedad	6,4 vs. 15,1% HR 0,40 p=0,01	8,3% vs. 6,9% p=0,63	12

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento

Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) han demostrado eficacia y aceptable perfil de seguridad en el tratamiento de la ETV en el paciente oncológico. Dada la facilidad de administración y la ausencia de monitorización terapéutica que necesitan, constituyen una interesante opción para ser considerados en la profilaxis del paciente ambulatorio. Dos estudios han sido publicados hasta la fecha para evaluar profilaxis en pacientes de moderado-alto riesgo.

El estudio AVERT¹⁵¹ evaluó la incidencia de trombosis en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico ambulatorio que recibieron de manera profiláctica apixabán (2,5 mg dos veces al día) frente a placebo. El seguimiento se hizo a seis meses. El análisis por intención de tratar se realizó en 563 pacientes. La incidencia de ETV fue inferior en el grupo que recibió profilaxis frente al que recibió placebo (4,2% versus 10,2%; HR= 0,41 IC 95% 1,01-3,95, p=0,046). Sin embargo, a la hora de evaluar la seguridad de la trombopprofilaxis cabe destacar que la incidencia de sangrado fue mayor en el brazo que recibió apixabán, principalmente debido a sangrado digestivo y génito-urinario (hallazgo consistente con lo publicado en estudios que evaluaban ACODs en tratamiento). No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos.

En el siguiente ensayo aleatorizado que evaluó la trombopprofilaxis ambulatoria con ACODs (rivaroxabán) los resultados fueron discordantes y el objetivo principal de beneficio de la profilaxis no pudo ser demostrado con significación estadística. Se trata del estudio CASSINI¹⁵² que tuvo un diseño similar (ensayo clínico aleatorizado doble-cego, incluyendo pacientes con tumores en estadio avanzado) y en el que los pacientes recibieron rivaroxabán (10 mg diarios) versus placebo. El seguimiento también fue a 6 meses y la seguridad de la intervención medida en incidencia de sangrado se evaluó como objetivo secundario. Se analizaron resultados en 841 pacientes y aunque la incidencia de trombosis fue menor en el brazo de rivaroxabán con 6% versus 8,8% la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR= 0,66 IC 95% 0,40-1,09, p=0,10). Cuando se realizó el análisis teniendo en cuenta a la misma población, pero durante el periodo considerado “de intervención” (es decir, desde que recibían la medicación o placebo hasta dos días tras discontinuarla) la diferencia se intensificó 2,6% versus 6,4% (HR= 0,40 IC 95% 0,20-0,80). No hubo diferencias significativas en cuanto a tasa de sangrado ni en supervivencia.

Las tablas 13 y 14 resumen los principales hallazgos de estos estudios con ACODs.

Tabla 13. Ensayos clínicos de tromboprolifaxis con ACODs en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Características de los estudios.

Estudio/año	n	Tipo de tumor	Riesgo de trombosis (basado en tipo de tumor)	ACOD, dosis y duración	Selección de pacientes usando Modelo de Riesgo
AVERT 2019	574	Todo tipo de tumores incluido SNC. Más frecuentes: linfomas, ginecológicos y páncreas	Alto y Bajo	Apixabán, 2,5mg/12h, 6 meses	Si Modelo de Khorana ≥ 2
CASSINI 2019	841	Todo tipo de tumores excluido SNC y metástasis cerebrales. Más frecuentes: páncreas, gastroesofágicos y pulmón	Alto y Bajo	Rivaroxabán 10mg/24h, 6 meses	Si Modelo de Khorana ≥ 2

Tabla 14. Ensayos clínicos de tromboprolifaxis con ACODs en pacientes que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Resultados

Estudio/año	ETV (%) ACODS vs placebo	Sangrado mayor (%) DOACs vs placebo	Mortalidad (%) DOACs vs placebo
AVERT 2019	4,2 vs 10,2% HR 0,41; IC95% 0,26-0,65 (p>0,001)	3,5 vs 1,8% HR 2; IC95% 1,01-3,95 (p=0,046)	12,2 vs 9,8% HR 1,29; IC95% 0,98-1,71 (p=NR)
CASSINI 2019	6,0 vs 8,8% HR 0,66; IC95% 0,40-1,09 (p=0,1)	2 vs 1% HR 1,96; IC95% 0,59-6,49 (p=0,26)	20 vs 23,8% HR 0,83; IC95% 0,62-1,11 (p=0,213)

MMII: miembros inferiores; NR: no reportada

Dos metaanálisis han evaluado el papel de la profilaxis con HBPM o ACODs en el paciente oncológico. En el primero¹⁵³ se evaluaron hasta 22 estudios (3 de ellos ensayos clínicos aleatorizados) con más de 10.000 pacientes con dos diferentes objetivos primarios, aparición de ETV o supervivencia. Tomados todos los estudios en conjunto aún con diferentes objetivos primarios, la profilaxis redujo el riesgo de ETV en un 49% (IC 95% 0,43-0,61) sin un aumento significativo en la incidencia de sangrado (OR = 1,30 IC 95% 0,98-1,73).

El segundo¹⁵⁴ se centra en profilaxis con ACODs únicamente y analiza dos ensayos clínicos aleatorizados con 1415 pacientes. La profilaxis con ACODs redujo un 56% el riesgo de ETV (IC 95% 0,35-0,89) sin diferencias en el riesgo de sangrado mayor (RR= 1.96, IC 95% 0.80–4.82) o sangrado no mayor clínicamente relevante (RR= 1.28, IC 95% 0.74–2.20).

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase II que evalúa la utilización un derivado flavonoide (isoquercetina) administrado de manera profiláctica para reducir la hipercoagulabilidad asociada a los enfermos con cáncer¹⁵⁵.

La isoquercetina inhibe en modelos murinos la actividad de la proteína disulfida isomerasa (PDI) liberada por el endotelio vascular dañado y que es capaz de favorecer la formación del trombo y la agregación plaquetaria. El estudio incluyó 57 pacientes y se diseñó con dos cohortes cada una con diferentes dosis de isoquercetina, cohorte A 500 mg y cohorte B 1000 mg durante 56 días. Los pacientes presentaban cáncer de colon, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de páncreas, todos ellos en estadio clínico localmente avanzado o metastásico. El principal parámetro que se evaluó fue la reducción en la cifra de D-dímero y a la hora de realizar una valoración clínica se tuvieron en cuenta la aparición de EP o TVP. Para ello se realizaron determinaciones analíticas al principio y al final del estudio junto con la realización de una ecografía de miembros inferiores cuando el paciente finalizaba el tratamiento con el objetivo de capturar también eventos incidentales.

Los resultados del estudio demostraron en la cohorte de 1000 mg un descenso del D-dímero del 21,9% (p= 0,0002). Aunque no se objetivó ETV en ninguna de las cohortes, otros biomarcadores de hipercoagulabilidad como la generación de trombina plaquetodependiente y la P-selectina también se redujeron de manera significativa en la cohorte B. El hecho de que no se objetivara ningún evento adverso relevante incluyendo ausencia de sangrado, garantiza el futuro desarrollo de esta molécula en esta indicación.

En los apartados anteriores se han resumido las principales evidencias de la profilaxis antitrombótica en el paciente oncológico. La disponibilidad de diferentes HBPM y los nuevos ACODs conforman un amplio abanico de opciones terapéuticas. La llegada de nuevos fármacos en desarrollo podría ampliar aún más las posibilidades de tratamiento ajustadas a las características del paciente y el tipo de tumor.

Las últimas versiones de las guías clínicas de las principales sociedades oncológicas ASCO¹⁵⁶, ESMO¹⁵⁷, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)¹⁵⁸, SEOM¹¹⁸ y las guías de *International Initiative on Thrombosis and Cancer* (ITAC)¹⁵⁹ y sociedades no oncológicas *American College of Chest Physicians* (ACCP)¹⁶⁰ reconocen las siguientes indicaciones aceptadas de forma unánime para administrar profilaxis antitrombótica en pacientes oncológicos:

- Paciente oncológico sometido a cirugía mayor.
- Paciente oncológico ingresado por una complicación médica y que presenta movilidad reducida.
- Pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en tratamiento ambulatorio con agentes inmunomoduladores asociado a corticoides o quimioterapia
- Pacientes oncológicos con riesgo alto-intermedio de ETV identificados por el tipo de tumor (páncreas, gástrico, determinados subtipos moleculares de cáncer de pulmón) o mediante un modelo de riesgo validado que no sangran de manera activa o no presentan alto riesgo de sangrado.

En la tabla 15 se resumen las recomendaciones de las principales guías en relación con la tromboprofilaxis del paciente con cáncer en tratamiento con quimioterapia. Destaca la diversidad de criterios entre las diferentes guías en la consideración de los factores de riesgo a tener en cuenta para proponer profilaxis ambulatoria.

Tabla 15. Recomendaciones de las principales guías clínicas sobre profilaxis antitrombótica en el paciente oncológico que recibe quimioterapia ambulatoria.

Guía clínica Año	Recomendaciones / fármacos / nivel de evidencia		Factores de riesgo de ETV considerados
	Pacientes sin factores de riesgo ETV	Pacientes con factores de riesgo ETV	
ASCO 2019	No profilaxis Grado 2	Profilaxis en alto riesgo. HBPM o ACODs (apixabán, rivaroxabán). Grado 2	Modelo de Khorana ≥ 2
ESMO 2011	No profilaxis Grado 2C	Profilaxis en alto riesgo. Grado 2C	No definidos
NCCN 2020	No profilaxis Grado 2A	Profilaxis en alto riesgo. Propone ACODs. Grado 2A.	Modelo de Khorana ≥ 2
SEOM 2020	No profilaxis Grado 1B	Profilaxis en alto riesgo. HBPM ó ACODs. Grado 1B.	Cáncer de páncreas avanzado, CPNM con reordenamiento ROS-1 o ALK Modelo de Khorana ≥ 2 Cualquier otro modelo de riesgo validado
ITAC 2019	No profilaxis Grado 1B	Profilaxis con HBPM en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico con bajo riesgo de sangrado. Grado 1B. Profilaxis con apixabán y rivaroxabán en pacientes de intermedio-alto riesgo sin datos de sangrado o no pertenecientes a grupo de alto riesgo de sangrado. Grado 1B	Tipo de tumor (por ej. cáncer de páncreas) Modelo de riesgo validado Modelo de Khorana ≥ 2 Cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico
ACCP 2012	No profilaxis Grado 2B	Profilaxis en pacientes con Mieloma. Profilaxis en pacientes con tumores sólidos con factores de riesgo adicionales y bajo riesgo de sangrado. Dosis profilácticas de HBPM o heparina no fraccionada. Grado 1B	ETV previa, inmovilización, terapia hormonal, recibir inhibidores de la angiogénesis como talidomida y lenalidomida

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico

A pesar de que las diferentes sociedades científicas aceptan la profilaxis en pacientes de alto riesgo y existen actualmente diferentes opciones terapéuticas disponibles, hay una serie de limitaciones en la aplicación de tromboprofilaxis en el paciente oncológico que deben ser consideradas:

- Ninguno de los fármacos que hemos mencionado (HBPM, ACODs, isoquercetina) han sido aprobados por las agencias reguladoras para ser administrados como profilaxis de la ETV en el paciente con cáncer que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario.
- Existe una ausencia de aumento en la supervivencia global para los pacientes que reciben tromboprolifaxis en los estudios anteriormente citados. Es decir, se evita la trombosis, pero no se ve un claro impacto en una mejora de la supervivencia. Una explicación a este hecho podría ser la gran heterogeneidad de las poblaciones incluidas en cuanto a tipo de tumor, estadio clínico y tratamiento antitumoral recibido, que ha podido dificultar el no observar diferencias en supervivencia (tumores avanzados y de muy mal pronóstico mezclados con tumores con mejor pronóstico que son curables).
- Se ha observado una baja incidencia de episodios trombóticos reportada en las ramas de placebo en los estudios que evaluaban profilaxis con HBPM, de menos del 5% que contrasta con la incidencia de ETV reportada en los pacientes oncológicos. Se ha sugerido que esta baja incidencia podría estar relacionada con una mayor inclusión de pacientes de bajo riesgo de ETV en los estudios.
- El riesgo de sangrado potencialmente mortal asociado a la terapia anticoagulante sigue siendo un hecho que limita administrar tromboprolifaxis, especialmente cuando se trata del empleo de los ACODs y en determinados tipos de tumor. El desarrollo de escalas de riesgo de sangrado creemos que ayudaría a tomar decisiones en este sentido.
- Por último, a pesar de que las principales guías recomiendan seleccionar pacientes de acuerdo con el riesgo trombótico, el concepto de “paciente de alto riesgo” y el cómo evaluar el riesgo en estos pacientes no está claramente definido.

A la luz de estas limitaciones, existe una clara necesidad de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar ETV para evaluar estrategias de tromboprolifaxis que, si se demuestran eficaces, permitan alcanzar un consenso general y la aprobación de los distintos fármacos.

1.7. MODELOS DE RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

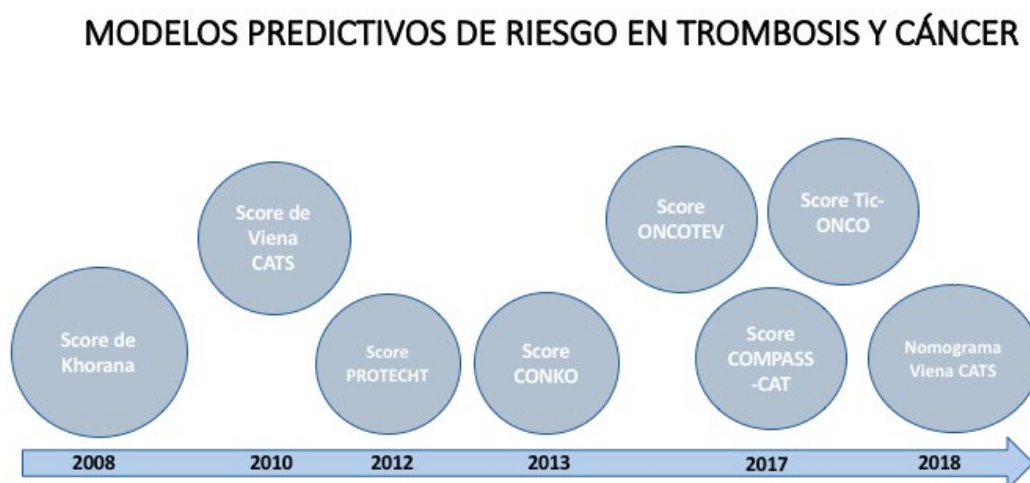
A lo largo de los apartados anteriores se ha expuesto que a la hora de manejar la trombosis en el paciente oncológico sería de gran ayuda poder identificar qué pacientes se podrían beneficiar de una trombotoprofilaxis para evitar su aparición.

La reciente disponibilidad de nuevos tratamientos antitumorales que aumentan el riesgo trombotico y que se administran de manera indefinida para controlar la enfermedad, junto con el incremento de la supervivencia libre de progresión de los pacientes requieren nuevas estrategias que aseguren que los pacientes se benefician de estos avances sin que la ETV complique su evolución.

Hace más de una década comenzó una línea de investigación en pacientes oncológicos que tiene como objetivo la prevención de la ETV mediante una aproximación al riesgo individual basado en la aplicación de modelos predictivos de riesgo que incluyen variables clínicas y diferentes biomarcadores⁵⁷.

El gráfico presentado a continuación resume los diferentes modelos de riesgo desarrollados hasta la fecha con una evolución cronológica. A lo largo de este capítulo se revisan las principales características de cada modelo.

Figura 7. Modelos predictivos de riesgo de ETV en el paciente oncológico.



Modificado de la doctora Corinne Frere (marzo de 2019), ponencia en el 53º Congreso del Grupo Francés de Patología Vasculiar, París.

1.7.1. Modelo predictivo de Khorana. Validación interna

En 2008 el grupo del Dr. Khorana en Cleveland, Ohio (EEUU) publicó un modelo predictivo de riesgo de ETV en la población oncológica que recibía tratamiento quimioterápico ambulatorio⁵⁶. El modelo de Khorana ha sido validado tanto interna como externamente y es el modelo de riesgo de trombosis en el paciente oncológico más utilizado hasta la fecha.

El modelo de Khorana fue desarrollado en una población de 4066 sujetos con cáncer procedentes de un estudio observacional que evaluaba el uso de factores de crecimiento granulocíticos en pacientes que presentaban neutropenia asociada a quimioterapia y que fue realizado en 115 centros de Estados Unidos. Los pacientes que iniciaban un nuevo esquema de quimioterapia fueron seguidos prospectivamente hasta 4 ciclos de tratamiento con una mediana de seguimiento de 2,5 meses. Cada paciente había recibido al menos un ciclo de quimioterapia.

En el registro se incluyeron todo tipo de tumores, aunque predominaron tumores de mama, pulmón, ovario, sarcoma, colon y linfomas. La edad mínima de los pacientes fue de 18 años, sin existir límite de edad superior. Se consideraron múltiples variables clínicas asociadas a un incremento del riesgo de ETV: variables demográficas (edad, sexo, etnia, etc.), estado general (medido como *ECOG performance status*), tipo de tumor y estadio de la enfermedad, índice de masa corporal, cirugía reciente, episodios isquémicos de origen arterial, comorbilidad (infección, enfermedad renal, pulmonar o hepática, diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, etc.), uso de factores de crecimiento (mieloides y eritropoyéticos), uso de diuréticos y corticoides, variables de laboratorio incluyendo hemograma completo y bioquímica completa incluyendo test de función hepática.

Se incluyeron 2.701 pacientes en la cohorte de desarrollo y 1.365 pacientes (un tercio de la muestra inicial) en la cohorte de validación de resultados. Ambas cohortes se compararon y tanto los parámetros clínicos como los de laboratorio estaban bien balanceados. La capacidad predictiva del modelo fue analizada calculando el área bajo la curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*), teniendo mayor capacidad de discriminación cuanto mayor es el área y más cercano es el valor a 1.

Tabla 16. Características clínicas de las cohortes de derivación y validación del modelo de Khorana (adaptado de Khorana et al. Blood 2008; 111 (10):4902-7).

Categoría	Cohorte de derivación n (%)	Cohorte de validación n (%)	p
Pacientes	2701 (100)	1365 (100)	
Pacientes con ETV	60 (2,2)	28 (2,1)	0,72
Edad			
– < 65 años	1618 (59,9)	850 (62,3)	0,14
– ≥ 65 años	1083 (40,1)	515 (37,7)	
Género			
– Masculino	882 (32,7)	455 (33,3)	0,66
– Femenino	1819 (67,3)	910 (66,7)	
PS (ECOG)			
– 0-1	2473 (91,6)	1242 (91,0)	0,54
– 2-4	228 (8,4)	123 (9,0)	
Tipo de tumor			0,13
– Mama	935 (34,6)	472 (34,6)	
– Colorrectal	297 (11,0)	163 (11,9)	
– Pulmón	554 (20,5)	236 (17,3)	
– Tumor ginecológico	259 (9,6)	142 (10,4)	
– Páncreas y estómago	54 (2,0)	19 (1,4)	
– Linfoma	328 (12,1)	184 (13,5)	
– Otras localizaciones	274 (10,1)	149 (10,9)	
Estadio			0,06
– I-III	1653 (61,2)	873 (64,0)	
– IV	997 (36,9)	477 (34,9)	
– Desconocido	51 (1,9)	15 (1,1)	
Quimioterapia previa	645 (23,9)	306 (22,4)	0,30
Comorbilidad			
– Enf cerebrovascular	54 (2,0)	23 (1,7)	0,49
– Enf renal moderada-severa	27 (1,0)	18 (1,3)	0,36
– EPOC	217 (8,0)	110 (8,1)	0,98
– Cirugía en el último mes	829 (30,7)	473 (34,7)	0,01
– Diabetes mellitus	312 (11,6)	169 (12,4)	0,44
IMC ≥ 35 kg/m²	332 (12,3)	166 (12,2)	0,90

Categoría	Cohorte de derivación n (%)	Cohorte de validación n (%)	p
Valores de laboratorio			
- Plaquetas $\geq 350.000/\text{mm}^3$	604 (22,4)	295 (21,6)	0,59
- Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$	178 (6,6)	73 (5,3)	0,12
- Leucocitos $> 11.000/\text{mm}^3$	344 (12,7)	169 (12,4)	0,75
- Bilirrubina $> 1 \text{ mg/dl}$	103 (3,8)	60 (4,4)	0,37
- Albúmina $< 3,5 \text{ mg/dl}$	544 (20,1)	267 (19,6)	0,66
- Creatinina $> 1,29 \text{ mg/dl}$	89 (3,3)	45 (3,3)	0,99
Fármacos			
- AEE (hasta ciclo 2)	764 (28,3)	358 (26,2)	0,17
- G-CSF profilácticos	566 (21,0)	299 (21,9)	0,48
- Antibióticos	131 (4,9)	62 (4,5)	0,66
- Corticoides	712 (26,4)	357 (26,2)	0,89

Ochenta y ocho pacientes desarrollaron ETV (2.2%) con una mediana de seguimiento de 2,5 meses. El 75% de los eventos trombóticos ocurrieron en los dos primeros ciclos de tratamiento.

En la cohorte de validación interna las siguientes variables se asociaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de ETV sintomática:

- Tipo de tumor.
- Niveles de plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$.
- Nivel de hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$
- Uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).
- Leucocitos pre-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$.
- IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Al observarse una fuerte asociación entre hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ y el uso de AEE ambas variables se consideraron como una única categoría.

La incidencia de ETV fue superior en los pacientes con mala situación general medida por el ECOG *performance status* (PS) (≥ 2) pero esta diferencia no fue significativa.

Los diferentes tipos de tumor fueron categorizados de la siguiente manera:

- Muy alto riesgo: páncreas y estómago, incidencia de ETV 3 veces superior al promedio de la población.
- Alto riesgo: pulmón, linfoma, cáncer ginecológico, cáncer genitourinario excluyendo cáncer de próstata, incidencia superior al promedio de la población (1-3 veces).
- Otros: mama, próstata, colorrectal, incidencia por debajo del promedio de la población.

En el análisis multivariante las siguientes cinco variables se asociaron de forma independiente con el riesgo de ETV (tabla 17):

Tabla 17. Análisis multivariante: predictores de ETV en la cohorte de derivación del Modelo de Khorana (adaptado de Khorana et al. Blood 2008; 111 (10):4902-7).

Características de los pacientes	OR (IC 95%)
Tipo de tumor	
– Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	4,3 (1,2-15,6)
– Alto riesgo (pulmón, linfoma, cáncer ginecológico, y genitourinario excluyendo próstata)	1,5 (0,9-2,7)
– Bajo riesgo (mama colorrectal y cabeza y cuello)	1,0 (referencia)
Plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1,8 (1,1-3,2)
Hemoglobina $<10 \text{ g/dl}$ o empleo de AEE	2,4 (1,4-4,2)
Leucocitos pre-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	2,2 (1,2-4,0)
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	2,5 (1,3-4,7)

Se asignaron diferentes puntos a estas variables en función de los coeficientes de regresión obtenidos para el modelo predictivo de riesgo y se establecieron 3 categorías bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos). La incidencia de ETV en la categoría de bajo riesgo en la cohorte de derivación fue de 0,8%; en la categoría de riesgo intermedio, 1,8%; y en la categoría de alto riesgo, 7,1% (tabla 18).

Tabla 18. Modelo predictivo de riesgo de Khorana (adaptado de Khorana et al. *Blood* 2008; 111 (10):4902-7).

Características de los pacientes	Puntos del modelo de riesgo
Tipo de tumor:	
- Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
- Alto riesgo (pulmón, linfoma, cáncer ginecológico y genitourinario excluyendo cáncer de próstata)	1
Plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $<10 \text{ g/dl}$ o uso AEE	1
Leucocitos pre-quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1
IMC 35 kg/m^2	1

Puntuación de modelo de riesgo	Categoría de riesgo	Incidencia de ETV sintomática
0	Bajo	0,3-0,8%
1-2	Intermedio	1,8-2,0%
≥ 3	Alto	6,7-7,1%

AEE: agentes estimuladores de eritropoyesis.

Los autores concluyeron que los pacientes clasificados en las categorías de riesgo bajo e intermedio no se beneficiarían de tromboprofilaxis primaria.

Este modelo de riesgo definido en la cohorte de desarrollo fue validado internamente en la cohorte de validación en la que se incluyeron 1365 pacientes. La incidencia global de ETV en esta cohorte fue de 2,1% (28 pacientes). Teniendo en cuenta el modelo de riesgo de Khorana la incidencia de ETV en la categoría de bajo riesgo, intermedio y alto respectivamente fueron de 0,3%, 2% y 6,7%. En el punto de corte ≥ 3 (categoría de alto riesgo) el modelo presentó un valor predictivo negativo (VPN) de 98,5% (probabilidad de no desarrollar ETV sintomática en la categoría de bajo). El valor predictivo positivo (VPP) fue de tan solo 7,1% (probabilidad de desarrollar ETV sintomática entre los pacientes asignados a la categoría de alto riesgo). La sensibilidad alcanzó el 40% (probabilidad de estar en la categoría de alto riesgo entre los que desarrollan ETV) y la especificidad 88% (probabilidad de estar en la categoría de bajo riesgo en aquellos pacientes que no desarrollan ETV).

La capacidad predictiva del modelo de riesgo medida por el área bajo la curva (AUC) fue de 0,7. Este resultado es favorable al ser superior a 0,5 y capacita el modelo para poder ser utilizado en la práctica clínica, aunque también anima a explorar otras variables que lo mejoren. Los autores concluyeron acerca del posible beneficio de administrar tromboprolifaxis a los pacientes de alto riesgo.

A pesar de los resultados positivos de este modelo de riesgo pionero en cáncer y trombosis, algunos autores recomendaron precaución en la generalización y aplicación de estos resultados sobre todo a pacientes con peor estado general (medido por la escala ECOG) y con tumores poco representados en las dos cohortes donde se desarrolló.

Los propios autores animaron a que, dada la simplicidad de las variables que se utilizaron en el modelo de Khorana (fáciles de obtener en cualquier paciente que va a recibir tratamiento quimioterápico), se realizaran validaciones externas del modelo en cohortes independientes.

1.7.2. Validación externa del modelo de Khorana: Modelo Viena CATS

El grupo de estudio de trombosis y cáncer de Viena liderado por los doctores Cyan Ay e Ingrid Pabinger realizó una validación externa del modelo de Khorana en la cohorte utilizada para el estudio CATS (*Cancer Associated Thrombosis Study*)¹⁶¹.

El estudio CATS fue un estudio observacional prospectivo que analizó la asociación de diferentes biomarcadores con la aparición de ETV en pacientes oncológicos (n= 819) durante un período de seguimiento de 2 años. El grupo de Viena identificó que los niveles elevados ($\geq 53,1$ ng/mL) de la molécula de adhesión P-selectina soluble (sP-selectina) en los pacientes se asoció con un incremento del riesgo de 2,6 veces de trombosis⁷⁹. El mismo grupo identificó en la misma cohorte de pacientes que otros biomarcadores como el D-dímero y el fragmento 1+2 de la protrombina (F 1+2) también fueron factores predictivos independientes de riesgo de ETV en pacientes con cáncer⁵⁷.

Utilizando la misma cohorte del estudio CATS, el grupo de Viena aplicó el modelo de Khorana a los pacientes, añadiendo al modelo dos de los biomarcadores (sP-selectina y D-dímero) que habían explorado previamente. El modelo ampliado incluía los dos parámetros de laboratorio, y se asignaba un punto a cada una de las variables si se encontraban elevadas (D-dímero ≥ 1.440 ng/ml y sP-selectina ≥ 53.1 mg/ml)

La incidencia global de ETV en la cohorte fue del 7,4% (61 pacientes). La incidencia de ETV en cada grupo y otros resultados tras aplicar el modelo se resumen en la tabla 19.

Tabla 19. Modelo predictivo de riesgo Viena CATS (adaptado de Ay C. et al Blood 2010; 116:5377-82).

Puntos	n	ETV (%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP (%)	VPN (%)
0	200	1%	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
1	190	4,4%	95,7%	29,1%	8,9%	99%
2	218	3,5%	78,7%	54,1%	11%	97,2%
3	130	10,3%	63,8%	81,3%	19,7%	96,9%
4	51	20,3%	38,3%	94,2%	32,1%	95,5%
≥ 5	30	35%	19,1%	98,2%	42,9%	94,4%

La capacidad predictiva de este modelo fue superior a la del modelo de Khorana siendo la probabilidad de desarrollar un evento tromboembólico 26 veces mayor en la categoría de mayor riesgo en comparación con la de menor riesgo.

La incidencia de ETV fue del 35% en el subgrupo de pacientes con puntuación ≥ 5 , aunque tan sólo 30 pacientes (el 3,6% del total de pacientes incluidos en el estudio) se incluyeron en este grupo de riesgo.

Los autores concluyeron que el modelo de Khorana aplicado a la cohorte Viena CATS presentó similares capacidades predictivas, e incluso con la adición de biomarcadores como sP-selectina y D-dímero la capacidad del modelo mejoró.

Este estudio presentó algunas limitaciones, enumeradas a continuación. Por un lado, los pacientes incluidos habían recibido varios tipos de tratamiento (no sólo quimioterapia) y algunos incluso no recibieron tratamiento, por tanto, no se trata de la misma población en la que se desarrolló el modelo de Khorana (pacientes que reciben quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario).

Por otro lado, los pacientes no fueron estudiados en ningún momento del seguimiento para la identificación de eventos ETV, y solo se recogieron los casos sintomáticos al inicio del estudio.

Otros grupos de investigación en trombosis y cáncer han publicado diferentes trabajos en los que se realiza una validación externa del modelo de Khorana¹⁶² con resultados resumidos en la tabla 20.

Tabla 20. Selección de estudios de validación externa del Modelo de riesgo de Khorana (adaptado de Khorana et al. *Thrombosis Research* 2018 (164): S70-76).

Estudio	Tipo	Duración	n	Bajo riesgo (% ETV)	Riesgo Intermedio (% ETV)	Riesgo alto (% ETV)
Kearney et al. 2009 ¹⁶³	Retrospectivo	2 años	112	5%	15,9%	41,4%
Moore et al. 2011 ¹⁶⁴	Retrospectivo	Eventos en las 4 últimas semanas tras la QT	932	13%	17,1%	28,2%
Mandala et al. 2012 ¹⁶⁵	Retrospectivo	2 meses	1415	1,5%	4,8%	12,9%
Verso et al. 2012 ¹⁶⁶	Retrospectivo	113 días	378	3%	Solo 2 categorías	11,1%
Lustig et al. 2015 ¹⁶⁷	Prospectivo	3 meses	580	4%	Solo 2 categorías	11%
Van Es et al. 2017 ¹⁶⁸	Metaanálisis	6 meses	3403		6,4%	9,8%
Douce et al. 2017 ¹⁶⁹	Retrospectivo	6 meses	1583	AUC (estadístico-c): 0,61		

QT: quimioterapia

1.7.3. Modificaciones al modelo predictivo de Khorana

La validación externa propuesta por el grupo de Viena en 2010 discutida en el apartado anterior supuso la primera modificación al modelo de Khorana. En el modelo Viena-CATS se añadían dos biomarcadores (D-dímero y sP-selectina) al modelo inicial y se ampliaba el periodo de seguimiento (mediana de seguimiento 21,4 meses). Estas modificaciones aumentaron la capacidad predictiva del modelo. Sin embargo, una de estas variables, la sP-selectina es un parámetro no estandarizado en el laboratorio de coagulación de rutina y

su determinación no forma parte de los estudios de trombofilia habitualmente. Diferentes grupos comenzaron a explorar si nuevas variables añadidas al modelo o una ligera modificación de este podría mejorar la capacidad de predicción del evento. Los principales trabajos se resumen a continuación.

1.7.3.1. Modelo Protecht

El grupo italiano del Dr. Agnelli en Perugia propuso un modelo modificado de Khorana incluyendo el efecto del tratamiento quimioterápico como variable de riesgo y eliminando el del índice de masa corporal. La modificación consistía en añadir un punto al modelo si los pacientes habían recibido tratamiento con platinos (cisplatino y/o carboplatino) o gemcitabina, y dos puntos si habían recibido una combinación de ambos. El modelo de riesgo¹⁶⁶ se desarrolló a partir de un análisis posterior en la rama de placebo del estudio PROTECHT, que evaluaba la tromboprolifaxis con HBPM en 378 pacientes oncológicos, y se denominó modelo PROTECHT

Cuando se analizaron los resultados de ambos modelos, la incidencia de ETV en los pacientes de alto riesgo (categorizados como ≥ 3 puntos) fue del 66,7% (10/15) con el modelo PROTECHT frente al 33,3% (5/15) según Khorana. Los autores concluyeron que el modelo PROTECHT aumentaba la capacidad predictiva del modelo de Khorana. Sin embargo, los resultados de este estudio se consideraron meramente exploratorios debido al escaso número de eventos ETV observados (15 eventos en 378 pacientes, incidencia de 3,9% de ETV), a la naturaleza retrospectiva de la cohorte y al hecho evidente de que existen nuevos tratamientos antitumorales (agentes dirigidos, inmunoterapia) que no se contemplaron en este análisis. Por el momento, este modelo no ha sido validado.

1.7.3.2. Modelo Conko

Similar a lo acontecido con otros modelos de riesgo, el modelo CONKO¹⁷⁰ es otro modelo de riesgo bastante similar al de Khorana que se desarrolla a partir de la población incluida en el estudio CONKO-004. Este estudio se realizó en 312 pacientes con cáncer de páncreas en estadio avanzado que eran aleatorizados para recibir quimioterapia junto con HBPM versus quimioterapia sola, con el objetivo de evaluar el impacto de la HBPM en la incidencia de ETV y en la supervivencia.

El estudio se consideró finalizado de manera precoz cuando uno de los dos principales objetivos se cumplió: reducción del riesgo significativo de ETV en la rama que incluía la administración de HBP junto con la quimioterapia. La incidencia de ETV fue de 6,4% en la rama con HBPM versus 15,1% en la de quimioterapia sola, HR= 0,40 (IC 95% 0,19-0,83 p=0,01).

A partir de los datos de esta cohorte de pacientes, se propuso un modelo que, siendo igual al de Khorana, eliminaba de nuevo el IMC y añadía el PS como factor que sumaba un punto. Los autores concluyeron que el modelo de riesgo no añadió un beneficio clínico a la hora de predecir el evento ETV. De nuevo las conclusiones de este estudio realizado exclusivamente en pacientes con cáncer de páncreas son difíciles de extrapolar en la población oncológica general.

1.7.3.3. Modelo de Pépin

Un grupo francés liderado por el doctor Pépin publicó un modelo de riesgo en 2016¹⁷¹ que analizaba el valor de biomarcadores relacionados con la hemostasia en la predicción del riesgo de ETV. Este modelo se basó en la experiencia del grupo de Viena y su modelo expandido modelo Viena-CATS¹⁶¹, y añadió nuevos biomarcadores planteando que podrían tener un papel fundamental en el proceso de trombosis en el paciente con cáncer. Los biomarcadores seleccionados fueron:

- Los fragmentos de protrombina F1 + F2 que ya habían sido propuestos por el grupo de Viena como moléculas asociadas a mayor riesgo de ETV en los pacientes con cáncer⁵⁷.
- La proteína ADAMTS-13, que regula la actividad del factor Von Willebrand (FVW), componente esencial para la agregación y adhesión plaquetaria. El factor Von Willebrand podría tener un papel en la fisiopatología de la ETV en el seno del tumor y se han visto niveles elevados del mismo en pacientes con cáncer¹⁷².

El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación de niveles de ADAMTS-13 y la aparición de ETV en cáncer, así como investigar si la adición de este parámetro mejoraba la capacidad predictiva del modelo de Khorana y modelo Viena-CATS

Inicialmente se diseñó el estudio con una cohorte prospectiva de 443 pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado (estadio III-IV). En total 23 pacientes desarrollaron un episodio de ETV tras una mediana de seguimiento de 2,5 meses. De esa cohorte se tomaron 20 casos y 140 controles. Los casos eran pacientes que presentaron ETV en seis meses de seguimiento, que fueron emparejados con 7 controles que no presentaron ETV durante el mismo periodo de seguimiento por sexo, edad y tipo y estadio clínico de tumor. El 55% de los casos tuvo un evento ETV sintomático.

Los investigadores demostraron que los niveles de FVW fueron significativamente superiores en los pacientes con tumor que desarrollaron una ETV en los seis meses de seguimiento. Además, se objetivó que el añadir la determinación de ADAMTS-13 y los niveles F1+F2 al modelo de riesgo Viena-CATS aumentaba la capacidad predictiva del modelo.

En la tabla 21 se resumen los principales resultados de la capacidad predictiva de los tres modelos comparados medida con el cálculo del AUC.

Tabla 21. AUC del Modelo de Khorana, Modelo VIENA-CATS y Modelo de Pépin

Modelo	AUC	IC 95%
Modelo de Khorana	0,49	0,34-0,65
Modelo Viena-CATS	0,56	0,39-0,72
Modelo de Pépin	0,71	0,56-0,85

En esta cohorte el modelo de Khorana no demostró una buena capacidad predictiva. La adición de los biomarcadores que propone el grupo de Viena al modelo mejoró la capacidad predictiva, pero fue el modelo de Pépin, con la determinación de FVW y ADAMTS-13, el que tuvo mejores resultados.

1.7.3.4. Modelo Onkotev

El modelo de ONKOTEV¹⁷³ se diseña a partir de las observaciones realizadas en una cohorte prospectiva de 843 pacientes ambulatorios con diferentes tumores (mama, páncreas, digestivo, génito-urinario y pulmón) y diversos estadios clínicos que fueron incluidos en un estudio cuyo objetivo principal era identificar factores de riesgo relacionados con

ETV. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses. En el momento de la inclusión en el estudio, además de una entrevista clínica y recogida de datos analíticos, se realizó un estudio de imagen para detectar ETV en extremidades junto con lectura de tomografía axial computerizada (TAC) de tórax y abdomen más reciente. Esta evaluación completa se volvió a realizar a los seis meses. Además, a 813 de estos pacientes se les realizó el modelo de Khorana.

Los principales factores de riesgo de ETV identificados tras un análisis multivariante y el riesgo relativo asociado a cada uno de ellos, se resumen en la tabla 22.

Tabla 22. Factores de riesgo de ETV en la cohorte ONKOTEV y coeficiente de riesgo (HR) de ETV asociado (adaptado de Cella et al. *The Oncologist* 2017; 22(5):601-608).

Factores de riesgo	Hazard ratio de ETV (IC 95%)	Significación estadística (p valor)
Modelo de Khorana > 2	2,51 (1,16-5,02)	< 0,001
Enfermedad metastática	3,40 (1,73-5,55)	< 0,001
Compresión tumoral vascular/ linfática	2,64 (1,47-4,74)	0,001
ETV previa	2,09 (1,13-3,87)	0,009

A cada uno de estos 4 factores se les asignó una puntuación conformando el modelo (tabla 23).

Tabla 23. Modelo predictivo de riesgo ONKOTEV.

Factor de riesgo	Puntuación
Modelo de Khorana > 2	1
ETV previa	1
Enfermedad metastática	1
Compresión tumoral vascular/linfática	1

A la hora de analizar los resultados de este estudio, se objetivó que cuando se aplicaba el modelo de Khorana en 813 pacientes, la incidencia de ETV a 12 meses fue de 8,8% en lo de bajo riesgo, 9,2% en riesgo intermedio y 21,7% en el grupo de riesgo alto, mostrando poca capacidad discriminatoria en los dos grupos de menor riesgo.

Utilizando el modelo ONKOTEV la incidencia a 12 meses de ETV en los pacientes con puntuación 0, 1, 2 y >2 fue de 3,7%, 9,7%, 19,4% y 33,9% respectivamente.

El área bajo la curva (AUC) a seis meses fue significativamente superior para el modelo ONKOTEV con un valor de 0,75 versus Khorana con AUC de 0,58 $p < 0,001$. A la luz de estos resultados el modelo ONKOTEV tuvo mejor capacidad predictiva.

Este grupo propone un modelo de riesgo de ETV que precisa de una evaluación extensa (incluyendo varias pruebas de imagen) al inicio del tratamiento quimioterápico y durante el transcurso de éste, lo que supone una limitación importante a la hora de generalizarlo debido a su complejidad.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, a diferencia de otros estudios, en ONKOTEV se detectaron mayor número de eventos tromboticos incidentales debido a la realización de estas pruebas de imagen, lo que refleja la realidad del paciente oncológico y la ETV. Cabe destacar que en este modelo por vez primera se tenían en cuenta los antecedentes de ETV como una variable a considerar, es decir, se valoraba un riesgo individual o una susceptibilidad a la trombosis medido en este caso por antecedentes en la historia clínica.

El modelo ONKOTEV se validó de manera retrospectiva en una cohorte de 165 pacientes con cáncer de páncreas¹⁷⁴. La incidencia de ETV en la corte fue elevada, con un 30,9% siendo la mitad de los casos episodios de trombosis visceral (51%). En el seguimiento a seis meses la incidencia acumulada de ETV para modelos 0 y 1 fue menor al 10% y 40% y 70% para los modelos 2 y ≥ 3 respectivamente. Los autores concluyeron que este modelo era adecuado para ser utilizado en los pacientes con cáncer de páncreas y que diferenciaba a aquellos pacientes de mayor riesgo candidatos a tromboprolifaxis.

La tabla 24 resume las principales características de los modelos de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos descritos en los apartados anteriores.

Tabla 24. Modelos de riesgo predictivos de ETV en pacientes oncológicos.

	Khorana	Viena CATS	PROTECHT	CONKO	ONKOTEV	Pépin
Nº variables	5	7	6	6	8	10
Utiliza Biomarcadores	No	Si	No	No	No	Si
Tipo de tumor	X	X	X	X	X	X
Anemia (Hb < 10gr/dL) o uso de AEE	X	X	X	X	X	X
Leucocitosis (> 11 x 10⁹/L)	X	X	X	X	X	X
Trombopenia (≥ 350 x 10⁹/L)	X	X	X	X	X	X
IMC > 35	X	X	X	-	X	X
D-dímero > 1,44 g/L	-	X	-	-	-	X
P-selectina soluble > 53,1 g/L	-	X	-	-	-	X
Administración gemcitabina o platino	-	-	X	-	-	-
ECOG PS	-	-	-	X	-	-
Estadio tumoral	-	-	-	-	X	-
Antecedentes de ETV	-	-	-	-	X	-
Compresión vascular por el tumor	-	-	-	-	X	-
Validación	Si	No	No	No	Si	No

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis; IMC: índice de masa corporal; QT: quimioterapia; ECOG PS: escala de estado general según la OMS.

1.7.4. Limitaciones del modelo predictivo de Khorana

El modelo de Khorana es un modelo de riesgo validado tanto interna como externamente, que ha aportado un gran valor en la estimación del riesgo de ETV en el paciente oncológico puesto que favoreció que la comunidad científica pudiera tener una primera herramienta para seleccionar un subgrupo de pacientes oncológicos que podrían beneficiarse de tromboprolifaxis. Además, es un modelo fácil de aplicar y que utiliza parámetros de evaluación sencillos que están al alcance de cualquier clínico.

El elevado valor predictivo negativo del modelo (VPN 98,5%) para un punto de corte superior o igual a 3 puntos (pacientes categorizados como de alto riesgo de ETV) permite discriminar al subgrupo de pacientes de bajo riesgo que no necesitarían tromboprolifaxis. En la tabla 25 se resumen los resultados obtenidos en el estudio inicial y en la cohorte de validación.

Tabla 25. Precisión en la predicción del riesgo de ETV del Modelo de Khorana.

Modelo de Khorana	Resultados (%) Cohorte inicial	Resultados (%) Cohorte de validación
Sensibilidad	40,0%	35,7%
Especificidad	88,0%	89,6%
VPP	7,1%	6,7%
VPN	98,5%	98,5%

Una de las principales limitaciones del modelo es el bajo valor predictivo positivo (VPP) con una incidencia de trombosis en torno al 7% en el grupo identificado por Khorana como de alto riesgo.

En un metaanálisis¹⁷⁵ que incluyó más de 34.000 pacientes reclutados en 55 cohortes diferentes, la incidencia de trombosis en el grupo clasificado como de riesgo bajo o intermedio fue más elevada de lo esperado (5,1% y 6,6% respectivamente) y hasta un 50% de los pacientes que desarrollaron trombosis no habrían sido categorizados como de alto riesgo por Khorana y sí como de riesgo intermedio-bajo. A la vista de estos resultados, parece necesaria una mejora del modelo a la hora de establecer el riesgo de trombosis en los pacientes oncológicos que reciben tratamiento ambulatorio lo que equivale a ser capaces de identificar con más precisión el número de pacientes de alto riesgo.

Otra limitación del modelo se basa en el hecho de que utiliza como una de las variables el índice de masa corporal elevado ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) que es un parámetro poco reproducible fuera de Estados Unidos, donde la prevalencia de obesidad en la población es menor. Dado que en otras áreas geográficas es difícil encontrar IMC de esa magnitud, esta variable no puntuaría de manera habitual cuando los modelos se aplican a población europea.

Con respecto al diseño del estudio a partir del cual se realizó el desarrollo del modelo de Khorana hay también algunas consideraciones importantes:

- El objetivo primario del estudio era determinar la incidencia de neutropenia febril en una cohorte de pacientes oncológicos que recibían profilaxis con G-CSF. Por tanto, la cohorte de derivación donde se evaluaron los diferentes factores de riesgo de trombosis que sirvieron para diseñar el modelo no había sido reclutada para realizar un estudio de trombosis asociada a cáncer.
- El modelo se desarrolló en una población oncológica de bajo riesgo de ETV, con un 34,6% de la muestra constituida por pacientes con cáncer de mama (un tumor poco trombogénico) que recibían quimioterapia en adyuvancia. Hay una infrarrepresentación de tumores con alto riesgo de trombosis. Por ejemplo, el porcentaje de tumores de páncreas y estómago fue menor del 1% y el de gliomas de 0,1%.
- De hecho, la incidencia global de eventos ETV en la cohorte fue baja, con $< 3\%$ de eventos, lo cual no concuerda con las cifras de trombosis asociada a cáncer en estudios epidemiológicos conocidos y presentados al principio de esta introducción.
- Para la definición de evento sólo se tuvieron en cuenta los eventos sintomáticos, cuando ya hemos señalado el importante papel que tiene la trombosis incidental en los enfermos oncológicos.
- La identificación del evento ETV se realizó por el investigador que trataba al paciente sin que existiera una revisión centralizada de eventos.
- La mediana de seguimiento de la cohorte fue corta, con tan sólo 2,5 meses.
- La edad y el estadio tumoral que son factores de riesgo identificados para ETV en el paciente oncológico, no se tuvieron en cuenta y no se utilizan como variables del modelo.

- Por último, el tipo de tratamiento antitumoral empleado tampoco se tuvo en cuenta. Es importante destacar que el desarrollo de este modelo acontece entre los años 2002-2005 previo al uso de nuevos tratamientos antitumorales como la terapia antiangiogénica, las nuevas terapias biológicas dirigidas y la inmunoterapia, que ya hemos visto que intervienen en el riesgo de trombosis.

1.7.5. Nuevos modelos de riesgo de ETV en el paciente oncológico

En los últimos años se han explorado nuevas variables que construyen diferentes aproximaciones a los modelos de riesgo de ETV en pacientes oncológicos previamente establecidos.

1.7.5.1. Modelo Compass-CAT

Un grupo internacional con investigadores en Francia y Oriente Medio puso en marcha un estudio prospectivo para identificar factores de riesgo de ETV sintomática en pacientes que recibían tratamiento quimioterápico ambulatorio y desarrollaron un nuevo modelo denominado COMPASS-CAT (*Prospective Comparison of methods for thromboembolic risk assessment with Clinical perceptions and AwareneSS in real life patients-Cancer Associated Thrombosis*). El resultado de este modelo de riesgo aplicado en pacientes con cáncer de mama, colon, pulmón y ovario seguidos a seis y doce meses se publicó en 2016¹⁷⁶.

1355 pacientes fueron incluidos en el estudio y el análisis a seis y doce meses se pudo hacer en 1023 y 952 pacientes respectivamente. La incidencia global de ETV a seis meses en la cohorte fue del 8,6%.

Los principales factores de riesgo de ETV identificados tras un análisis multivariante y el riesgo relativo asociado a cada uno de ellos, se resumen en la tabla 26.

Tabla 26. Factores de riesgo de ETV en la cohorte COMPASS-CAT y riesgo relativo de ETV asociado (adaptado de Gerotziafas et al. The Oncologist 2017; 22:1-10).

Factores de riesgo	Riesgo Relativo (IC 95%)	Significación estadística (p valor)
Régimen de QT que contenga antraciclina	2,33 (1,02-5,33)	0,04
Terapia anti-estrogénica en cáncer de mama	6,40 (3,16-12,96)	0,0001
Hospitalización	5,41 (2,90-10,08)	0,0001
Factores de riesgo cardiovascular + comorbilidades	5,18 (1,10-13,40)	0,0007
Diagnóstico de cáncer ≤ 6 meses	4,10 (2,10-7,98)	0,0001
Catéter central	3,24 (1,56-6,72)	0,0015
Plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L	2,53 (1,35-4,74)	0,0038
Estadio tumoral avanzado	1,93 (0,92-2,64)	0,0048

QT: quimioterapia.

Utilizando estos parámetros se propuso un modelo de riesgo asignado a cada factor una puntuación determinada (tablas 27 y 28).

Tabla 27. Modelo predictivo de riesgo COMPASS-CAT (adaptado de Gerotziafas et al. The Oncologist 2017; 22:1-10).

Factor de riesgo	Puntuación
Factores relacionados con el tumor:	
- Terapia anti-estrogénica en cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos o tratamiento con antraciclina	6
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer ≤ 6 meses	4
- Catéter venoso central	3
- Estadio tumoral avanzado	2
Factores de riesgo relacionados con el paciente:	
- Factores de riesgo cardiovascular	5
- Hospitalización reciente por enfermedad médica	5
- Historia previa de ETV	1
Biomarcadores:	
- Plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L	2

Tabla 28. Grupos de riesgo en el Modelo COMPASS-CAT (adaptado de Gerotziafas et al. *The Oncologist* 2017; 22:1-10).

Grupo de riesgo	Puntuación	Incidencia ETV
Bajo/intermedio	0-6	1,7%
Alto riesgo	≥ 7	13,3%

En el punto de corte para el grupo de alto riesgo (≥ 7) el VPN fue de 98% y el VPP de 13%. La sensibilidad y especificidad del modelo de riesgo fue de 88% y 52% respectivamente. El AUC fue de 0,85 indicando muy buena capacidad de discriminación.

El modelo evaluó una gran variedad de pacientes con diferentes tumores, incluyendo algunos de los más prevalentes como cáncer de mama. Otra diferencia importante con respecto al modelo de Khorana es que la mayoría de los pacientes estaban ya en tratamiento quimioterápico, mientras que en el modelo de Khorana se evalúan los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Para los autores esta es una ventaja del modelo, puesto que la preocupación por ETV quizás no es tan alta antes del inicio de tratamiento. Este modelo permite evaluar el riesgo durante el curso del tratamiento, una vez que la enfermedad tumoral está aparentemente bajo control y otros aspectos que impactan en la calidad de vida del paciente pueden ser tenidos en cuenta.

Los autores también explicaron que solo se diagnosticaron episodios sintomáticos de ETV, y este hecho puede suponer una limitación importante para el estudio. De hecho, la incidencia de trombosis en los pacientes con cáncer de pulmón fue anormalmente baja (3,68%) reflejando quizás una mayor prevalencia de eventos incidentales no diagnosticados.

Un grupo norteamericano ha realizado la primera validación externa retrospectiva¹⁷⁷ en 3.814 pacientes con cáncer en estadio avanzado de mama, ovario, pulmón y colon. La incidencia de ETV en esta cohorte fue del 5,85%. En los pacientes de riesgo bajo-intermedio la incidencia de ETV fue de 2,27% y de 6,31% en los de alto riesgo. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron de 95%, 12%, 6,31% y 97,7%. La precisión de la modelo medida utilizando el área bajo la curva (AUC) fue de 0,62. Esta validación demostró una capacidad predictiva modesta del modelo, con un buen VPN.

1.7.5.2. Nomograma de Pabinger (Modelo CATS/MICA)

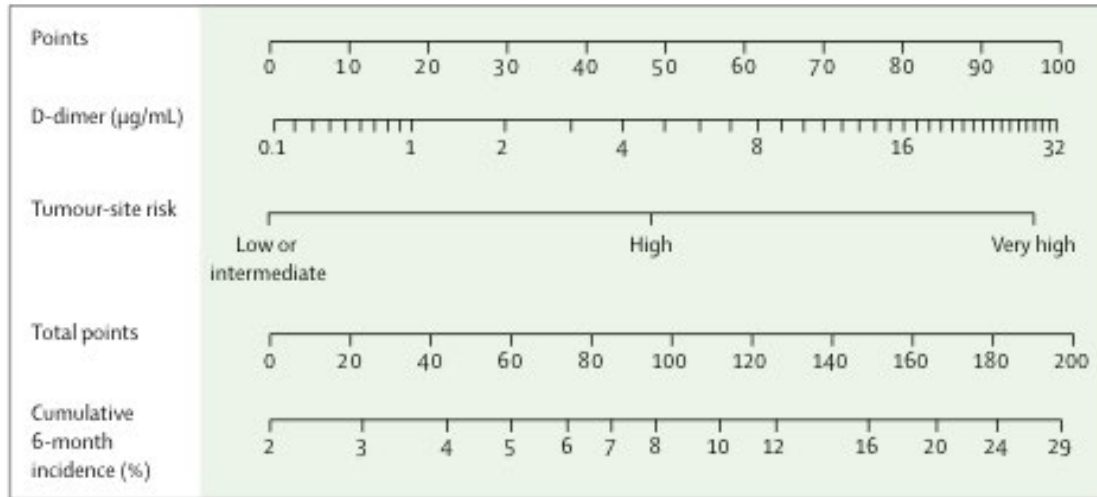
El grupo de Viena con la Dra. Ingrid Pabinger, vuelve a utilizar los datos de la cohorte prospectiva Viena-CATS (1423 pacientes) para desarrollar un modelo predictivo de riesgo y a su vez realiza una validación externa posterior en otra cohorte prospectiva, la cohorte multinacional MICA (*Multinational Cohort Study to identify cancer patients at a High Risk of venous Thromboembolism*) con 832 pacientes¹⁷⁸.

El modelo de riesgo propuesto consta únicamente de dos variables: una clínica, el tipo de tumor y su riesgo de trombosis según las revisiones publicadas hasta la fecha (muy alto, alto e intermedio-bajo riesgo) y concentraciones continuas de un biomarcador, el D-dímero, que fue seleccionado frente a otros biomarcadores dada su amplia disponibilidad en laboratorios de rutina, y que ya había sido utilizado en la ampliación del modelo de Khorana que realizó este mismo grupo¹⁶¹.

El seguimiento de los pacientes en ambas cohortes se realizó a seis meses y se consideraron tanto eventos tromboticos incidentales como sintomáticos. Ambas cohortes incluyeron un amplio rango de tumores sólidos en diferentes estadios clínicos, excluyendo gliomas y mielomas.

Durante los seis meses de seguimiento la incidencia de ETV en las cohortes CATS y MICA fue del 6% en cada una. Tras analizar diferentes posibles variables clínicas para el modelo de riesgo, los autores decidieron seleccionar la localización del tumor y el valor continuo de D-dímero y de esta manera estimar el riesgo de ETV a seis meses. Para facilitar el cálculo de riesgo de ETV a seis meses se diseñó un nomograma o gráfico en papel (figura 8) y también se habilitó una página web de la Universidad de Viena (<https://cemsis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/cancer-vte/>) con una calculadora para estimar el riesgo. El modelo de predicción clínica se calibró adecuadamente en ambas cohortes.

Figura 8. Nomograma para la predicción del riesgo de ETV a 6 meses (Modelo CATS/MICA).



Reproducido con permiso del grupo de Viena. Lancet Haematology 2018. Jul; 5(7):e289-e298

Los HR fueron 1,96 (IC95% 1,41–2,72; $p=0,0001$) para muy alto o alto riesgo versus intermedio o bajo riesgo y 1,32 (IC95% 1,12–1,56; $p=0,001$) para la duplicación de la concentración de dímero-D.

En la cohorte CATS, para la detección de un riesgo de ETV del 15% a seis meses (alto riesgo) el modelo mostró una sensibilidad del 15%, especificidad de 96%, VPP 18% y VPN del 95%. La capacidad predictiva medida con el área bajo la curva estadístico-c fue de 0,66 (IC 95% 0,63-0,67).

En la cohorte de validación externa MICA para la detección de un riesgo de ETV del 15% (alto riesgo) a seis meses el modelo mostró una sensibilidad del 8%, especificidad de 99%, VPP 29% y VPN del 95%. El estadístico-c fue de 0,68 (IC 95% 0,62-0,74).

El modelo es sencillo y fácilmente aplicable, permitiendo un cálculo simple que estima en porcentaje la incidencia de trombosis a seis meses. Sin embargo, presenta algunas limitaciones.

En primer lugar, cualquier determinación de D-dímero que no se realice con la misma técnica utilizada en el modelo (Diagnostica Stago®) debería validarse antes de confirmar que se puede utilizar de manera similar a como se utiliza en el nomograma.

Por otro lado, dado que la variable clínica única es la localización del tumor, hay una limitación para usarlo únicamente en los tipos de tumor que se incluyeron en ambas cohortes de validación.

Por último, parece un modelo demasiado sencillo que elude otras variables con efecto demostrado en el riesgo de ETV en cáncer como podría ser el estadio tumoral y las características del paciente, ambas variables utilizadas en otros modelos de riesgo y con un peso demostrado. También destaca que el estadístico-c observado en la cohorte de desarrollo (0,66) y validación (0,68) son inferiores al AUC observado en las cohortes iniciales del modelo de Khorana.

1.7.6. Modelos por tipo de tumor

Una de las primeras limitaciones atribuidas al modelo de riesgo de Khorana fue el hecho de que el modelo no podría aplicarse a tumores diferentes de los que habían sido incluidos en la cohorte inicial. Debido a esta posible limitación, muchas líneas de investigación han estado dirigidas al desarrollo de modelos de predicción de riesgo exclusivos para una neoplasia determinada. Los principales modelos por tipo de tumor (principalmente neoplasias de tumores sólidos) se detallan a continuación.

1.7.6.1. Cáncer de pulmón

El grupo polaco de la doctora Rupa-Matysek¹⁷⁹ evaluó de manera retrospectiva la capacidad predictiva de diferentes modelos de riesgo en una cohorte de 118 pacientes con cáncer de pulmón con una incidencia de trombosis del 17% y mediana de 2,5 meses desde el diagnóstico. Los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico con gemcitabina, pacientes con historia previa de fibrilación auricular y pacientes con enfermedad renal crónica presentaron mayor riesgo de ETV. En el análisis multivariable realizado, el presentar una puntuación elevada en el modelo COMPASS-CAT¹⁷⁶ (OR= 8,73; IC 95% 1,01–75,22 p = 0,049), tratamiento con gemcitabina (OR= 3.37; IC 95% 1.09–10.39, p = 0.035) y presencia de fibrilación auricular (OR= 7.19; IC 95% 1.89–27.33, p = 0.004) se asociaron significativamente con mayor riesgo de ETV. De los modelos de riesgo analizados, tan sólo el COMPASS-CAT fue capaz de identificar al 100% de los pacientes con cáncer de pulmón que desarrollaron ETV y fue el que mejor discriminó entre pacientes con alto y bajo riesgo de desarrollar ETV con un valor del estadístico-c de 0,89.

Recientemente un grupo australiano¹⁸⁰ ha publicado los resultados derivados de la utilización en una cohorte prospectiva de cáncer de pulmón no microcítico de un modelo de predicción de riesgo dinámico, que incluye la evaluación de parámetros clínicos y biomarcadores no solo en el momento inicial del tratamiento antitumoral (quimioterapia y/o radioterapia), sino también a lo largo de la evolución de la enfermedad y con el tratamiento iniciado. De esta manera los autores sugieren que no se infraestima la contribución de la propia evolución de la enfermedad y el efecto del tratamiento administrado en el riesgo de ETV.

Se reclutaron 129 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico (cohorte BIOTEL) con mediana de seguimiento de 22 meses y se validó el modelo de riesgo en una cohorte también prospectiva de 71 pacientes diagnosticados de tumor gastrointestinal (cohorte BIOTEGC) con mediana de seguimiento de 30 meses.

La incidencia de ETV en la cohorte de pacientes con cáncer de pulmón fue del 19% y la mayoría de los episodios fueron EP. Los principales biomarcadores que se evaluaron fueron el D-dímero, fibrinógeno y diferentes parámetros como resultado de la realización de tromboelastografía. Se evaluaron múltiples parámetros clínicos como tipo de tratamiento empleado, estadio tumoral, histología, edad, sexo, ECOG PS, y en base a diferentes análisis estadísticos se seleccionaron los que formarían parte del modelo.

Con respecto a los biomarcadores, el D-dímero tuvo la mayor capacidad predictiva de ETV con un punto de corte de $\geq 1,5$ mg/L, seguido de fibrinógeno ≥ 4 g/L. Con respecto a los parámetros clínicos el parámetro más influyente fue la administración de tratamiento quimioterápico y el ECOG PS.

Utilizando estos resultados el grupo desarrolla tres posibles modelos. La categorización de los pacientes como alto riesgo en cada uno de los modelos se resume en la tabla 29:

Tabla 29. Modelos de riesgo dinámicos en la cohorte BIOTEL (cáncer de pulmón no microcítico) (adaptado de Alexander et al. *Cancers (Basel)* 2019;11 (1): 50).

Modelo	Variables para alto riesgo de ETV	
	Variables obligatorias	Al menos una variable
Modelo 1	Tratamiento quimioterápico	<ul style="list-style-type: none"> - D-dímero basal $\geq 1,5$ mg/L - D-dímero al mes de iniciar tratamiento $\geq 1,5$ mg/L - D-dímero basal $\geq 0,5$ mg/L + fibrinógeno ≥ 4 g/L
Modelo 2	Tratamiento quimioterápico	<ul style="list-style-type: none"> - D-dímero basal $\geq 1,5$ mg/L - D-dímero basal $\geq 0,5$ mg/L + fibrinógeno ≥ 4 g/L
Modelo 3	Tratamiento quimioterápico + ECOG PS ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> - D-dímero basal $\geq 1,5$ mg/L - D-dímero al mes de iniciar tratamiento $\geq 1,5$ mg/L - D-dímero basal $\geq 0,5$ mg/L + fibrinógeno ≥ 4 g/L

Los resultados a la hora de evaluar las capacidades predictivas de cada uno de los modelos en la cohorte de pulmón se resumen en la tabla 30.

Tabla 30. Capacidad predictiva de los Modelos de riesgo en la cohorte BIOTEL (cáncer de pulmón no microcítico) (adaptado de Alexander et al. *Cancers (Basel)* 2019;11 (1): 50).

Modelo de Riesgo	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	AUC (IC 95%)
Modelo 1	100 (79-100)	34 (23-47)	27 (16-40)	100 (85-100)	0,67 (0,61-0,73)
Modelo 2	94 (70-100)	39 (27-52)	27 (16-40)	96 (81-100)	0,66 (0,58-0,75)
Modelo 3	94 (70-100)	49 (37-62)	31 (18-45)	97 (85-100)	0,72 (0,62-0,80)

Los autores también evaluaron la capacidad predictiva de los modelos de riesgo de Khorana⁵⁶, PROTECHT¹⁶⁶, CONKO¹⁷⁰, Viena-CATS¹⁶¹ y CATS/MICA¹⁷⁸ en la misma cohorte, demostrando una mayor capacidad de detectar pacientes de alto riesgo con el modelo que ellos proponen (rango en el porcentaje de pacientes de alto riesgo identificados con los Modelos 1-3 entre 72-59% versus 24-64% con los modelos previamente publicados).

El Modelo 1 clasificó al 72% de los pacientes como de alto riesgo con una probabilidad acumulada de ETV del 27% comparada con el 0% en los de bajo riesgo. El Modelo 2 que omitía la evaluación del D-dímero al mes de iniciar el tratamiento, disminuyó la capacidad predictiva del modelo. Con respecto al Modelo 3, el hecho de añadir el ECOG PS como variable, similar a lo que se plantea en el modelo CONKO en cáncer de páncreas, aumentó la especificidad y el VPP, aunque los autores plantearon que debido a la reducción en la sensibilidad y puesto que la interpretación del ECOG PS es subjetiva, recomiendan utilizar el Modelo 1.

Junto con la gran capacidad predictiva frente a los modelos publicados que demuestra este modelo en la cohorte específica de cáncer de pulmón, los autores publicaron en su trabajo los resultados obtenidos en la cohorte de validación en tumores digestivos, de modo que se intuye que la intención no es limitar este Modelo de riesgo únicamente a cáncer de pulmón sino utilizarlo en diferentes tipos de tumor. En la cohorte de cáncer gastro-intestinal (BIOTEGIC) la incidencia de ETV fue del 10% y cuando se aplicó el modelo de riesgo, se reprodujeron los datos observados en la cohorte de pulmón con un 71% de sensibilidad y un 39% de especificidad. El modelo identificó un 62% de pacientes en la categoría de alto riesgo de ETV, a diferencia de los modelos de Khorana, PROTECHT y CONKO con una sensibilidad en torno al 14%.

Este modelo aporta como novedad la posibilidad de evaluar variables de riesgo de manera dinámica a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero utiliza sobre todo biomarcadores para estimar el riesgo en detrimento de variables clínicas.

1.7.6.2. Gliomas

Los gliomas de alto grado son un tipo de tumor con alta incidencia de trombosis y manejo complejo en cuanto a instauración de tromboprofilaxis debido al alto riesgo de sangrado intracraneal y fatal. La incidencia de ETV en este tipo de pacientes es elevada oscilando entre el 7-24%. Factores de riesgo de ETV identificados serían entre otros el subtipo de tumor, el tipo de la intervención quirúrgica que se realiza, la presencia de micro-trombosis intratumoral, la aparición de parálisis de extremidades y el tamaño tumoral. El grupo de Viena de la Dra. Pabinger propuso en 2014 en un trabajo firmado por Thaler et al.⁶⁷ dos modelos de riesgo específicos utilizando biomarcadores para los gliomas de alto grado tras ser sometidos a neurocirugía. El estudio para valorar la capacidad predictiva de los dos

modelos se realizó en una cohorte de 141 pacientes con una incidencia de ETV del 17% y mediana de seguimiento de 302 días. Los principales parámetros que se utilizaron en cada uno de los modelos fueron:

- Modelo 1: bajo nivel de plaquetas (< 25 percentil de la población del estudio) y P-selectina elevada (\geq 75 percentil). Se adjudicaba un punto por cada variable presente. La probabilidad acumulada de ETV a 12 meses fue del 9,7% para un modelo de 0, 18,9% para un modelo de 1, y 83,3% para un modelo de 2 (que incluyó sólo 6 pacientes).
- Modelo 2 designado con biomarcadores más fácilmente realizables en laboratorios de coagulación de rutina: bajo nivel de plaquetas (<25 percentil de la población del estudio), niveles elevados de leucocitos y D-dímero elevado (\geq 75 percentil). Se adjudicaba un punto por cada variable presente. La probabilidad acumulada de ETV a 12 meses fue del 3,3% para un modelo de 0, 23,0% para un modelo de 1, y 37,7% para un modelo de 2 o 3.

El estudio tuvo limitaciones debido al tamaño muestral y el bajo número de eventos observados. Sin embargo, supone el planteamiento de modelos de riesgo específicos para este tipo de tumor y garantiza una validación futura que permitiera establecer recomendaciones más precisas.

Este mismo grupo investigó la presencia de la glicoproteína podoplanina⁷¹ (relacionada con la agregación plaquetaria) en el tumor y su correlación con un mayor riesgo de ETV en un estudio publicado en 2018. 213 pacientes con glioblastomas multiformes incluidos en la cohorte prospectiva Viena-CATS fueron seguidos durante una mediana de 2 años con una incidencia de ETV del 13,6%. Aquellos pacientes en los que se demostró la presencia de podoplanina en el tumor tuvieron un mayor riesgo de padecer ETV (HR 5,71; IC 95% 1,52-21,26, $p=0,01$) con independencia de la edad, sexo e histología tumoral. La presencia de podoplanina también se relacionó de manera significativa con cifras elevadas de D-dímero ($p < 0,001$). Los autores concluyen que la expresión de podoplanina en glioblastoma multiforme se correlaciona con el riesgo de ETV y plantean incluir este biomarcador en futuros modelos de riesgo de ETV en esta población específica de pacientes.

1.7.6.3. Tumor germinal de testículo

Los pacientes con tumores germinales de testículo reciben tratamiento quimioterápico con esquemas que contienen cisplatino, fármaco asociado con un aumento del riesgo de ETV. Además, muchos pacientes con enfermedad diseminada presentan grandes masas adenopáticas retroperitoneales (diámetro menor de 5 cm) que pueden causar estasis venosa y también aumentan el riesgo de ETV.

Un grupo de Toronto liderado por el Dr. Srikantham planteó la hipótesis de una posible asociación entre la presencia de grandes masas adenopáticas en pacientes con tumor germinal testicular avanzado y la aparición de ETV en el seno del tratamiento quimioterápico, y planteó la utilización de estos dos parámetros en un modelo de riesgo específico para estos pacientes¹⁸¹.

Los autores estudiaron una cohorte de 216 pacientes con tumor germinal testicular avanzado que recibían tratamiento quimioterápico con esquemas con contenían cisplatino y que presentó una incidencia de ETV del 10%. La presencia de grandes masas adenopáticas fue considerado como factor de alto riesgo de trombosis. Los autores compararon este modelo con el modelo de Khorana y lo validaron en una cohorte externa londinense.

La presencia de grandes masas adenopáticas se asoció con mayor riesgo de ETV (OR 5,26 $p=0,001$). La única presencia de grandes masas adenopáticas demostró en esta población de pacientes mayor capacidad discriminativa a la hora de estimar el riesgo de trombosis (AUC 0,71) comparada con el modelo de Khorana (AUC 0,67).

Otro grupo de investigadores perteneciente a la Universidad de Graz¹⁸² toma como punto de partida este modelo y lo evalúa en una cohorte retrospectiva de 657 pacientes con tumor germinal testicular en todos los estadios de la enfermedad, siendo validado en una cohorte independiente de 349 pacientes del Hospital Universitario de Zurich. La incidencia de ETV en la cohorte inicial fue del 5,2% y del 5,2% en la de Zurich. La mediana de seguimiento en ambas cohortes fue de un año.

Tras realizar un análisis multivariable de los diferentes factores de riesgo que podían contribuir a padecer un episodio de ETV, el estadio clínico y el tratamiento quimioterápico fueron los que más peso tuvieron, aunque los autores decidieron considerar solo el estadio clínico puesto que fue la variable con mayor capacidad discriminativa.

El grupo consideró que junto con la presencia de masa adenopática retroperitoneal > 5 cm, el estadio clínico mejoraba la capacidad predictiva del modelo con AUC 0,75 utilizando las dos variables versus 0,63 ($p=0,007$) cuando se utilizaba solo la masa retroperitoneal. Este hallazgo también se confirmó en la cohorte de validación, reflejando la importancia de la carga tumoral (estadio clínico) a la hora de estimar el riesgo de ETV en esta población de pacientes.

1.7.6.4. Cáncer Ginecológico

Los tumores ginecológicos presentan alto riesgo de ETV teniendo en cuenta que la cirugía pélvica y los agentes quimioterápicos con mayor potencial trombogénico se utilizan ampliamente en esta población.

El modelo THROMBOGYN¹⁸³ se desarrolla a partir de una cohorte prospectiva de 616 pacientes con cánceres ginecológicos que habían sido sometidas a cirugía y que fueron seguidas durante 24 meses. Posteriormente se validó en una cohorte de derivación de 406 pacientes.

El modelo inicial utilizó parámetros sencillos como el IMC >30, hemoglobina <11,5 g/dl y tratamiento quimioterápico atribuyendo un punto a cada variable. En 290 pacientes de la cohorte de validación se testó una ampliación de este modelo inicial añadiendo dos biomarcadores, el D-dímero y la producción endógena de trombina (ETP) y creando un modelo de cinco parámetros

La incidencia de ETV en la cohorte de derivación fue de un 8,8%. Utilizando el modelo se establecieron tres niveles de riesgo. En el modelo de riesgo bajo el 1,3% de los pacientes sufrió un episodio de ETV comparado con el 17,6% en el grupo de alto riesgo ($p < 0,0001$).

En la cohorte de validación con el modelo de cinco puntos se aumentó la capacidad predictiva del modelo, con una incidencia de ETV de 42% en los pacientes de alto riesgo (puntuación 4-5) versus 2,6% en el de bajo riesgo (puntuación 0-2) ($p < 0,0001$).

La capacidad predictiva del modelo se midió utilizando el área bajo la curva (AUC) con valor de 0,71 (IC 95% 0,64-0,78) y 0,69 (IC 95% 0,6-0,78). Los autores concluyeron que el modelo es adecuado para establecer el riesgo en pacientes con cáncer ginecológico que han recibido cirugía y puede identificar a aquellas pacientes que se beneficiarían de una profilaxis extendida.

1.7.6.5. Linfomas

La incidencia de complicaciones trombóticas en los linfomas oscila entre 1,5%-59,5%, siendo superior en los linfomas no Hodgkin (LNH) que en la enfermedad de Hodgkin (EH). Dentro de los linfomas, los subgrupos con mayor incidencia son el LNH cerebral primario cerebral y el LNH B mediastínico. En estos tumores el diagnóstico de ETV también se ha asociado con una peor supervivencia y la mayor incidencia de eventos se observa en los primeros tres meses tras el diagnóstico.

En 2016 un grupo de la universidad de Belgrado publicó el modelo THROLY de ETV asociada a cáncer¹⁸⁴. Este modelo se realizó a partir de una cohorte prospectiva de 1820 pacientes diagnosticados de linfomas (incluyendo LNH y EH) y se validó externamente en una cohorte de 584 pacientes. La incidencia de ETV en la cohorte original fue del 5,3% y del 5,8% en la cohorte de validación.

Se estudiaron diferentes tipos de variables, dividiéndose en variables clínicas, algunas procedentes del modelo de Khorana y otras propias de las neoplasias linfoides. Las variables que se relacionaron con riesgo para ETV se resumen en la tabla 31.

Tabla 31. Modelo de riesgo THROLY: variables y categorías de riesgo (adaptado de Antic et al. American Journal Hematology 2016;91 (10): 1014-1019).

Variable	Puntos
ETV/IAM/ACV previo	2
Movilidad reducida (ECOG 2-4)	1
Obesidad (IMC>30 kg/m ²)	2
Enfermedad extranodal	1
Masa mediastínica	2
Neutropenia <1 x 10 ⁹ /L	1
Hemoglobina <10 gr/dL	1

Al igual que el modelo de Khorana este modelo otorga una puntuación a cada variable y define tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto riesgo. La incidencia de ETV en función de la categoría de riesgo en las cohortes de desarrollo y validación fueron las siguientes respectivamente:

- Bajo riesgo (0-1 puntos): 1,5-2,4%.
- Riesgo intermedio (2-3 puntos): 19,8-24,6%.
- Alto riesgo (³ 4): 65,2-71,4%.

Para los pacientes clasificados como riesgo intermedio y alto, el VPN fue de 98,5%, el VPP 25,1%, la sensibilidad de 75,4% y la especificidad de 87,5%.

En el análisis de la regresión logística multivariante se observó una diferencia estadísticamente significativa en la predicción del riesgo favorable al modelo Throly en comparación con el modelo de Khorana.

Como crítica a este modelo, se argumenta si un mismo modelo es válido para la valoración del riesgo de linfomas con comportamiento clínico tan diferente como pueden ser los linfomas altamente agresivos como el linfoma de Burkitt o linfoblástico, o linfomas indolentes como el linfoma folicular o de la zona marginal, o la enfermedad de Hodgkin con una patogenia muy diferente.

1.8. LIMITACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS MODELOS DE RIESGO CLINICOS DE ETV EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

El desarrollo de nuevos modelos de riesgo de ETV a partir de Khorana y modelos de riesgo específicos por tumor no ha sido suficiente para mejorar la capacidad predictiva.

Un grupo internacional liderado por el Dr. Nick van Es en Holanda, evaluó de manera prospectiva la validez de diferentes modelos de riesgo (Khorana⁵⁶, Viena-CATS¹⁶¹, PROTECHT¹⁶⁶ y CONKO¹⁷⁰) en una cohorte prospectiva oncológica de 876 pacientes que fue seguida durante seis meses¹⁸⁵. La incidencia de ETV en esta cohorte formada por diferentes tipos de tumores incluyendo tumores digestivos, pulmón, mama, ovario y vejiga, fue del 6,1%. Los autores evaluaron la capacidad predictiva de los cuatro modelos de riesgo mediante el cálculo del área bajo la curva por el valor estadístico-c. Los resultados obtenidos al aplicar los diferentes modelos de riesgo se resumen en la tabla 32.

Tabla 32. Comparación de la capacidad predictiva de los diferentes modelos de riesgo clínicos de ETV en pacientes oncológicos. Cohorte prospectiva de Van Es (adaptado de Van Es et al. *Haematologica* 2017 102 (9): 1494-1501).

N= 876	Khorana	Viena CATS	PROTECHT	CONKO
Estadístico-c (IC 95%)	0,52 (0,47-0,58)	0,58 (0,51-0,66)	0,59 (0,52-0,66)	0,53 (0,47-0,59)
% Pacientes Alto riesgo (≥ 3 puntos) (IC 95%)	13 (11-15)	27 (24-30)	35 (31-38)	15 (13-18)
Incidencia de ETV Bajo riesgo % (IC 95%)	6,5 (4,8-8,4)	5,5 (3,8-7,6)	4,7 (3,1-6,8)	6,4 (4,7-8,4)
Incidencia de ETV Alto riesgo % (IC 95%)	6,5 (2,8-12)	9,1 (5,8-13)	9,6 (6,6-13)	7,1 (3,5-12)
SHR para pacientes de alto riesgo (≥ 3 puntos) vs bajo-riesgo (≤ 2 puntos) (IC 95%)	1,0 (0,4-2,3)	1,7 (1,0-3,1)	2,1 (1,2-3,6)	1,1 (0,5-2,4)

SHR= sub-hazard ratio

Ninguno de los modelos tuvo una capacidad predictiva superior a 0,6 lo cual demuestra una importante limitación a la hora de evaluar el riesgo.

Cuando se aplicaron los diferentes modelos a la cohorte de pacientes, entre el 13 y el 35% de pacientes fueron categorizados como alto riesgo. La incidencia de ETV en esos pacientes de alto riesgo varió entre el 6,5% para el modelo de Khorana y el 9,6% para el PROTECHT¹⁶⁶. Los pacientes clasificados como de alto riesgo por el modelo Viena-CATS¹⁶¹ o por el PROTECHT¹⁶⁶ tuvieron más riesgo de padecer un episodio de ETV (SHR de 1,7 y 2,1 respectivamente) que aquellos clasificados por el resto de los modelos donde el SHR fue de 1 (no más riesgo). A pesar de esta ligera concordancia en el aumento de riesgo y la mayor aparición de trombosis, la capacidad predictiva fue muy modesta, como expusimos anteriormente.

El grupo de trombosis y cáncer de la SEOM liderado por el Dr. Muñoz co-director de esta tesis realizó un análisis similar en la cohorte ONCOTHROMB-02, una cohorte prospectiva que comenzó a reclutar pacientes en el año 2016¹⁸⁶. En un análisis inicial de 126 pacientes

con tumores digestivos, pulmón y sistema nervioso central que iban a recibir tratamiento quimioterápico ambulatorio y que han sido seguidos durante 12 meses, se evaluaron cinco modelos clínicos: Khorana⁵⁶, PROTECHT¹⁶⁶, CONKO¹⁷⁰, Viena-CATS¹⁶¹ modificado sin P-selectina y el Modelo CATS/MICA¹⁷⁸. La capacidad predictiva de los modelos se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC tal y como se detalla en la tabla 33.

Tabla 33. Comparación de la capacidad predictiva de los diferentes modelos de riesgo clínicos. Cohorte prospectiva ONCOTHROMB-02.

n=126	Khorana	PROTECHT	CONKO	Viena CATS (D-dimero)	CATS/MICA
AUC	0,522 (p=0,598)	0,551 (p=0,311)	0,515 (p=0,735)	0,53 (p=0,591)	0,60 (p=0,06)
Sensibilidad	79,4%	55,9%	75,8%	38,4%	38,5%
Especificidad	25%	54,3%	27,3%	64,7%	81,4%
LR+	1,06	1,22	1,04	1,18	2,07
LR-	0,82	0,81	0,89	0,91	0,76

LR = likelihood ratio (razón de verosimilitud)

De nuevo quedó evidenciado que todos los modelos tuvieron resultados muy modestos en el cálculo del AUC siendo tan solo igual a 0,6 el AUC para el modelo CATS/MICA, un modelo de riesgo fácil de aplicar que considera el riesgo de ETV asociado al tumor y el valor de D-dímero como principales parámetros a considerar.

A la luz de estos resultados, es evidente que los modelos que incluyen únicamente variables clínicas presentan una limitación en la capacidad predictiva y que es necesario desarrollar nuevos modelos que utilicen otro tipo de variables.

1.9. INCORPORACIÓN DE LA GENÓMICA EN LOS MODELOS DE RIESGO DE ETV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

En los apartados anteriores de esta tesis se han revisado los nuevos modelos de riesgo de ETV en el paciente oncológicos que podrían mejorar la capacidad predictiva del modelo de Khorana⁵⁶. Algunos de esos modelos adquieren un carácter muy específico y se centran en un tipo de tumor concreto. Otros modelos proponen la incorporación de nuevas variables clínicas o analíticas diferentes a las que se consideraron en el modelo de Khorana. Sin embargo, llama la atención que ningún modelo de riesgo tiene en cuenta la genómica del individuo, siendo como es la ETV una entidad con un marcado componente hereditario.

Para nuestro grupo de investigación, compuesto por el grupo de trombosis y cáncer de la SEOM liderado por el Dr. Muñoz y la Unidad de Genómica para Enfermedades Complejas del *Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* (Barcelona) liderado por el Dr. Soria (ambos co-directores de esta tesis) la genómica tiene una especial relevancia a la hora de predecir el riesgo de ETV. Es por ello por lo que desde el año 2012, comenzaron una línea de investigación con el objetivo de determinar cuáles son los factores genéticos y clínicos que ayudarían a predecir el riesgo de ETV en los pacientes oncológicos ambulatorios para poder establecer estrategias de prevención eficaces.

A lo largo de esta introducción se ha puesto de manifiesto que la ETV es una enfermedad multifactorial y compleja que se origina por la combinación de múltiples factores. En este apartado queremos poner de manifiesto la importancia del papel relevante de la genética, ya que la heredabilidad de la ETV se ha estimado hasta en el 60%¹⁸⁷ en la población general.

Las bases genéticas de la trombosis son reconocidas desde 1965 cuando Egeberg¹⁸⁸ describió una familia con trombofilia debido a un déficit de antitrombina III (ATIII). Posteriormente se añadieron otras alteraciones genéticas asociadas con trombofilia como las deficiencias en la síntesis de anticoagulantes naturales (proteína C y proteína S). Estos estudios investigaban genes candidatos implicados en la producción de estos anticoagulantes naturales en familias con varios individuos afectados por trombosis mediante estudios de ligamiento o segregación familiar. En estos primeros estudios, se encontraron mutaciones con pérdida de función (*loss-of-function*) en las zonas codificantes de los genes. Eran mutaciones raras (frecuencia <1 % en la población) pero con efectos importantes ya que los portadores de la mutación mostraban un riesgo de padecer la enfermedad unas 10 veces superior a los no portadores (OR=10). La explicación a este

fenómeno se encontraba en el patrón de herencia autosómico dominante, por lo que se pensó que la trombofilia familiar estaba causada por un defecto génico dominante con una reducida penetrancia, lo cual podría explicar la variabilidad observada en la expresividad clínica.

Este modelo quedó en entredicho a través del estudio sistémico de la deficiencia de proteína C realizado en los años 90, planteándose entonces la trombofilia familiar como un modelo de herencia poligénico donde la co-segregación de uno o más factores genéticos adicionales incrementaría el riesgo trombótico¹⁸⁹. Esta hipótesis se confirmó después de la identificación de la mutación del factor V Leiden (FVL) en el gen que codifica al factor V de la coagulación y la mutación G20210A en el gen que codifica a la protrombina (PT) o factor II de la coagulación. Estas dos mutaciones tenían un efecto menos fuerte sobre el riesgo de trombosis (OR=2,5-3), pero una frecuencia bastante superior en la población (entre 2-8 %) por lo que se empezó a hablar de polimorfismos de riesgo en lugar de mutaciones.

A principios del 2000 se descubrieron también las variaciones en la cadena gamma del Fibrinógeno y las variaciones en el gen que codifica al receptor de la proteína C y ambos se añadieron al espectro de alteraciones genéticas relacionadas con trombosis en la población general. Por tanto, hasta la llegada de los estudios globales del genoma (*genome-wide association Studies, GWAS*), había seis factores de riesgo genético para trombosis bien establecidos:

- Las deficiencias en generación y funcionalismo de la antitrombina III, proteína C y proteína S.
- Las mutaciones en el Factor V Leiden.
- La mutación G202310A del gen de la protrombina.
- Las variaciones en la cadena gamma del fibrinógeno (FGG).
- La presencia de un determinado grupo sanguíneo (ABO), ya que desde finales de los años 60 se conocía que portadores del grupo sanguíneo no-0 presentaban un riesgo entre 2 y 4 veces superior de padecer eventos trombóticos
- Las variaciones en el receptor de la proteína C.

1.9.1. Polimorfismos de nucleótido simple (SNPs)

Con el cambio de milenio y la llegada de nuevas herramientas en genómica la visión de muchos trastornos hereditarios ha cambiado ostensiblemente. En el caso de la trombofilia hereditaria, actualmente se la considera como una enfermedad multifactorial y compleja en la que diferentes evidencias científicas nos hablan de la implicación en el riesgo de múltiples genes y biomarcadores. La variabilidad de esta diversidad genética puede medirse a partir de los polimorfismos de nucleótido simple (*single nucleotide polymorphism*) o SNP.

Un polimorfismo de nucleótido simple es una posición de un nucleótido en el genoma que puede cambiar en la población. Esta variación en la secuencia de ADN afecta a un solo par de bases y representa el marcador genético de diversidad más ampliamente distribuido en el genoma humano. Cada una de las posibles versiones del polimorfismo se llama alelo o variante alélica. La gran mayoría de los polimorfismos son silenciosos (no tienen ningún efecto visible) o se localizan en zonas reguladoras provocando ligeros cambios en la expresión de los genes. Los SNPs actúan como verdaderas señales moleculares que permiten identificar la expresión génica de muchas enfermedades, entre las que se encuentra la trombosis.

Los SNPs explican hasta el 90% de la diversidad fenotípica humana. La alteración de un nucleótido en la secuencia de ADN es considerada como un polimorfismo en lugar de una mutación si su incidencia en la población es superior al 1%. Aunque la mayor parte de los SNPs se localizan en los exones, fuera de las secuencias de ADN que realmente codifican, su proximidad a un determinado gen alterado con el que segrega en forma conjunta lo transforma en un indicador útil para detectar potenciales anomalías génicas. Actualmente se han descrito en torno a 10 millones de SNPs, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente un SNP por cada 100-300 nucleótidos.

Los SNPs actúan como improntas de nacimiento y su variedad caracteriza a diferentes grupos poblacionales. Cada individuo es portador de un patrón propio de SNPs que lo identifica y que comparte con su grupo étnico.

Diversos estudios han documentado la importancia funcional de los SNPs a la hora de determinar variaciones en la susceptibilidad de los individuos a padecer diferentes enfermedades entre las que se encuentran la hipertensión arterial, obesidad, artritis

reumatoide, enfermedad arterial coronaria y la trombosis. Es por ello por lo que su identificación podría permitir establecer un registro genómico de enfermedades humanas. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estas enfermedades son el producto de desórdenes genómicos complejos ya que son pocos los casos en que la alteración de un solo nucleótido conduce a la enfermedad. No hay que olvidar que, a pesar de la alteración génica identificada, el fenotipo resultante constituye el reflejo tanto de las interacciones con otras secuencias génicas como de diversas variables epigenéticas.

1.9.2. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

En los últimos años y debido a la evolución en las diferentes tecnologías de secuenciación del genoma y el menor coste asociado de las mismas, se tiende a realizar estudios globales del genoma, también llamados estudios de asociación del genoma completo (*genoma-wide association studies*) ó GWAS. A diferencia de lo que ocurre con los estudios familiares de ligamiento, que buscan regiones cromosómicas transmitidas de padres a hijos, en estos estudios se compara un amplio patrón de SNPs seleccionados de la población enferma cuyo gen responsable es conocido, con el de individuos sin esa enfermedad que actúan como controles. El objetivo es determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de estas variantes (que por sí solas tendrían un efecto discreto sobre el riesgo de padecer la enfermedad) entre ambos grupos.

Una vez seleccionados los diferentes SNPs se repiten estudios en más pacientes y a cada SNP se le asigna una atribución de riesgo u odds ratio (OR) que indica cuanto más riesgo se tiene de padecer la enfermedad si los individuos son portadores del alelo de riesgo con respecto a los que no lo tienen. Un $OR > 1$ indicará que el alelo determinado confiere riesgo de enfermedad, y un $OR < 1$ indicará que el alelo determinado es protector. En estos estudios se suelen seleccionar aquellos alelos con OR entre 1,1 y 0,9. Por tanto, lo que se puede concluir de los estudios GWAS es que cada rasgo complejo o enfermedad, tiene centenares de SNPs asociados y repartidos por distintos genes en todo el genoma y la mayoría presentan un efecto relativamente pequeño a la hora de establecer el riesgo.

En la mayoría de las enfermedades comunes, solo cuando una mala combinación de decenas de SNPs se juntan en un individuo, pueden tener un efecto apreciable. Este concepto es importante puesto que asigna un importante papel al efecto ambiental que pueda también intervenir en el riesgo de padecer la enfermedad.

En resumen, podría decirse que los estudios que emplean GWAS para identificar alteraciones genómicas de las enfermedades son estudios generadores de hipótesis, en los que no se conoce a priori ninguna característica de la enfermedad y en los que la ruta establecida va desde el gen a la enfermedad/fenotipo. Este tipo de estudios permite, a través de la expresión génica, identificar a la población susceptible de contraer la enfermedad que se estudia.

Una de las principales fortalezas de estos estudios es que permiten identificar regiones genéticas que nunca se habrían sospechado como relevantes para las enfermedades estudiadas, y que por tanto no habrían sido incluidas en estudios dirigidos basados en regiones específicas. Por otro lado, una limitación importante es la presencia de un número considerable de falsos positivos y las diferencias en frecuencias alélicas ocasionadas por diferencias en orígenes ancestrales o diferencias demográficas (estratificación poblacional) y no relacionadas al fenotipo en estudio.

Existen factores críticos que deben ser tenidos en cuenta cuando se plantea el análisis de GWAS, entre los que destacan tres¹⁹⁰:

1. Es necesario realizar una la selección cuidadosa de casos y controles para minimizar potenciales sesgos (ej. edad, sexo, etnicidad, etc.).
2. Es importante la selección de los marcadores a caracterizar o genotipar (ej. SNPs etiqueta, SNPs codificantes, etc.).
3. Es necesario mantener un riguroso control de calidad de los datos.

La recopilación y conocimiento de resultados de GWAS, ha posibilitado su uso para generar modelos de estimación de riesgo, mediante modelos de predicción de riesgo poligénicos (*polygenic risk models*, PRS). En esencia, los PRS combinan los efectos de múltiples polimorfismos que se asocian a un fenotipo en concreto en un único valor del efecto agregado, que puede usarse para predecir el riesgo en individuos.

En un primer lugar se identifican los polimorfismos que se asocian a una enfermedad o un fenotipo mediante GWAS en un estudio poblacional y se identifica el alelo de riesgo para cada polimorfismo. Después y para cada individuo concreto (no perteneciente a la población inicial en la que se realizó el GWAS) a quien se quiera predecir el riesgo de enfermedad, se observa el genotipo para los polimorfismos asociados, y se suman los alelos de riesgo (a menudo ponderado por la magnitud del efecto de cada alelo). Por tanto, el PRS

es una puntuación individual que se calcula en base al número de variantes de riesgo que cada individuo tiene en su genoma, y ponderado por la magnitud de los efectos que se derivan de un estudio independiente de GWAS. La puntuación es una indicación del riesgo genético total que un individuo concreto tiene para un rasgo específico, y puede ser usado para la predicción de enfermedades.

En el caso de la ETV, se han identificado diferentes SNPs asociados con una mayor predisposición a la trombosis, aunque no todos han sido validados^{191,192}. Algunos de ellos serían responsables de alteración en la función de los genes que codifican los tres anticoagulantes naturales: antitrombina III, Proteína C y proteína S. Otros intervendrían en la función procoagulante de diferentes factores de la coagulación como la mutación en el factor V Leiden o alteraciones en el fibrinógeno.

En la tabla 34 se resumen algunos de los SNPs asociados a riesgo de ETV propuestos por el grupo del Dr. Soria en la Unidad de Genómica para Enfermedades Complejas del *Institut de Recerca del Hospital de la santa Creu i Sant Pau* (Barcelona)¹⁹³.

Tabla 34. Polimorfismos de nucleótidos simple (SNPs) asociados a riesgo de ETV.

SNP	Mutación	Gen	Incidencia ETV (%)	RR
rs1801020	C46T	F12	6% ^b	5
rs8176719^a	A1	ABO	NR	2-4
rs7853989^a	A1	ABO	NR	NR
rs8176743^a	A1	ABO	NR	NR
rs8176750^a	A1	ABO	NR	NR
rs2232698	R67X	Serpina 10	4,4	3,3
rs121909548	A384S	SerpinaC1	1,7	10
rs6025	R506Q	F5 (FVL)	15-25	5
rs118203906	R306T	F5 (FV Cambridge)	NR	NR (similar FVL)
rs118203905	R306G	F5 (FV Hong Kong)	NR	NR (similar FVL)
rs5985	V34L	F13	2 ^b	Factor protector
rs1799963	G20210A	F2 (protrombina)	6-16	2-3

Abreviaturas: A1: portadores del alelo A1; FVL: factor V Leiden; NR: no reportado; RR: riesgo relativo; SNP: polimorfismo de un único nucleótido; TVP: trombosis venosa profunda

^a El conjunto de los 4 SNP del gen ABO evalúa la presencia del alelo A1

^b Sujetos homocigotos para estas variantes

Los estudios actuales acerca del peso que estos factores genéticos tienen a la hora de favorecer la trombosis confirman lo anteriormente expuesto: un polimorfismo genético por sí mismo no tendrá un gran efecto sobre el riesgo real de padecer la enfermedad, sino que será la suma de factores genéticos y sus interacciones con otros parámetros (tanto genéticos como ambientales) los que proporcionarán la información necesaria para estratificar a los sujetos según su riesgo, lo que se conoce como perfiles de riesgo.

1.9.3. Modelos de riesgo genómicos en trombosis

Ninguno de los modelos de predicción de riesgo de ETV en el paciente oncológico que recibe tratamiento ambulatorio y que hemos repasado en capítulos previos a lo largo de esta tesis han incluido variables genómicas en la estimación del riesgo, hecho que, en nuestra opinión, es imprescindible para una evaluación completa de la trombosis asociada a cáncer.

La importancia de la genética en la trombosis asociada al cáncer se ha puesto de manifiesto en varios trabajos que revisaremos a continuación.

Un estudio realizado en una cohorte de 175 pacientes con tumores gastrointestinales en el que se evaluó la prevalencia de la mutación FVL y la mutación G20210A de la PT demostró que la presencia de cualquiera de estas dos alteraciones se asoció con un mayor riesgo de ETV⁵³.

El estudio del grupo holandés del Dr. Blom que estudió la incidencia de trombosis en enfermos con cáncer en la cohorte de casos y controles MEGA¹⁴ ya mencionado previamente, también identificó diferentes factores de riesgo que favorecieron la aparición de trombosis. A los 3220 pacientes incluidos de manera consecutiva con un primer episodio de ETV que fueron emparejados con 2131 controles, se les realizó a los tres meses tras la finalización del tratamiento anticoagulante una analítica para estudiar mutación del FVL y mutación del gen de la PT. La frecuencia de la mutación del FVL en los casos y controles fue de 8,1% y 2,8% respectivamente. Los pacientes portadores del FVL que también desarrollaron neoplasia tuvieron un riesgo 12 veces superior de desarrollar ETV que aquellos individuos sin cáncer que no eran portadores de la mutación (OR ajustada=12,1; IC 95% 1,6-88,1). En el análisis de los pacientes con neoplasia, la presencia de la mutación del FVL incrementó el riesgo de ETV al doble (OR ajustada= 2,2; IC 95% 0,3-17,8).

En el caso de la mutación 20210A de la PT, cabe destacar que la incidencia de la mutación fue menor tanto en la cohorte de casos como de controles siendo de 2,5% y 1% respectivamente. En general el riesgo de ETV en los portadores de la mutación fue de 2,5 veces mayor comparado con los no portadores (OR= 2,5; IC 95% 1,7-3,6). Debido a que no hubo controles portadores de la mutación que desarrollaran neoplasia, la estimación directa del riesgo no pudo realizarse (tabla 35). Sin embargo, mediante aproximaciones indirectas para el cálculo del riesgo, los autores concluyeron que, en los pacientes con neoplasia y mutación, el riesgo podría estar aumentado de manera similar a lo que acontece con el FVL.

Tabla 35. Riesgo de ETV en presencia de mutaciones de Factor V Leiden y Protrombina en la cohorte MEGA (adaptado de Blom et al. JAMA, 2005;293 (6): 715-722).

Mutación	Neoplasia	Pacientes (n=2706)	Controles (n=1757)	Odds Ratio (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)
Factor V Leiden					
No	No	2125	1635	1,00	1,00
	Si	162	26	4,8 (3,2-7,3)	5,1 (3,3-7,7)
Si	No	403	95	3,3 (2,6-4,1)	3,3 (2,6-4,1)
	Si	16	1	11,9 (1,6-86,6)	12,1 (1,6-88,1)
Protrombina 20210A					
No	No	2410	1694	1,00	1,00
	Si	164	27	4,3 (2,8-6,4)	4,5 (3,0-6,8)
Si	No	118	36	2,3 (1,6-3,4)	2,3 (1,6-3,3)
	Si	14	0	ND	ND

ND: no determinado debido a 0 controles con mutación y neoplasia; OR: Odds Ratio o coeficiente de riesgo.

*ajustado por edad y sexo.

El grupo de Viena con la Dra. Pabinger también analizó el impacto de la mutación del FVL en el riesgo de trombosis de los pacientes con cáncer incluidos en la cohorte prospectiva del estudio CATS¹⁹⁴. En este estudio se incluyeron 982 pacientes oncológicos que fueron seguidos hasta la aparición de ETV, muerte o durante un máximo de 2 años. La mutación del FVL fue diagnosticada en 7,3% de los pacientes, 70 de ellos heterocigotos y 2 homocigotos. El 13,9% de los pacientes con FVL desarrollaron ETV comparado con el 7,6% de los pacientes sin FVL, con un Hazard ratio (HR) de 2 en el análisis multivariante (IC 95%; 1,0-4,0, p=0,04). Los dos únicos pacientes homocigotos para FVL de la cohorte desarrollaron ETV. El mayor riesgo de ETV se observó en los primeros meses tras el diagnóstico, cuadruplicando el riesgo a los 30 días. Los autores concluyeron que la presencia de FVL en pacientes con cáncer duplica el riesgo de ETV, es un parámetro independiente de la enfermedad oncológica y el grupo de Viena ya propone que el estudio de esta mutación genética se podría emplear en la valoración del riesgo individual de trombosis en los pacientes con cáncer.

Como ya hemos anticipado al principio de esta sección, actualmente existe una tendencia a considerar múltiples variantes genéticas comunes de baja penetrancia como factores de riesgo de ETV en lugar de un patrón de herencia monogénico dominante. El estudio de la presencia de diferentes polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en pacientes que presentaban trombosis comenzó a principio de la década del 2000¹⁹⁵ y ya de manera temprana se observó que, si bien el efecto individual de cada una de estas variantes era limitado, combinaciones de varios polimorfismos podrían explicar mejor la aparición del evento y este hallazgo sentaba las bases para comenzar a explorar la genómica en modelos de riesgo de trombosis.

Uno de los primeros grupos en explorar esta posibilidad fue el grupo holandés de Haan que en 2012¹⁹⁶ describió un modelo de riesgo genético para evaluar el riesgo de un primer episodio de trombosis en la población general. Este grupo evaluó 31 SNPs en dos grandes cohortes de casos y controles, una de las cuales se utilizó como cohorte de validación. Los autores desarrollaron un modelo de riesgo genómico basado en SNPs y otro modelo de riesgo que se basó en variables clínicas. Después compararon el modelo de riesgo genómico con el modelo que utilizaba variables genómicas y también con una combinación de ambos. La principal hipótesis consistió en determinar si el empleo de SNPs aportaba información a la hora de predecir el riesgo de ETV.

Las dos cohortes de casos y controles empleadas fueron la cohorte MEGA¹⁴ que incluía 2712 casos de ETV consecutivos y 4634 controles, y la cohorte LETS (*Leiden Thrombophilia Study*)¹⁹⁷ que se empleó como cohorte de validación de los modelos. En esta última se incluyeron 443 casos de pacientes consecutivos con ETV y 453 controles.

Inicialmente y basándose en una extensa revisión de la literatura, se seleccionaron 31 SNPs, aunque posteriormente los autores desarrollaron un modelo más sencillo con tan sólo 5 SNPs. Para seleccionar estos 5 SNPs, los autores escogieron los polimorfismos en los que, según publicaciones anteriores, la odds ratio (ORs) era más favorable a la hora de establecer asociación con ETV. Para evaluar la capacidad predictiva de estos polimorfismos utilizaron la determinación del área bajo la curva (AUC) ROC, donde cuanto más cercana a 1, mejor capacidad predictiva.

Los cinco polimorfismos seleccionados fueron: rs6025 (*F5*, factor V Leiden), rs1799963 (*F2*, 20210 G> A), rs8176719 (*ABO*), rs2066865 (variante del fibrinógeno, *FGG* 10034 C > T) y rs2036914 (*F11*).

El modelo de riesgo que utilizó variables clínicas incluyó como parámetros de riesgo: traumatismo reciente en miembros inferiores, embarazo o puerperio, inmovilización, viaje de más de dos horas en los últimos dos meses previos al episodio de ETV, uso de anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva, obesidad (IMC > 30 kg/m²) y diagnóstico de cáncer entre 5 años y 6 meses tras el episodio de ETV. También se incluyó la historia familiar de ETV. A cada una de estas variables se le asignó un riesgo a la hora de asociarse con ETV. Por último se construyó un tercer modelo combinado clínico-genómico utilizando un modelo de regresión logística.

La evaluación de la capacidad predictiva de estos diferentes modelos se realizó en una selección de individuos en situación de alto riesgo para ETV definida como cirugía, inmovilización por escayola, hospitalización, mujeres jóvenes en tratamiento con anticonceptivos, mujeres en tratamiento hormonal sustitutivo, embarazo o puerperio, personas de más de 50 años y antecedente de viaje prolongado reciente. También se incluyeron individuos con historia familiar de trombosis y pacientes oncológicos.

Los resultados del AUC de los diferentes modelos de riesgo evaluados en las dos cohortes se presentan en la tabla 36.

Tabla 36. Capacidad predictiva de los modelos de riesgo de ETV en las cohortes MEGA y LETS (adaptado de De Haan et al, Blood 2012; 120:656-663).

Modelo de riesgo	Cohorte MEGA (n=7092)	Cohorte LETS (n=881)
	AUC (95% IC)	AUC (95% IC)
Modelo genómico 31 SNPs	0,71 (0,69-0,72)	0,69 (0,65-0,72)
Modelo genómico 5 SNPs	0,69 (0,67-0,70)	0,67 (0,64-0,71)
Modelo de riesgo clínico	0,77 (0,76-0,78)	0,71 (0,68-0,74)
Modelo combinado clínico-genómico	0,82 (0,81-0,83)	0,77 (0,74-0,80)

A la luz de estos resultados, quedó demostrado que el modelo de riesgo genómico tenía una buena capacidad predictiva, y que un modelo de riesgo genómico simplificado con tan sólo 5 SNPs funcionaba de manera similar al extendido de 31 SNPs.

Como se muestra en la tabla 36, la mayor capacidad predictiva se conseguía con la combinación de la información clínico-genómica con cifras de AUC en torno a 0,8. Estos datos sentaban las bases para el futuro desarrollo de modelos similares de predicción de riesgo de ETV en otras poblaciones, como pacientes oncológicos.

Como aspecto a destacar en este estudio, no deja de ser llamativo que el modelo de riesgo con 5 polimorfismos resultara más válido que el que incluía 31, que en principio añadiría más información. El grupo de la unidad de genómica para Enfermedades Complejas liderada por el Dr. Soria planteó varias posibles respuestas para esta paradoja¹⁹⁸.

Por un lado, las 5 variables genómicas seleccionadas en el trabajo de Haan¹⁹⁶ (FVL, PT G20210A, grupo sanguíneo A1, gen gamma del fibrinógeno, polimorfismo en el factor XI) tenían una relación directa o indirecta funcional con proteínas implicadas en la coagulación, mientras que el resto de SNPs empleados podían considerarse como “falsos positivos” a la hora de establecer una relación directa con la coagulación.

Por otro lado, se ponía de manifiesto que, para poder definir mejor el número de variables genómicas a incluir en los modelos de riesgo era necesario utilizar modelos matemáticos que fueran capaces de integrar la multiplicidad de estas variables y tuvieran en cuenta las interacciones entre los diferentes factores de riesgo (incluyendo genes “protectores”).

Los resultados de este estudio fueron alentadores, ya que confirmaban el valor de la genómica a la hora de establecer el riesgo de ETV, pero además ponían de manifiesto la necesidad de seleccionar los polimorfismos apropiados para incluir en los modelos y que, en muchas ocasiones, modelos con menos polimorfismos son mejores que otros que incluyen mayor cantidad de información genómica.

1.9.4. Modelo de riesgo genómico Thrombo in Code (TiC)

Con estas premisas, el grupo del Dr. Soria promovió unos años después un estudio para comparar la capacidad de predicción de trombosis de un nuevo modelo de riesgo genómico, el modelo Thrombo in Code (TiC)¹⁹⁹ (que incluía múltiples SNPs localizados en varios genes) frente a un modelo predictivo basado exclusivamente en la historia familiar de ETV y otros modelos que utilizaban como variables la mutación del FVL y de la protrombina PT.

Para seleccionar los polimorfismos (SNPs) que más contribuían al riesgo de ETV, se realizó una revisión extensa de las evidencias publicadas hasta la fecha en la literatura. En base a esta información se definió un panel, el panel inicial TiC, con las siguientes variantes genéticas que incluían 12 SNPs localizados en 7 genes (tabla 37):

Tabla 37. Variantes genéticas incluidas en el panel inicial TiC (adaptado de Soria et al. J AM Heart Assoc 2014; 3(5): e001060).

SNP	Gen	Mutación	Coefficiente de riesgo asignado, β	Prevalencia en pacientes con TVP	Riesgo Relativo
rs6025, FVL	F5	R506Q	1,589	15-25%	5
rs118203905, FV Hong Kong	F5	R306G	1,589	ND	ND
rs118203906, FV Cambridge	F5	R306T	1,589	ND	ND
rs1799963	F2	G20210A	0,293	6-16%	2-3
rs8176719 rs7853989 rs8176743 rs8176750	ABO	A1 portadores	0,956	ND	2-4 + FVL 4-23
rs1801020	F12	C46T	1,633	6%	5
rs5985	F13	V34L	0,198	2%	Factor protector
rs2232698	SERPINE10	R67X	1.358	4,4%	3,3
rs121909548	SERPINC1 (Antitrombina)	A384S	2.277	1,7%	10

ND:no determinado

Las características de algunas de las variables genéticas elegidas para el modelo TiC se explican a continuación:

1. Mutación C46T en el gen F12 de la vía intrínseca de la coagulación El factor XII juega un papel esencial en el inicio de la cascada de la coagulación y sus niveles en plasma presentan una correlación genética positiva significativa con la enfermedad tromboembólica²⁰⁰. Estudios posteriores de asociación caso-control han confirmado que la mutación C46T del F12 es un factor de riesgo de padecer trombosis venosa²⁰¹ o arterial^{202,203}. Concretamente, los portadores homocigotos del alelo T presentan 5 veces más riesgo de eventos tromboembólicos que los no portadores.

2. Mutaciones R506Q, R306T y R306G en gen F5. El fenotipo de resistencia a la proteína C activada que conduce a hipercoagulabilidad fue descrito en 1993 y se caracteriza por una baja actividad anticoagulante del sistema de la proteína C. Aunque se ha identificado la mutación FV Leiden (FVL) como la mayor responsable de esta alteración plasmática, entre el 10-20% de los casos de resistencia a la proteína C activada no son portadores de la mutación FVL, demostrando la presencia de otras mutaciones que causan el mismo fenotipo. Entre ellas destacan las mutaciones FV Cambridge y FV Hong Kong que son variantes genéticas que afectan al mismo aminoácido (arginina) que la mutación FVL, y que también alteran la activación del sistema de la proteína C^{204,205}. La mutación FV Cambridge produce una sustitución de arginina por treonina en la posición 306 y la mutación FV Hong Kong una sustitución de arginina por glicina, en la misma posición.
3. Mutación V34L en el gen del F13. La estabilización de las moléculas de fibrina por el factor XIII activado (FXIIIa) es un proceso esencial para la formación del coágulo. Este proceso tiene un mecanismo de retroalimentación positiva donde la fibrina activa al factor XIII (FXIII). Esta activación es más rápida cuando el aminoácido en posición 34 del FXIII es una leucina que cuando es una valina en posición²⁰⁶. Como consecuencia de la mutación, se cambia la conformación de la fibrina que polimeriza formando una malla más delgada en el coágulo, con poros más pequeños y alterando las características de permeabilidad del coágulo. Estudios recientes han descrito un efecto protector del alelo leucina en posición 34 con el riesgo de tromboembolismo^{207,208}. Además, esta mutación presenta una alta frecuencia alélica en la población caucásica²⁰⁹.
4. Mutación A384S en el gen de la SERPINC1. En un estudio multicéntrico en el que ha participado el grupo del Dr. Soria del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*²¹⁰ se ha identificado una nueva mutación (A384S: OMIM 107300.0027) en el gen SERPINC1 que codifica la antitrombina III (ATIII) que tiene un importante riesgo trombótico. Los portadores de esta mutación tienen un riesgo en torno a 10 veces superior de padecer un evento trombótico que los no portadores. Fenotípicamente, la mutación 384S causa una deficiencia en ATIII muy peculiar, ya que presenta niveles antigénicos normales, actividad anti-FXa normal, pero una actividad anti-IIa reducida en presencia de heparina²¹¹. Según estas características el efecto de la mutación A384S sobre la proteína ATIII no puede detectarse con los métodos plasmáticos rutinarios utilizados en los laboratorios clínicos. Además,

es importante destacar la relevancia clínica de la identificación de los pacientes portadores de esta mutación para una correcta administración del tratamiento anticoagulante, ya que debido al defecto que esta mutación causa en la proteína ATIII, las heparinas no fraccionadas pueden ser ineficientes.

5. Mutación R67X en el gen de la SERPINA10. El inhibidor de la proteína Z (ZPI) es una proteína de la familia de la serpinas que se considera un nuevo miembro del sistema hemostático, debido a su actividad anticoagulante inhibiendo los factores X activado (FXa) y factor XI activado (FXIa). Recientemente, en un estudio multicéntrico en el que ha participado el grupo del Doctor Soria²¹², se ha identificado una nueva mutación (R67X) en el gen SERPINA10 (que codifica para la ZPI) como un importante factor de riesgo tromboembólico. Los portadores de esta mutación tienen un riesgo 3,3 veces superior de padecer un evento trombótico que los no portadores, comparable al riesgo que presentan los portadores de la mutación FVL o de la G20210A en el gen del F2 (factores genéticos clásicos de riesgo tromboembólico). Además, esta mutación presenta una fuerte asociación con historia familiar de trombosis ($p < 0,001$).

6. Grupo sanguíneo AB0, portadores A1 rs8176719, rs7853989, rs8176743, y rs8176750. La asociación entre el grupo sanguíneo AB0 y el riesgo tromboembólico se conoce desde finales de los años 60, cuando se demostró que los portadores del grupo sanguíneo no-0 presentaban un riesgo entre 2 y 4 veces superior de padecer eventos trombóticos. Estos sujetos también tienen niveles más altos de FvW y factor VIII (FVIII), biomarcadores relacionados con trombosis y activación plaquetaria. Un paso más en el conocimiento del grupo sanguíneo como factor de riesgo cardiovascular ha supuesto la demostración de que el genotipo A1 es el que presenta más riesgo de trombosis²¹³. Este resultado ha sido confirmado por el *Leiden Thrombophilia Study* (LETS), en el que se objetivó que los pacientes portadores de los genotipos no-0 presentan un riesgo dos veces superior de padecer eventos trombóticos que los portadores de los genotipos para el grupo sanguíneo 0²¹⁴. En ese estudio también se identificó que los portadores de genotipos no-0 junto con FVL tiene 23 veces más riesgo de trombosis (IC 95% 9,1 a 59,3) que los portadores de genotipos para el grupo sanguíneo 0 sin FVL. Estos resultados avalan la implicación del grupo sanguíneo AB0 en el riesgo tromboembólico y su papel sinérgico con otros factores genéticos de riesgo.

7. Mutación G20210A en el gen F2. La transición de guanina a adenina en el nucleótido 20210 en el gen de protrombina ha sido identificado como la segunda causa más frecuente de trombofilia genética y esta determinación es ampliamente usada en la práctica clínica rutinaria. La prevalencia de la mutación en la población general oscila entre 1-4% y es más común en el sur de Europa que en el norte²¹⁵. Se asocia con 3 veces más riesgo de ETV y también se ha asociado con un incremento del riesgo de enfermedad tromboembólica arterial^{216,217}.

En el estudio del Dr. Soria¹⁹⁹ además de estos polimorfismos se seleccionaron otros modelos de riesgo genómicos con el objetivo de compararlos frente al Modelo TiC. Estos modelos se describen a continuación y se recogen en la tabla 38.

1. Modelo que incluye los polimorfismos rs6025 (F5, FVL) y rs1799963 (F2, 20210 G>A). Este panel representa las variantes genéticas analizadas en la práctica clínica habitual
2. Modelo de riesgo de Haan¹⁹⁶ con cinco polimorfismos: rs6025 (F5, FVL), rs1799963 (F2, 20210 G>A), rs8176719 (ABO), rs2066865 (FGG, 10034 C>T), y rs2036914 (F11, 7872 C>T).
3. Un modelo de riesgo que podría considerarse como un TiC extendido: se incluyen todas las variables de TiC y se añaden rs2289252 (F11, 22771 T>C), rs2036914 (F11, 7872 C>T), rs710446 (KNG1, Ile581Thr) y rs2066865 (FGG, 10034 C>T). Estos SNPs se añadieron por la relación encontrada con la ETV en los estudios de GWAS.

Tabla 38. SNPs evaluados en los diferentes Modelos de riesgo de ETV en la población general que utilizan variables genómicas (adaptado de Soria et al. *J AM Heart Assoc* 2014; 3(5): e001060).

SNP	Gen	Mutación	Coeficiente de riesgo asignado, β	Modelos de riesgo genéticos			
				TiC	FVL+PT	Modelo de Haan	TiC ext.
rs6025, FVL	F5	R506Q	1,589	X	X	X	X
rs118203905, FV Hong Kong	F5	R306G	1,589	X			X
rs118203906, FV Cambridge	F5	R306T	1,589	X			X
rs1799963	F2	G20210A	0,293	X	X	X	X
A1 portadores rs8176719 rs7853989 rs8176743, rs8176750	AB0	A1 portadores	0,956	X			X
rs8176719	AB0		-			X	
rs1801020	F12	C46T	1,633	X			X
rs5985	F13	V34L	0,198	X			X
rs2232698	SERPINA10	R67X	1.358	X			X
rs121909548	SERPINAC1	A384S	2.277	X			X
rs2036914	F11		0,293 0,519			X	X
rs2066865	FGG		0,344			X	X
rs710446	KNG1		0,182				X
rs2289252	F11		0,315 0,577				X

Para evaluar la capacidad predictiva del modelo TiC y del resto de modelos con el que se comparaba, se emplearon dos poblaciones.

La primera población o cohorte de desarrollo procedía del estudio casos y controles SANTPAU²⁰¹. Los casos fueron 248 pacientes consecutivos que habían sido derivados al *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* (Barcelona, España) para screening de trombofilia y que habían sido diagnosticados de un primer evento trombótico a una edad menor de 68

años. Como controles se incluyeron 249 personas asintomáticas y aparentemente sanas sin historia previa de ETV o no uso de anticoagulantes orales. El grupo control fue apareado con los casos por edad y sexo. Tanto los casos como los controles fueron reclutados en la misma región geográfica, todos los participantes eran españoles y de raza caucásica.

La población de la cohorte de validación procedió del estudio *Marseille Thrombosis Association* (MARTHA)²¹⁸. El estudio MARTHA fue un estudio casos y controles que incluyó 1150 casos y 801 controles. Los pacientes no estaban relacionados, eran de raza caucásica y fueron reclutados de forma consecutiva del Centro de Trombofilia del *Hospital de la Timone* (Marsella, Francia). Los pacientes habían presentado un episodio de ETV y no tenían ninguno de los factores de riesgo conocidos en ese momento incluyendo déficit de antitrombina III, de proteína C o S, homocigotos para FVL o PT o presencia de anticoagulante lúpico. Las pruebas diagnósticas para ETV fueron similares a las empleadas en el estudio de SANTPAU. Ante las diferencias en edad y sexo de los casos y controles únicamente se eligieron de forma apareada por sexo y edad 477 casos y 477 controles.

Las muestras de ADN del estudio de Sant Pau fueron genotipadas por el equipo del Dr. Soria mediante el kit Ferrer in code y el empleo de sondas Taqman© y las del estudio MARTHA mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Para cada uno de los SNPs utilizados en el modelo TiC se asignaron unos coeficientes de riesgo. Para los SNPs descritos en el panel de Haan se usaron los coeficientes publicados en el artículo original¹⁹⁶.

Los diferentes modelos de riesgo genómico se evaluaron de acuerdo con la propuesta de la *American Heart Association*, que describe los pasos a seguir para analizar nuevos marcadores de riesgo en el área cardiovascular²¹⁹.

La capacidad discriminativa del modelo se midió utilizando el área bajo la curva (AUC) ROC.

En la cohorte de SANTPAU el modelo de riesgo genético basado en FVL+PT obtuvo un AUC de 0,57 (IC 95% 0,54-0,60). Esta capacidad de predicción mejoró cuando el modelo utilizado fue el TiC con AUC de 0,67 $p < 0,001$, al igual que ocurrió con el modelo de Haan¹⁹⁶ Con AUC de 0,64 $p = 0,015$.

Sin embargo, el modelo de riesgo de Haan¹⁹⁶ no mejoró la capacidad de discriminación en comparación con el modelo TiC AUC 0,67 versus AUC 0,64, $p=0,346$.

Cuando el modelo TiC se amplió (TiC extendido) con 4 SNP asociados a VTE (F11- rs2289252 y rs2036914, KNG1 rs710446 y FGG rs2066865) no se observó ninguna mejoría respecto al modelo TiC inicial, AUC 0,67 versus AUC 0,67, $p=0,848$ respectivamente.

Los resultados objetivados con los diferentes modelos en la cohorte francesa MARTHA fueron similares a los obtenidos en la población de SANTPAU.

Se observó que el AUC se incrementó de forma significativa con respecto al modelo FVL+PT cuando se usaron los modelos TiC (AUC 0,57 versus AUC 0,60, $p=0,008$) y TiC extendido (AUC 0,57 versus AUC 0,62; $p=0,037$).

Sin embargo, el modelo TiC extendido no mejoró la capacidad de discriminación sobre TiC (0,60 versus 0,62, $p=0,361$). El modelo de Haan en la población francesa no mejoró la capacidad de discriminación respecto al modelo simplificado FVL+PT (0,57 versus 0,59, $p=0,47$).

Estos resultados se resumen en la tabla 39.

Tabla 39. Capacidad predictiva de los diferentes Modelos de riesgo genómicos y comparación con el modelo clásico FVL + PT (adaptado de Soria et al. J AM Heart Assoc 2014; 3(5): e001060).

	Modelo 1 FVL+PT (IC 95%)	Modelo 2 TiC (IC 95%)	Modelo 3 Haan (IC 95%)	Modelo 4 TiC extendido (IC 95%)
Cohorte SANTPAU				
AUC	0,57 (0,54- 0,60)	0,67 (0,63- 0,72)	0,64 (0,59-0,69)	0,67 (0,62-0,71)
Valor p AUC	NA	<0,001	0,015	<0,001
Cohorte MARTHA				
AUC	0,57 (0,54-0,60)	0,60 (0,57-0,64)	0,59 (0,55-0,63)	0,62 (0,59-0,66)
Valor p AUC	NA	0,008	0,478	0,037

AUC: área bajo la curva; NA no aplicable

Este mismo ejercicio de comparación de modelos de riesgo se realizó en la cohorte de SANTPAU teniendo además en cuenta la historia familiar de ETV. En la tabla 40 se recoge la capacidad de discriminación de cada modelo de riesgo genómico junto con la historia familiar, comparada con la historia familiar de forma aislada. La capacidad de discriminación de TiC más la historia familiar de ETV no fue mejorada ni por el modelo de Haan¹⁹⁶ ni por el modelo TiC extendido, ambos con la historia familiar añadida.

Tabla 40. Capacidad predictiva de los diferentes modelos en relación con la historia familiar de ETV (población de SANTPAU) (adaptado de Soria et al. J AM Heart Assoc 2014; 3(5): e001060).

SANTPAU	Historia familiar (IC95%)	Modelo 1* FVL+PT (IC95%)	Modelo 2* TiC (IC95%)	Modelo 3* Modelo de Haan (IC95%)	Modelo 4* TiC extendido (IC95%)
AUC	0,58 (0,54- 0,63)	0,64 (0,60- 0,69)	0,70 (0,65- 0,74)	0,68 (0,63- 0,73)	0,70 (0,64- 0,75)
Valor p AUC	NA	<0,001	<0,001	0,005	0,001

Abreviaturas: AUC área bajo la curva; SRG modelo de riesgo genético; NA no aplicable

*a cada SRG se le añade la Historia Familiar

Desde el punto de vista metodológico, este trabajo del grupo del Dr. Soria fue el primero que evaluó la eficacia de modelos predictivos de riesgo de ETV que utilizan variables genómicas en la población general llevando a cabo las recomendaciones de los expertos a la hora de evaluar biomarcadores de enfermedad cardiovascular²¹⁹.

Los autores concluyeron que el empleo de la genómica consiguió mejorar la evaluación del riesgo de ETV en la población general. De entre todos los modelos de riesgo evaluados, el modelo de riesgo TiC tuvo mejor capacidad predictiva que otros modelos genómicos. El modelo TiC extendido no ofreció ninguna ventaja en cuanto a su potencia de predicción comparado con el modelo TiC inicial, incrementando además el coste de modelo al incluir 4 SNPs adicionales.

Por tanto, el uso del modelo de riesgo genómico TiC para la evaluación de predisposición de ETV en la población general permitiría desarrollar estrategias de tromboprolifaxis personalizadas y adaptadas al riesgo individual. Además, siguiendo la estrategia empleada

por otros grupos de investigación, la posibilidad de combinar la información genética con otros factores de riesgo conocidos (clínicos, biomarcadores) se plantea como una herramienta esencial para diseñar un modelo de predicción de riesgo de ETV más robusto.

A partir de los resultados de este trabajo y en un intento de aunar experiencia de modelos predictivos de ETV con parámetros genómicos y clínicos en pacientes oncológicos, el grupo de trombosis y cáncer de la SEOM liderado por el Dr. Muñoz y el grupo de investigación de la Unidad de Genómica para Enfermedades Complejas del *Institut de Recerca del Hospital de la santa Creu i Sant Pau* (Barcelona) liderado por el Dr. Soria ambos codirectores de esta tesis, comienzan una colaboración con el objetivo de desarrollar un modelo multivariable clínico-genómico para la evaluación del riesgo de ETV en pacientes oncológicos, objeto de estudio en la presente tesis.

1.9.5. Modelos de riesgo genómico en trombosis y cáncer

En el campo de la ETV en el paciente oncológico, ya se habían realizado algunos estudios previos que evaluaban el papel de la genómica con ciertas inconsistencias y resultados a veces sin significación estadística debido principalmente al pequeño tamaño muestral de algunos de los grupos analizados^{32,53}.

El grupo noruego de TromsØ liderado por el Dr. Gran evaluó en una cohorte prospectiva de pacientes, la cohorte de TromsØ, la presencia de dos polimorfismos en el gen que codifica al factor V: el rs6025 que codifica la mutación del factor V Leiden R506Q y el rs4524 que codifica la mutación K858R y su relación con mayor riesgo de ETV en pacientes de la cohorte que a su vez desarrollaban una neoplasia²²⁰.

En este estudio, 609 pacientes con un primer episodio de ETV se emparejaron con 1691 controles. Se consideraba episodio de trombosis asociado a neoplasia si la trombosis se diagnosticaba entre los seis meses anteriores y los dos años posteriores al diagnóstico del cáncer. El análisis de los resultados mostró que la presencia de neoplasia activa se asoció con un incremento de riesgo de trombosis de 8,9 veces (IC 95% 7,2-10,9). El riesgo de ETV asociado a neoplasia fue de 16,7 veces superior (IC 95% 9,9-28) en los sujetos que eran heterocigotos para la variante rs6025 comparado con los no portadores sin neoplasia activa. En los individuos con neoplasia activa, el riesgo de ETV fue de 15,9 veces superior (IC 95% 9,1-27,9) en aquellos con el alelo rs4524, y 21,1 veces superior (IC 95% 12,4-35,8)

en aquellos que portaban los dos alelos comparados con los no portadores sin neoplasia activa. A la luz de estos resultados quedaba demostrada una relación evidente entre la alteración genómica que favorece la hipercoagulabilidad y la trombosis en pacientes oncológicos.

Un segundo trabajo realizado por el Dr. Brand. del instituto Karolinska en Suecia, evaluó el efecto individual y en conjunto de la administración de quimioterapia y un modelo predictivo de riesgo que incluía la determinación de 9 SNPs en pacientes con cáncer de mama²²¹. La cohorte estaba compuesta por 4261 pacientes con cáncer de mama invasivo que fueron diagnosticadas entre 2001 y 2008, con un seguimiento de 4 años. Un total de 276 pacientes presentaron ETV durante el tiempo que duró el estudio. Los autores demostraron que aquellas pacientes que recibían tratamiento quimioterápico presentaron mayor riesgo de ETV (HR=1,98 (IC 95% 1,40-2,80)). También se objetivó un aumento de riesgo de ETV (HR=1,908 (IC 95% 1,24-2,91)) en las pacientes de alto riesgo según el modelo genómico que empleaban. Además, se demostró un efecto sinérgico de ambos (recibir quimioterapia y ser alto riesgo según el modelo) en la incidencia acumulada de ETV siendo de 9,5% comparado con el 1,3% de las que no tenían ninguna de estas características ($p < 0,001$). Los autores concluyeron que la identificación de una población de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo para presentar ETV y por tanto candidatas a tromboprofilaxis, podría establecerse en base a quimioterapia recibida y ciertos parámetros genómicos.

En el año 2012 el grupo de trombosis y cáncer de la SEOM liderado por el Dr. Muñoz comenzó una colaboración con la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas del Hospital Sant Pau de Barcelona impulsada por los buenos resultados obtenidos por el modelo de riesgo de trombosis en población general TiC¹⁹⁹. El principal objetivo de esta colaboración fue el desarrollo de un modelo de riesgo clínico-genómico para identificar a los pacientes oncológicos con alto riesgo de desarrollar trombosis. Esta colaboración permitió iniciar en el año 2013 el estudio observacional prospectivo multicéntrico ONCOTHROMB12-01 con el objetivo de evaluar la capacidad predictiva de un nuevo modelo clínico genómico de riesgo de trombosis en los pacientes oncológicos que recibían tratamiento quimioterápico ambulatorio y cuyos resultados durante el seguimiento a 12 y 18 meses son el objeto de estudio de esta tesis.

1.10. ESTUDIO ONCOTHROMB12-01. ANÁLISIS DE RESULTADOS A LOS SEIS MESES DE SEGUIMIENTO

El estudio ONCOTHROMB12-01 es un estudio observacional, traslacional, prospectivo, multicéntrico realizado en una cohorte de pacientes oncológicos que van a recibir tratamiento quimioterápico de forma ambulatoria, que valora el impacto de incluir algunos SNPs empleados en el modelo de riesgo genético de ETV Thrombo in Code (TiC) junto con una serie de variables clínicas, en la evaluación del riesgo trombótico.

El estudio incluyó 408 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal, esófago, gástrico, páncreas y pulmón no microcítico que iban a recibir por vez primera tratamiento quimioterápico ambulatorio procedentes de ocho centros distribuidos a lo largo de la geografía española. Los pacientes acudían a una primera visita de inicio donde se recogían una serie de variables clínicas y se les hacía una determinación analítica de algunos parámetros de laboratorio y diferentes polimorfismos relacionados con riesgo de ETV (SNPs). Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses.

En un primer análisis realizado a los 6 meses de seguimiento publicado en el año 2018¹² se evaluaron diferentes factores de riesgo clínico-genómicos en esta población y se desarrolló un modelo de riesgo de ETV. La hipótesis de trabajo proponía que la inclusión de un perfil genómico en la evaluación del riesgo de ETV, añadido a una serie de factores de riesgo clínicos, mejoraría la capacidad de predicción respecto al modelo de Khorana⁵⁶ que era el más ampliamente utilizado en la población oncológica.

Este nuevo modelo clínico-genómico se denominó modelo de riesgo TiC-Onco y su desarrollo se explica con más detalle en el apartado de material y métodos de la presente tesis. De entre los diferentes polimorfismos evaluados, 4 fueron seleccionados para el perfil de riesgo genómico (SRG) en base a un análisis multivariante realizado:

Tabla 41. SNPs utilizados en el perfil de riesgo genómico final del Modelo TiC-Onco.

SNPs	p valor
rs2232698 mutación SERPINA10	0,1460
rs6025 mutación FV Leiden	0,2064
rs5985 mutación F12	0,2003
rs4524 mutación FV	0,0396

Para la selección de las variables clínicas se recogieron diferentes parámetros en los pacientes basándose en características relacionadas con el riesgo de ETV según las diferentes revisiones que se habían publicado hasta la fecha⁵⁹.

Las variables clínicas seleccionadas fueron el tipo de tumor (que condicionaba bajo, alto y muy alto riesgo de ETV) el estadio tumoral (siendo un estadio avanzado el que confería mayor riesgo de ETV), índice de masa corporal > 25 kg/m² y antecedentes familiares de ETV.

El modelo de riesgo resultante se resume en la tabla 42.

Tabla 42. Modelo clínico-genómico de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos Tic-Onco.

Variable	p valor
Perfil genómico	0,049
IMC > 25	0,0658
Historia familiar de ETV	0,1076
Tipo de tumor	
– Alto riesgo	0,3483
– Muy alto riesgo	0,0033
Estadio tumoral	0,0003

La genómica del paciente fue la segunda variable con más peso desde el punto de vista de significación estadística a la hora de establecer el riesgo de ETV (p 0,049) después del estadio tumoral (estadio avanzado con p 0,0003).

La capacidad predictiva del modelo TiC-Onco en un punto de corte inicial de seis meses se evaluó utilizando el AUC de la curva ROC y se comparó con la obtenida por el modelo clásico de Khorana. Mediciones de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva y negativa (LR+ y LR-) se determinaron para puntos de corte específicos. En el caso del modelo de Khorana estos puntos de corte se establecieron como ≥ 3 puntos para la definición de alto riesgo y 0 puntos para bajo riesgo. En el caso del modelo TiC-Onco el punto de corte para los pacientes de alto riesgo se seleccionó como el punto en la curva ROC donde la sensibilidad fuera la misma que la del modelo de Khorana (en torno al 80%).

Durante el seguimiento inicial a 6 meses de la cohorte con 391 pacientes, 71 episodios de ETV (18%) fueron diagnosticados. Estos eventos incluían tanto trombosis incidentales como sintomáticas. Los resultados demostraron que el modelo de riesgo clínico-genómico TiC-Onco fue capaz de aumentar la capacidad predictiva de trombosis frente al modelo clínico de Khorana de manera estadísticamente significativa, AUC 0,73 para TiC-Onco versus 0,58 para Khorana ($p < 0,001$).

La sensibilidad para detectar el evento también se incrementó de forma significativa para TiC-Onco, 49,0% versus 22,5% para el modelo de Khorana ($p < 0,001$). El modelo TiC-Onco también demostró mayor especificidad 85,9% versus 81,7% para Khorana ($p < 0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el valor predictivo positivo de ambos modelos (27,2% versus 21,6%, $p = 0,218$) y sí en el valor predictivo negativo (94,0% versus 82,5%, $p < 0,001$).

La razón de verosimilitud (LR) negativa que valora cuanto más probable es un resultado negativo (paciente de bajo riesgo) cuando realmente lo es, fue mejor para el modelo TiC-Onco (mejor cuanto más cercano a 0,1) señalando una buena capacidad discriminadora del modelo.

Tabla 43. Capacidad predictiva del modelo TiC-Onco frente al modelo de Khorana en la cohorte ONCOTHROMB12-01.

Variable	TiC-Onco	Khorana	p valor
AUC (IC 95%)	0,73 (0,67-0,79)	0,58 (0,51-0,65)	<0,001
Sensibilidad (%) (IC 95%)	49,0 (43,6-54,5)	22,5 (12,8-32,3)	<0,001
Especificidad (%) (IC 95%)	85,9 (77,8-94,0)	81,76 (77,5-86,0)	<0,001
VPP % (IC 95%)	27,2 (21,4-33,1)	21,6 (12,2-31,0)	0,218
VPN % (IC 95%)	94,0 (90,4-97,6)	82,5 (78,3-86,7)	<0,001
+LR (IC 95%)	1,6 (1,4-1,9)	1,2 (0,7-2,0)	0,244
-LR (IC 95%)	0,2 (0,1-0,5)	0,9 (0,8-1,0)	<0,001

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; +LR: *likelihood positive* o razón de verosimilitud positiva; -LR: *likelihood negative* o razón de verosimilitud negativa; NA: no aplicable

Los resultados del estudio ONCOTHROMB12-01 analizados en un punto de corte de seis meses demostraron que la aplicación de un modelo genómico-clínico de identificación de riesgo de ETV en pacientes oncológicos que reciben tratamiento ambulatorio, mejoró la capacidad predictiva del modelo clínico de Khorana.

El desarrollo por parte de nuestro grupo de un modelo combinado clínico-genómico podría aportar una mayor capacidad de predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en un medio extrahospitalario y garantizaba el desarrollo futuro de estrategias basadas en la medicina personalizada a la hora de estimar el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer.

Tomando como referencia este trabajo, otros grupos han explorado el papel de la genómica en el riesgo de trombosis asociada a cáncer. El grupo noruego de Tromsø publicó en el 2019 un trabajo en el que evaluaba de manera prospectiva la asociación entre la presencia de un polimorfismo involucrado en la generación de una variante del fibrinógeno (SNP rs2066865) y el riesgo de ETV en enfermos oncológicos. En este trabajo se demostró un aumento de riesgo de trombosis de manera significativa para aquellos pacientes que presentaban la alteración genómica (HR 2,0 IC 95% 1,1-3,6)²²². Esta variante del fibrinógeno ya había sido propuesta como uno de los 5 polimorfismos que propuso De Haan¹⁹⁶ en trabajos iniciales para definir riesgo de ETV en población general.

Este mismo grupo publicó en el mismo año los resultados de un modelo de riesgo de ETV puramente genómico (sin incluir variables clínicas) compuesto de 5 SNPs que pretendía evaluar el riesgo de ETV en pacientes con y sin enfermedad tumoral²²³. Estos pacientes pertenecían a la misma cohorte descrita en el trabajo anterior, la cohorte Tromsø y a otra cohorte noruega, la cohorte HUNT y la evaluación de la aparición de ETV se realizó de manera retrospectiva revisando diferentes registros médicos.

Los 5 SNPs que se estudiaron fueron el rs8176719 (grupo sanguíneo ABO), rs6025 (Factor V Leiden), rs1799963 (mutación G20210A de la protrombina), rs2066865 (variante del fibrinógeno) y rs2036914 (relacionado con el Factor XI de la coagulación). Los resultados demostraron que tanto en los individuos con y sin cáncer la presencia de cualquiera de estos polimorfismos se asoció con un aumento del riesgo de trombosis. En los individuos con cáncer el mayor riesgo estuvo relacionado con la presencia de Factor V Leiden, la mutación G20210A de la protrombina y la variante del fibrinógeno antes descrita.

La capacidad predictiva de este modelo genómico de 5 polimorfismos se comparó junto con otros modelos clínicos en un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes oncológicos, la cohorte holandesa CPCT-02 (*Center for Personalized Cancer Treatment*) en un trabajo desarrollado por el grupo holandés liderado por el Dr. Van Es²²⁴. En este trabajo se revisaron datos de 2729 pacientes con varios tipos de tumores en estadio localmente avanzado o metastásico con el objetivo de determinar aparición de evento trombotico durante doce meses de seguimiento, con un análisis en un punto de corte intermedio de seis meses. Los resultados tras evaluar la capacidad predictiva de estos modelos mediante el cálculo del estadístico-c se resumen en la tabla 44.

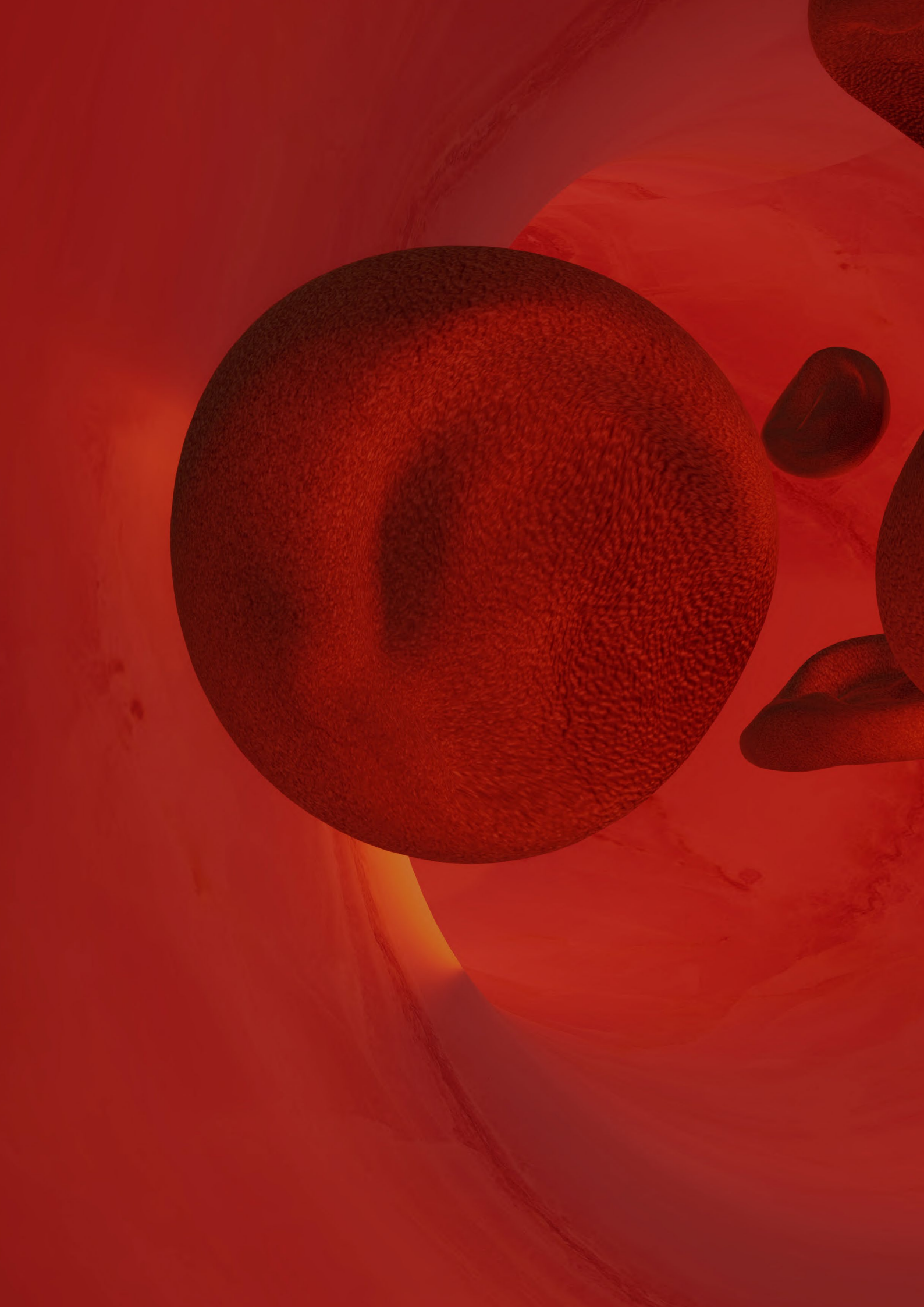
Tabla 44. Comparación de la capacidad predictiva de los diferentes Modelos de riesgo de ETV clínicos y un Modelo de riesgo genómico en la cohorte CPCT-02 (adaptado de Guman J Thromb Haemost 2021; 19(2): 2974-2983).

n=2729	Khorana ⁵⁶	PROTECHT ¹⁶⁶	Modelo genómico de 5-SNP
6 meses de seguimiento			
Estadístico-c (IC 95%)	0,57 (0,55-0,60)	0,60 (0,57-0,62)	0,54 (0,51-0,57)
SHR (alto vs bajo riesgo)	1,9 (1,3-3)	2,1 (1,5-3)	1,7 (1,03-2,8)
12 meses de seguimiento			
Estadístico-c (IC 95%)	0,56 (0,53-0,58)	0,58 (0,56-0,60)	0,55 (0,52-0,58)
SHR (alto vs bajo riesgo)	1,8 (1,2-2,6)	1,8 (1,3-2,5)	1,7 (1,1-2,7)

SHR= sub-hazard ratio

La capacidad predictiva de todos los modelos para esta población de pacientes fue bastante limitada y ninguno superó el valor del 0,6 en el estadístico-c. Lo novedoso de este estudio era la aproximación dinámica que realizaban a la hora de estimar el riesgo, observando que en los modelos clínicos la capacidad predictiva disminuye con el tiempo (comparativa a doce meses), mientras que para el modelo genómico que emplea variables que no cambian con el tiempo, se mantenía estable.

Tomando como referencia este desarrollo inicial de modelos de riesgo genómicos en pacientes oncológicos y con una orientación dinámica a la hora de evaluar el riesgo, nuestro grupo se planteó el aplicar el modelo TiC-Onco en los pacientes de la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento de la misma y tanto la hipótesis que generamos como los resultados de nuestro trabajo se exponen a continuación.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El modelo de riesgo de Khorana⁵⁶ es un modelo predictivo clínico para evaluación de riesgo de ETV en el paciente oncológico que recibe tratamiento quimioterápico ambulatorio que ha sido ampliamente validado y se utiliza en la práctica clínica. Sin embargo, este modelo presenta varias limitaciones. Por un lado, no incluye variables genómicas que han demostrado ser de utilidad a la hora de establecer el riesgo de trombosis en la población general. Además, su capacidad predictiva a la hora de estimar el riesgo evolutivo de trombosis durante el seguimiento de los pacientes tampoco ha sido evaluada.

2.1. HIPÓTESIS

La hipótesis principal de este trabajo plantea que el modelo de riesgo de trombosis clínico-genómico TiC-Onco¹² que valora la probabilidad de aparición de ETV en pacientes oncológicos que van a recibir tratamiento quimioterápico ambulatorio, tendría mejor capacidad predictiva en una evaluación dinámica a lo largo del seguimiento de los pacientes en comparación con el modelo de Khorana. La posibilidad de seleccionar a pacientes oncológicos con alto riesgo de trombosis no sólo al principio del tratamiento quimioterápico, sino también a lo largo del transcurso de la enfermedad, permitiría administrar una trombopprofilaxis farmacológica dirigida y segura.

Para demostrar esta hipótesis pretendemos abordar los objetivos detallados en el siguiente apartado.

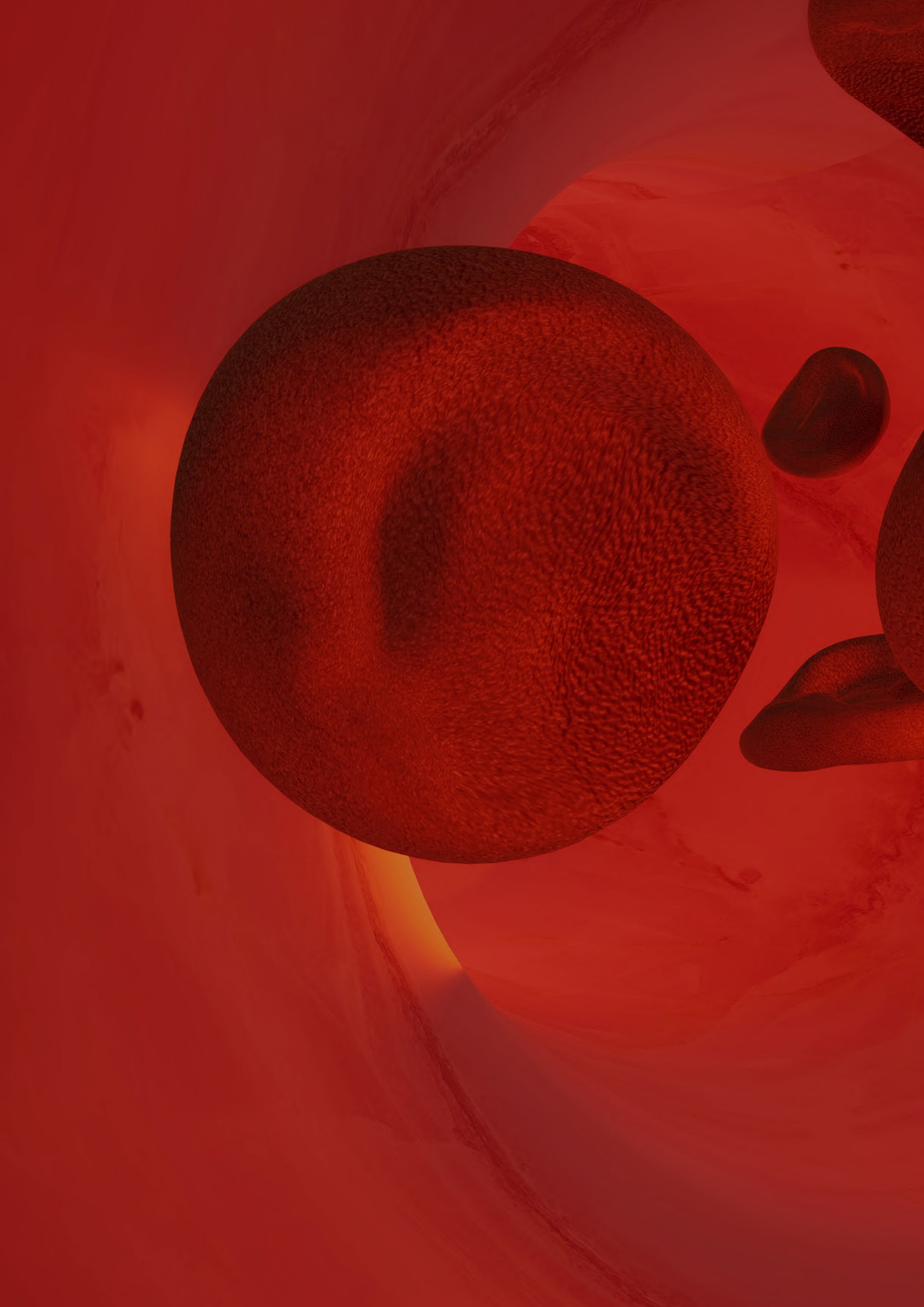
2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo Principal

Analizar la capacidad predictiva del modelo de riesgo TiC-Onco de forma evolutiva a lo largo del seguimiento de la cohorte prospectiva de pacientes oncológicos que reciben tratamiento quimioterápico ambulatorio pertenecientes al estudio ONCOTHROMB12-01 y compararla con el modelo de riesgo clínico de Khorana.

2.2.2. Objetivos Secundarios

1. Caracterizar la naturaleza de los eventos trombóticos detectados a lo largo del seguimiento de la cohorte prospectiva ONCOTHROMB12-01, incluyendo la incidencia, su localización y número de recurrencias.
2. Evaluar la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco para la identificación de pacientes en riesgo de recurrencia para trombosis venosa durante el seguimiento de la cohorte.
3. Evaluar la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco para la identificación de pacientes con alto riesgo de presentar eventos trombóticos arteriales.
4. Evaluar el impacto que presenta en la supervivencia de los pacientes oncológicos el padecer un episodio de ETV.



The background features a central white vertical band. On either side, there are abstract, textured shapes in shades of red and orange, resembling organic or cellular structures. Overlaid on the white band are several semi-transparent, light blue circles of varying sizes, creating a layered, geometric effect.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente tesis realiza un análisis de la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco en el seguimiento a largo plazo de la cohorte ONCOTHROMB12-01. Los principales aspectos relacionados con la cohorte ONCOTHROMB12-01 y las variables utilizadas para el desarrollo del modelo de riesgo TiC-Onco se describen en los apartados siguientes.

3.1. ESTUDIO ONCOTHROMB12-01

El estudio ONCOTHROMB12-01¹² es un estudio observacional, traslacional, longitudinal, prospectivo, analítico y multicéntrico que ha sido realizado en una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, páncreas, esófago, gástrico y colorrectal que iban a iniciar por primera vez tratamiento quimioterápico ambulatorio. El riesgo de padecer evento trombótico se evaluaba utilizando un modelo predictivo que incorporaba variables de riesgo clínicas y genómicas. El estudio se incluyó en el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) con el número NCT03114618.

El tratamiento antitumoral que iban a recibir los pacientes consistió en el esquema estándar para cada tipo de tumor, basado en quimioterapia o quimio-radioterapia de acuerdo con las diferentes guías clínicas vigentes y con la práctica clínica de cada centro participante. Dicho tratamiento antitumoral no se modificaba por el hecho de participar en el estudio. En el caso de aparición de episodio de ETV, el evento se trataba con terapia anticoagulante de acuerdo también con la práctica clínica de cada centro. El hecho de presentar un episodio de ETV no suponía la discontinuación del paciente, por lo que el seguimiento se mantenía con el objetivo de evaluar la posible recidiva de ETV. El estudio se consideró como no intervencional puesto que no se administraba ninguna terapia específica.

El estudio reclutó a 407 participantes en ocho centros distribuidos a lo largo de la geografía española. Los centros participantes fueron:

- Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería)
- Hospital Clinic (Barcelona)
- Hospital Universitario de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid)
- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
- Hospital Universitario de la Paz (Madrid)
- Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)
- Complejo Hospitalario de Orense (Orense)
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)

El seguimiento de la cohorte se continuó durante 18 meses, si bien se realizó un análisis inicial a los 6 meses¹².

3.1.1. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (ANEXO 1) y su realización se ha ceñido estrictamente a los principios éticos de la Declaración de Helsinki (revisión de Brasil, octubre de 2013)²²⁵.

Cada individuo reclutado en el estudio recibió información acerca del mismo y discutió las posibles dudas derivadas de su participación con el médico investigador en cada centro responsable del reclutamiento. Cada paciente (o persona autorizada si procediera) firmó por escrito y en duplicado un consentimiento informado (ANEXO 2) y se llevó una copia del mismo.

Toda la información clínica, fenotípica y genotípica derivada del presente proyecto ha sido introducida en una base de datos anonimizada protegida por un sistema de seguridad informático que garantiza la confidencialidad de los datos y de las personas. El tratamiento y la comunicación de datos de carácter personal se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley que regula la Investigación Biomédica (Ley Orgánica 14/2007, de 3 de Julio de investigación biomédica) y a toda la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales).

3.1.2. Población del estudio ONCOTHROMB12-01

La cohorte estuvo constituida por pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico, páncreas, esófago, gástrico y colorrectal con enfermedad localizada, localmente avanzada o metastásica, reclutados entre marzo del 2013 y noviembre de 2016. Los pacientes candidatos no habían recibido previamente quimioterapia e iban a iniciar por primera vez un tratamiento sistémico ambulatorio en alguno de los centros participantes. El seguimiento de la cohorte para valorar la aparición de evento trombótico se realizó durante un tiempo máximo de 18 meses.

Los principales criterios de inclusión y exclusión se detallan en los apartados siguientes.

3.1.2.1. Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes ambulatorios con diagnóstico histológico o citológico documentado de cáncer de pulmón no microcítico, colorrectal, páncreas, esófago y gástrico con enfermedad avanzada, localmente avanzada o localizada que no hayan recibido previamente un tratamiento de quimioterapia y/o quimio-radioterapia sistémica.
3. Estado funcional valorado por la escala ECOG de 0-2 puntos.
4. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado del estudio (ANEXO 2).

3.1.2.2. Criterios de Exclusión

1. Expectativa inferior a 3 meses de vida.
2. Pacientes en tratamiento anticoagulante (incluido cualquier fármaco anticoagulante sistémico) previo al diagnóstico oncológico por motivo diferente a ETV reciente (por ejemplo, fibrilación auricular, valvulopatía cardíaca, etc.). Se permite la inclusión de pacientes con tratamiento anticoagulante debido al diagnóstico de ETV incidental o sintomática de forma concomitante al diagnóstico de la neoplasia.

3.1.2.3. Tamaño Muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se estimó una incidencia de ETV en pacientes oncológicos de hasta el 20% teniendo en cuenta los tipos de tumores que se incluían. Consideramos que un punto de corte aceptable para este modelo de riesgo sería el que aportara una sensibilidad/especificidad próxima al 80%. Con un nivel de confianza del 95% y una precisión de +/-10%, se calculó que serían necesarios 62 pacientes con evento trombotico en el estudio para poder demostrar nuestra hipótesis y, por tanto, el tamaño muestral total de pacientes se estimó en torno a 400.

El seguimiento máximo de la cohorte fue de dieciocho meses, con un corte inicial para el análisis de los datos a seis meses cuyos resultados fueron publicados en 2018¹² y otro corte a los doce meses.

3.1.3. Definición de evento

Como definición de evento se estableció una definición ampliada o extendida de evento trombotico venoso. Esta definición es similar a la propuesta en los estudios observacionales realizados en la materia por el grupo del doctor Muñoz en el Hospital Gregorio Marañón y del Grupo de Trabajo de Trombosis y Cáncer de la SEOM.

Se consideró como evento cualquier episodio de EP, TVP, trombosis asociada a catéter venoso central (TVACVC) y trombosis venosa visceral (TV) diagnosticada de forma incidental o sintomática observado en nuestra cohorte desde el inicio del estudio y durante todo el seguimiento con un máximo de 18 meses.

El diagnóstico de TVP y TVACVC se realizó en cada centro participante mediante ultrasonografía de compresión-ecografía doppler (miembros superiores e inferiores) y tomografía axial computerizada (TAC). El de EP se realizó mediante angiografía pulmonar por TAC (TAC convencional o angio-TAC) o gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. En el caso de trombosis viscerales, el diagnóstico se realizó mediante una resonancia magnética nuclear (RMN) o TAC.

Se definió como ETV incidental aquella que se diagnosticaba como un hallazgo casual al realizar una prueba de imagen complementaria por otro motivo distinto a la sospecha clínica de ETV.

3.1.4. Visitas y seguimiento

Para la elaboración de esta tesis, el seguimiento de la cohorte de pacientes se ha realizado durante un periodo máximo de 18 meses. Se ha evaluado y comparado la capacidad predictiva de ambos modelos a los 12 y 18 meses.

A lo largo del estudio los pacientes acudieron a las siguientes visitas:

- 1. Visita de inicio:** que tenía lugar antes de que comenzara el tratamiento quimioterápico.
 - Firma del consentimiento informado por duplicado.
 - Recogida de los datos de la historia médica previa e historia oncológica actual.
 - Realización de una valoración clínica del paciente.
 - Extracción analítica para determinación de hemograma, perfil bioquímico, coagulación basal y genotipado de los diferentes polimorfismos que componían el perfil genómico incluido en el modelo TiC-Onco.
 - Cálculo del riesgo de ETV mediante la aplicación del modelo de Khorana y el modelo TiC-Onco.
- 2. Visita a seis y doce meses desde el inicio del tratamiento quimioterápico:**
 - Recogida de datos acerca de la situación del paciente (si está con/sin enfermedad tumoral) y datos de supervivencia.
 - Identificación de cualquier posible evento trombótico (nuevo o recurrencia) en los meses anteriores.
- 3. Visita a dieciocho meses desde el inicio del tratamiento quimioterápico o visita final:**
 - Identificación de cualquier posible evento trombótico (nuevo o recurrencia) en los meses anteriores.
 - Fin de seguimiento de la cohorte constatando la situación del paciente con respecto a la enfermedad tumoral y su estado en cuanto a supervivencia.

Todas las visitas fueron llevadas a cabo por el equipo investigador de oncología en cada centro involucrado en el estudio. En cualquier momento se podía programar una visita fuera del esquema habitual de visitas del estudio en la que también se recogían datos (visita no programada) ante la necesidad de discontinuar al paciente por cualquier motivo.

3.1.5. Variables utilizadas

Los datos de los pacientes obtenidos en las diferentes visitas se recogieron en una base de datos creada específicamente para este estudio. A continuación, se enumeran las variables que se recogieron en el estudio.

3.1.5.1. Variables basales relacionadas con el paciente

- Edad en el momento del diagnóstico de la neoplasia.
- Sexo.
- Raza.
- Peso y talla.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Estado funcional, valorado según la escala ECOG.
- Hábito tabáquico.
- Historia previa de ETV/ETEA previo al diagnóstico de la neoplasia.
- Antecedentes de insuficiencia venosa / presencia de varices.
- Comorbilidades:
 - Insuficiencia cardiaca (SÍ / NO).
 - EPOC (SÍ / NO).
 - Insuficiencia renal (SÍ / NO).
 - Hipertensión arterial (SÍ / NO).
 - Diabetes mellitus (SÍ / NO).
 - Dislipemia (hipercolesterolemia / hipertrigliceridemia) (SÍ / NO).
 - Hormonoterapia y el fármaco empleado
- Cirugía mayor distinta a cirugía oncológica en los últimos 6 meses con respecto al diagnóstico de cáncer.
- Historia familiar de ETV.
- Portador de catéter venoso central (SÍ/NO).

- Episodio de ETV como primer síntoma de neoplasia (SÍ/NO).
- Episodio de ETV concomitante con la neoplasia (SÍ/NO).
- Puntuación en el modelo predictivo de riesgo de Khorana.
- Presencia de algunos de los polimorfismos de nucleótido simple analizados:
 - SNP rs6025 que identifica la mutación R506Q (FVL) en el gen del FV (*F5*) de la coagulación.
 - SNP rs4524 que identifica la mutación K858R en el gen del FV (*F5*) de la coagulación.
 - SNP rs5985 que identifica la mutación V34L en el gen del FXIII (*F13A*) de la coagulación.
 - SNP rs2232698 que identifica la mutación R67X en el gen de la Serpina 10.
- Biomarcadores séricos y plasmáticos
 - Parámetros del hemograma: hemoglobina, plaquetas, leucocitos
 - Parámetros de bioquímica: creatinina, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina,
 - Parámetros de coagulación: tiempo de cefalina, ratio del tiempo de cefalina, *international normalized ratio* (INR)

3.1.5.2. Variables basales relacionadas con el tumor

- Fecha del diagnóstico de la neoplasia
- Tipo de tumor
- Histología del tumor
- Grado de diferenciación histológica
- Tumor resecado (SÍ/NO) al momento del inicio del estudio
- Presencia de metástasis al diagnóstico
- Estadio clínico del tumor al inicio del estudio
- Estadio TNM al diagnóstico
- Cirugía oncológica previa

3.1.5.3. Variables analizadas en las visitas de seguimiento

- Episodio de ETV durante el seguimiento
- Fecha del diagnóstico de ETV
- Localización y sintomatología de ETV
- Recurrencia episodio ETV
- Episodio de ETEA durante el seguimiento
- Fecha del diagnóstico de ETEA
- Localización y sintomatología de ETEA
- Recurrencia episodio ETEA
- Tratamiento con eritropoyetina (EPO) durante el seguimiento
- Cirugía mayor durante el seguimiento
- Episodio de trauma mayor durante el seguimiento
- Inmovilización prolongada durante el seguimiento
- Paciente vivo/fallecido al final del estudio.
- Si vivo situación con respecto a la enfermedad oncológica (con/sin enfermedad)
- Pérdida de seguimiento (SÍ/NO)

3.1.6. Obtención de las muestras biológicas

Previo al inicio del tratamiento con quimioterapia se procedía a la extracción de las siguientes muestras de sangre venosa periférica:

- Dos muestras de 10 ml cada una en tubo BD Vacutainer EDTA K2E para obtener sangre total anticoagulada que se congela de manera inmediata a -80°C y se almacena a -20°C hasta su envío a la *Unidad de genómica de Enfermedades Complejas del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona* donde se extraerá el ADN y se realizará al análisis genómico (estudio de los diferentes polimorfismos protrombóticos).

- Dos muestras de 2,7 ml en tubo BD Vacutainer 9NC (citrato sódico al 3.2%) para obtener plasma y evaluar los parámetros de coagulación.
- Una muestra de 8,5 mL en tubo BD Vacutainer SST™ II Avance con gel para obtener suero y evaluar los parámetros bioquímicos.
- Una muestra de 3 mL de sangre total en tubo BD Vacutainer EDTA K3E para obtener sangre anticoagulada y realizar el hemograma.

Tabla 45. Muestras biológicas extraídas en la cohorte ONCOTHROMB12-01.

Extracción basal previo al inicio de Tratamiento Quimioterápico
Hemograma: hemoglobina, leucocitos y plaquetas
Bioquímica: creatinina, fosfatasa alcalina, bilirrubina y albúmina
Estudio básico de coagulación: TTPA, TTPA ratio e INR
Estudio genómico

TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activada. INR: índice internacional normalizado

3.1.7. Determinaciones realizadas en el laboratorio local

El estudio analítico en sangre periférica (hemograma, bioquímica general, y estudio de coagulación básico) se llevó a cabo en los laboratorios de cada centro participante ya que forman parte de la práctica clínica habitual.

3.1.8. Estudio genómico centralizado

El estudio de los parámetros genómicos en la cohorte de pacientes de ONCOTHROMB12-01 se realizó de manera centralizada por el equipo coordinado por el doctor Jose Manuel Soria en el laboratorio de la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas en el *Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, Barcelona.

El ADN de cada paciente se extrajo de los leucocitos obtenidos en una muestra de sangre periférica conservada en EDTA, mediante el empleo del QIAamp DNA Blood Mini Kit® (QIAGEN, Dusseldorf Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADN extraído se conservó a -20°C hasta su genotipado posterior.

Para el genotipado de los polimorfismos se empleó el kit Thrombo in Code®, Kit Universal (perteneciente a la empresa GEN inCode, Barcelona España). La prueba genética Thrombo in Code se basa en un ADN-chip que permite el análisis de hasta 12 SNPs conocidos relacionadas con trombosis. De estos 12 SNPs, dos polimorfismos asociados al factor V, el FV Hong Kong y FV Cambridge, no se evaluaron en la muestra de pacientes de ONCOTHROMB12-01, debido a su escasa prevalencia en la población. En su lugar se incluyó una variante del FV la rs4524 que codifica la mutación K858R, con más presencia en la población y que ya había sido incluida en trabajos posteriores habiendo demostrado asociación con riesgo de trombosis ^{192,216}.

El método utilizado para identificar los polimorfismos se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (RT-PCR) y emplea sondas Taqman (*Applied Biosystems*, Foster City, California Estados Unidos).

La RT-PCR es una técnica variante de la PCR que se utiliza para amplificar una región específica del ADN y, simultáneamente, cuantificarla. Para llevar a cabo esta reacción se utiliza una sonda, es decir, un fragmento de ADN complementario a la parte del ADN que queremos amplificar. La sonda lleva adheridas dos moléculas: la primera fluorescente, llamada fluoróforo y la segunda, capaz de inhibir la emisión de fluorescencia por parte de la primera, llamada *quencher*. Sólo cuando la sonda es desplazada de su sitio por acción de la ADN polimerasa durante la fase de extensión, el fluoróforo se libera de la acción del *quencher* y emite fluorescencia al ser iluminado con un láser. Este fenómeno solo se produce si en el ADN del sujeto en estudio existe la secuencia complementaria a la sonda. La fluorescencia emitida por cada sonda es proporcional a la cantidad de ADN, de manera que los colores no solo indican si el paciente porta o no el SNP a examen, sino también si lo hace de forma homo o heterocigota.

Para interpretar las señales de fluorescencia detectadas con cada muestra se llevó a cabo una serie de cálculos específicos que permitirían determinar los genotipos de las muestras clínicas en la Plataforma EP1 Fluidigm (*Fluidigm Corporation, South San Francisco, California, Estados Unidos*).

La aplicación informática TiC® facilitó finalmente el cálculo de los genotipos y la generación de informes individualizados por muestra.

3.1.9. Desarrollo del modelo de riesgo TiC-ONCO

El modelo de riesgo de ETV clínico-genómico TiC-Onco se desarrolló en tres etapas que se describen a continuación:

3.1.9.1. Selección de las variables genómicas

Un total de 391 pacientes se genotiparon para los genes que se muestran en la tabla 46 utilizando tecnología de RT-PCR con sondas Taqman y la plataforma EP1 Fluidigm. Las variables genómicas estudiadas procedían del panel Thrombo in Code (TiC) que ya había demostrado capacidad predictiva de ETV en la población general¹⁹⁹. Mediante un análisis multivariante de regresión logística a los seis meses de seguimiento de la cohorte, se determinó el peso que tenía cada uno de estos polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) a la hora de predecir el evento trombótico. El modelo de riesgo genómico final (SRG) se estableció seleccionando los polimorfismos que se asociaron con un incremento de riesgo de ETV en el modelo multivariable ($p \leq 0,25$).

Tabla 46. SNPs evaluados en la cohorte ONCOTHROMB12-01 para el desarrollo del Modelo de riesgo TiC-Onco.

SNP	Gen y mutación relacionada	Seleccionados para el Modelo de TiC-Onco
rs6025	mutación R506Q (FVL) en el gen del FV (F5)	Si
rs4524	mutación K858R en el gen del FV (F5)	Si
rs1799963	mutación G20210A del gen de la protrombina (F2)	No
rs1801020	mutación C46T del gen del FXII (F12)	No
rs5985	mutación V34L en el gen del FXIII (F13A)	Si
rs121909548	mutación A384S en el gen de la antitrombina III (SERPINC1)	No
rs2232698	mutación R67X en el gen de la Serpina 10	Si
rs8176719	Gen AB0 alelo del grupo sanguíneo A1	No
rs7853989	Gen AB0 alelo del grupo sanguíneo A1	No
rs8176743	Gen AB0 alelo del grupo sanguíneo A1	No
rs8176750	Gen AB0 alelo del grupo sanguíneo A1	No

3.1.9.2. Selección de las variables clínicas

Tras una revisión de la literatura para identificar diferentes factores clínicos relacionados con el riesgo de trombosis en el paciente oncológico⁷⁻¹⁴ se seleccionaron las siguientes variables: tipo de tumor, estadio clínico (enfermedad metastásica), índice de masa corporal, tabaquismo, edad, sexo, historia familiar de trombosis (familiares de primer grado), diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, modelo de Khorana, cirugía previa, cifra de plaquetas, cifra de leucocitos e inmovilización. Con respecto al tipo de tumor, la categorización entre alto y muy alto riesgo de ETV fue la misma que la empleada en el modelo de Khorana⁵⁶.

A los seis meses de seguimiento se realizó un análisis univariante en la cohorte para determinar cuáles de estas variables clínicas se asociaban con riesgo de ETV y se seleccionaron aquellas con un mayor riesgo ($p \leq 0,25$). Las variables seleccionadas fueron: índice de masa corporal > 25 , historia familiar de ETV, tipo de tumor y estadio tumoral.

Tabla 47. Variables clínicas evaluadas en la cohorte ONCOTHROMB12-01 para el desarrollo del Modelo de riesgo TiC-Onco.

Variable evaluada	Seleccionadas para el Modelo TiC-Onco
Tipo de tumor	Si
Estadio clínico (si metastásico o no)	Si
Índice de masa corporal > 25	Si
Tabaquismo	No
Edad	No
Sexo	No
Historia familiar de trombosis (familiares de primer grado)	Si
Diabetes	No
Hipertension	No
Hipercolesterolemia	No
Puntuación según Modelo de Khorana	No
Cirugía previa	No
Cifra plaquetas	No
Cifra de leucocitos	No
Inmovilización	No

3.1.9.3. Desarrollo del modelo clínico-genómico

Los diferentes polimorfismos empleados y las variables clínicas y de laboratorio recogidas en la muestra se sometieron a un análisis de regresión logística multivariante escalonado con un enfoque de selección de variables por pasos sucesivos hacia atrás basado en el Criterio de Información de Akaike (*AIC based backward selection process*) con el objetivo de identificar aquellas que más se asociaban con riesgo de trombosis.

El modelo de riesgo resultante tras realizar este análisis se denominó modelo TiC-Onco que ha sido descrito en la introducción de esta tesis y se presenta de nuevo en la tabla 48.

Tabla 48. Modelo clínico-genómico de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos Tic-Onco.

Variable	p valor
Perfil genómico	0,049
IMC > 25	0,0658
Historia familiar de ETV	0,1076
Tipo de tumor	
- Alto riesgo	0,3483
- Muy alto riesgo	0,0033
Estadio tumoral	0,0003

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.2.1. Análisis descriptivo

Se ha realizado un análisis descriptivo de las diferentes variables recogidas en el estudio en la visita basal. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas.

Con el propósito de comparar las diferentes variables basales estudiadas entre los grupos de pacientes (según hubieran presentado (casos) o no (controles) un episodio de ETV a lo largo del seguimiento en el estudio) se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

- Variables cuantitativas: test de la U de Mann-Whitney o t de Student según correspondiera.
- Variables cualitativas: test exacto de Fisher o de la Chi² según correspondiera.

Los programas utilizados para estos cálculos han sido *Statistical Program for Social Sciences* (SPSS) para Windows versión 21 y *Software for Statistics and Data Science* (STATA/SE) versión 12.

3.2.2. Comparación entre el modelo de riesgo de Khorana y el modelo TiC-Onco

En el caso del modelo de Khorana el punto de corte que definía alto riesgo para ETV se estableció en ≥ 3 . Los pacientes de bajo riesgo fueron aquellos con 0 puntos en el modelo. El resto de los pacientes que puntuaron con 1 y 2 puntos entraron en la categoría de riesgo intermedio.

En el caso del modelo TiC-Onco los pacientes se categorizaron en alto o bajo riesgo a partir de una modelización basada en un balance de sensibilidad-especificidad calculado a partir del método de Youden²²⁶. Nuestra decisión de utilizar dos categorías para el modelo TiC-Onco la tomamos con la intención de simplificar la decisión médica a la hora de decidir acerca de la administración o no de profilaxis antitrombótica.

La capacidad predictiva de cada uno de los modelos de riesgo se calculó utilizando el cálculo del área bajo la curva ROC (AUC)²²⁷ en la que valores cercanos al uno indican mejor capacidad discriminativa. El análisis en base a curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de un test/prueba diagnóstica que utiliza variables continuas. De esta manera se puede determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa del modelo de riesgo y comparar la capacidad discriminativa de dos o más modelos.

Para determinados puntos de corte en ambos modelos de riesgo, se calcularon los parámetros de validez de las pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva (LHR+) y negativa (LHR-)²²⁸. Estos cálculos se realizaron utilizando el programa estadístico MedCalc v 18.6 (<http://www.medcalc.org>; 2018).

La prueba de DeLong se utilizó para comparar el AUC de cada uno de los modelos de riesgo. La prueba de McNemar se utilizó para comparar la sensibilidad y especificidad entre ambos modelos. Por último, las razones de verosimilitud (LH+ y -) se compararon utilizando la prueba de Chi².

En todas las pruebas estadísticas una p valor de < 0,05 se consideró como referencia para la significación estadística. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel de confianza del 95%.

3.2.3. Análisis de supervivencia

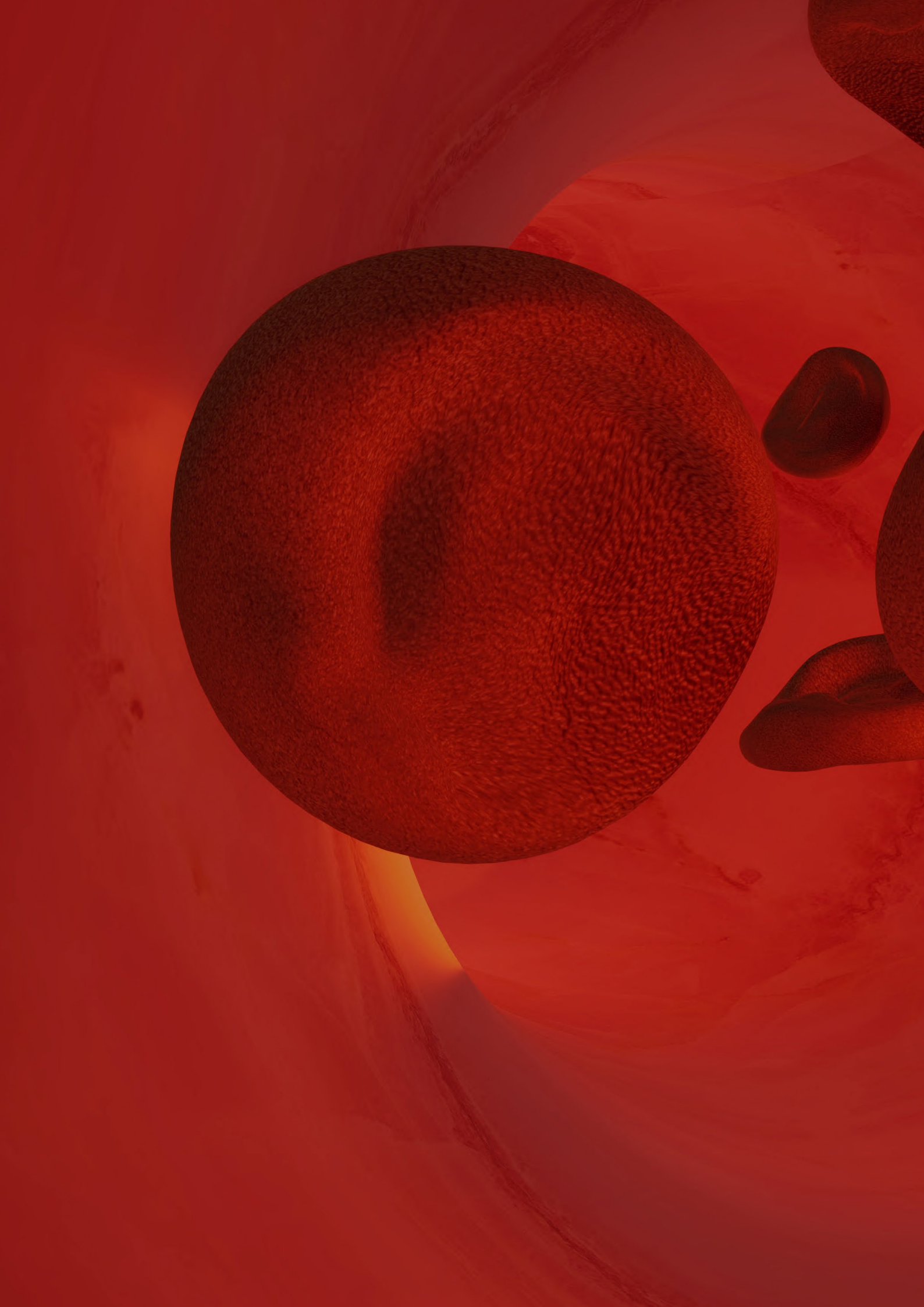
El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Los eventos de interés en nuestra cohorte fueron muerte por cualquier causa y aparición de evento ETV.

A la hora de estimar la supervivencia global (SG) de la cohorte, se consideró como fecha de inicio el diagnóstico de la neoplasia y como final la muerte del paciente, abandono del estudio por parte del paciente, pérdida de seguimiento o realización de la visita final a los 18 meses.

Para determinar si había alguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de los diferentes grupos se utilizó la prueba Logrank.

Se ha realizado un estudio de regresión logística univariante y multivariante mediante el método de Cox para obtener el cociente de riesgos o Hazard ratio (HR) de diferentes variables y evaluar su impacto en la supervivencia.

Para aquellas variables con resultados estadísticamente significativos en el estudio univariante se han calculado curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Este análisis de supervivencia se ha realizado utilizando el programa estadístico SPSS para windows v 27.0 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>).



4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Los resultados presentados en esta tesis siguen las recomendaciones establecidas por la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales²²⁹.

4.1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO ONCOTHROMB12-01

La cohorte final del estudio ONCOTHROMB12-01 incluyó enfermos diagnosticados de cáncer colorrectal, esófago, gástrico, pancreático y pulmonar no microcítico que iban a recibir tratamiento quimioterápico ambulatorio por primera vez y que presentaban enfermedad localizada, localmente avanzada o metastásica. Estos pacientes fueron reclutados en ocho hospitales españoles entre marzo del 2013 y noviembre de 2016. Inicialmente se reclutaron 408 pacientes de los cuales 17 fueron excluidos por diferentes razones que se señalan a continuación, y 391 constituyeron la cohorte final de pacientes en los que se pudo evaluar el objetivo principal del estudio.

Los motivos de exclusión de los 17 pacientes fueron:

1. Tener un estado funcional (ECOG) deteriorado con puntuación superior a 2.
2. Presentar una expectativa de vida debido a la enfermedad tumoral inferior a 3 meses.
3. Recibir tratamiento anticoagulante previo a la inclusión en el estudio. Aquellos pacientes que estaban en tratamiento anticoagulante por un episodio de ETV diagnosticado de manera concomitante al diagnóstico de la neoplasia fueron admitidos.

Los pacientes de la cohorte fueron seguidos durante 18 meses para constatar la aparición de evento trombotico venoso y/o arterial. Se establecieron tres puntos de corte para las visitas de seguimiento, a seis, doce y dieciocho meses. En los pacientes de la cohorte se obtuvieron una serie de variables en la visita de inicio mediante las cuales se calculó el riesgo de presentar episodio de trombosis utilizando dos modelos de riesgo, el modelo de Khorana⁵⁶ y el modelo TiC-Onco¹².

La capacidad predictiva de ambos modelos a la hora de identificar pacientes de alto riesgo de trombosis se evaluó y se comparó en cada uno de los puntos de corte establecidos. Los resultados que se obtuvieron al evaluar la capacidad predictiva del modelo clínico-genómico TiC-Onco comparado con el modelo de Khorana tras un seguimiento inicial de seis meses fueron publicados en el año 2018¹² y han sido discutidos previamente en la introducción.

Los resultados que presentamos en esta tesis se han obtenido tras el análisis de las diferentes variables y la evaluación de la capacidad predictiva de ambos modelos una vez completado el seguimiento de la cohorte durante dieciocho meses y también en un punto de corte intermedio realizado a los doce meses.

En este apartado también se presentan los datos de supervivencia obtenidos durante el seguimiento y los resultados obtenidos tras evaluar la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco para identificar el riesgo de recurrencia de ETV y riesgo de presentar ETEA.

4.2. INCIDENCIA DE ETV EN EL SEGUIMIENTO DE LA COHORTE. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS TROMBÓTICOS

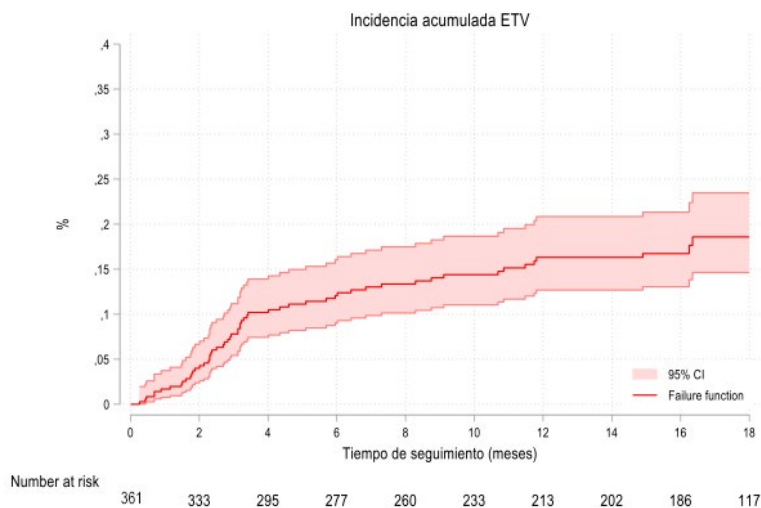
La incidencia de ETV en la población de la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento a doce meses fue del 21,7% (85 pacientes del total de 391 presentaron al menos un episodio de ETV). Cuando el seguimiento se prolongó durante dieciocho meses, la incidencia aumentó ligeramente a 22,7% (89 pacientes con al menos un episodio de ETV).

En 30 pacientes (un 33,7% del total de pacientes con trombosis) el episodio de trombosis fue diagnosticado de manera concomitante a la neoplasia en el momento de entrar en el

estudio y antes de recibir tratamiento quimioterápico. Este hecho pone de manifiesto la relación que existe entre trombosis como primera manifestación de neoplasia y por otro lado el hallazgo incidental de trombosis durante el estadiaje de la enfermedad tumoral. Todos estos pacientes que entraron en el estudio con evento ETV se consideraron casos.

La figura 9 representa la Incidencia Acumulada de ETV en la cohorte eliminando los 30 pacientes que en el momento basal ya presentaban un episodio de ETV.

Figura 9. Incidencia acumulada de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.



El número total de episodios de ETV diagnosticados en los 89 pacientes de la cohorte fue de 106, ya que algunos pacientes fueron diagnosticados de varios episodios de ETV al mismo tiempo y en 11 pacientes se diagnosticó recurrencia de trombosis.

La tabla 49 describe la secuencia de aparición de los diferentes episodios de ETV a lo largo del seguimiento de la cohorte.

Tabla 49. Tipos de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

Visitas (pacientes con evento)	Nº de episodios ETV*
Visita basal (30 pacientes)	n=38 episodios
Episodios ETV Incidental	27 (71,0%)
Episodios ETV Sintomática	11 (28,9%)
Visita a 6 meses (43 pacientes)	n=52 episodios
ETV Incidental	33 (63,4%)
ETV Sintomática	19 (36,5%)
Visita a 12 meses (12 pacientes)	n=12 episodios
ETV Incidental	5 (41,6%)
ETV Sintomática	7 (58,3%)
Visita a 18 meses (4 pacientes)	n=4 episodios
ETV Incidental	3 (75,0%)
ETV Sintomática	1 (25,0%)
TOTAL (89 pacientes)	n=106 episodios
ETV incidental	68 (64,1%)
ETV sintomática	38 (35,8%)

*Un paciente puede tener más de un tipo de episodio de ETV.

La mayor ocurrencia de episodios ETV (más de la mitad de los eventos observados en la cohorte) tuvo lugar durante los primeros seis meses (90 episodios de ETV) lo que constituye un 84,9% de todas las trombosis reportadas).

A partir de los seis meses, la aparición de nuevos casos disminuyó de manera considerable, si bien el seguimiento prolongado (hasta dieciocho meses en total) permitió diagnosticar hasta 16 nuevos casos (15,0% del total de los episodios de trombosis identificados en la cohorte). En los últimos seis meses de seguimiento se diagnosticaron 4 nuevos episodios (3,7%).

A lo largo de los 3 diferentes puntos de corte (seis, doce y dieciocho meses) que se hicieron durante el seguimiento de los pacientes, una mayoría de los eventos trombóticos (68 eventos) se caracterizaron como incidentales, constituyendo el 64,15% de todos los episodios de trombosis de nuestra cohorte.

La tabla 50 recoge la localización de los diferentes eventos trombóticos padecidos por los pacientes de la cohorte.

Tabla 50. Localización de los eventos de trombosis en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

Tipos de ETV	n=106* n (%)
TEP	35 (33,0)
TV	34 (32,0)
MMII	14 (13,2)
OTRO	8 (7,5)
TVACVC	7 (6,6)
MMSS	7 (6,6)
TVS	1 (0,9)

*Un paciente puede tener más de un tipo de localización de la ETV en el momento del diagnóstico. Incluye recurrencia MMSS: miembros superiores; MMII miembros inferiores; TEP tromboembolismo pulmonar; TVS trombosis venosa superficial; TV trombosis visceral; TVACVC trombosis venosa asociada a catéter venoso central.

La mayoría de los episodios de ETV se localizaron en pulmón y en órganos abdominales (65% de los episodios de ETV, siendo un 33% TEP y un 32% TV).

Un 13,2% de los episodios de trombosis se localizaron en los miembros inferiores. Un 6,6% de los episodios fueron caracterizados como trombosis asociada a catéter (TVACVC) y el mismo porcentaje correspondió a episodios de trombosis en miembros superiores.

Entre los ocho episodios (7,5%) reportados por los investigadores como “otros” se encontraron: un episodio de trombosis de la vena cava inferior, cinco episodios de trombosis en la vena yugular, un episodio de trombosis en miembros inferiores y otro episodio de trombosis en vena abdominal sin más información añadida que permitiera caracterizarlo.

4.3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE ONCOTHROMB 12-01

En los siguientes apartados se presentan diferentes tablas con las frecuencias observadas de las variables que se recogieron en los pacientes incluidos en el estudio durante la visita basal. Para cada una de ellas se tuvo en cuenta si aparecían en un paciente con evento (caso) o sin evento (control). Para cada variable se ha tenido en cuenta si la frecuencia de aparición entre casos y controles tuvo significación estadística.

4.3.1. Datos demográficos

La tabla 51 muestra la frecuencia de las diferentes características demográficas observadas entre los casos (pacientes con evento durante el seguimiento) y los controles.

Tabla 51. Variables demográficas en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

n=391	Población Total n=391	Casos n=89	Controles n=302	p valor
Edad (media ± desviación standard)		64,2±11,33	63,2±10,33	0,9954
Etnia n (%)				
- Caucásica	378 (96,6)	85 (95,5)	293 (97,0)	0,4855
- Negra	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	0,5879
- Hispanoamericana	10 (2,5)	3 (3,3)	7 (2,3)	0,5819
- Otra	2 (0,5)	1 (1,1)	1 (0,3)	0,3584
Sexo n (%)				
- Masculino	256 (65,4)	66 (74,1)	190 (62,9)	0,0501
- Femenino	135 (34,5)	23 (25,8)	112 (37,0)	
Menopausia n (%)				
- Perimenopausica	10 (2,5)	1 (1,1)	9 (2,9)	0,3292
- Premenopausica	11 (2,8)	2 (2,2)	9 (2,9)	0,7147
- Postmenopausica	111 (28,3)	19 (21,3)	92 (30,4)	0,0943
- Desconocido*	3 (0,7)	1 (1,1)	2 (0,6)	0,6619
IMC en Kg/m² n (%)				
- < 18,5	14 (3,5)	2 (2,2)	12 (3,9)	0,4432
- 18,5 - 24,9	195 (49,8)	39 (48,8)	156 (51,6)	0,6381
- 25 - 29,9	132 (33,7)	35 (39,3)	97 (32,1)	0,2068
- > 30	50 (12,7)	13 (14,6)	37 (12,2)	0,5584
ECOG n (%)				
- 0	145 (37,0)	37 (41,5)	108 (35,7)	0,3192
- 1	205 (52,4)	39 (43,8)	166 (54,9)	0,0645
- 2	32 (8,1)	9 (10,1)	23 (7,6)	0,452
- 3	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,33)	0,5879
- 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Desconocido*	2 (0,5)	1 (1,1)	1 (0,3)	0,3584
- No reportado**	6 (1,5)	3 (3,3)	3 (0,9)	0,1086
Hipertensión n (%)				
- No	142 (36,3)	38 (42,7)	104 (34,4)	0,155
- Sí	174 (44,5)	35 (39,3)	139 (46,0)	0,2643
- Desconocido*	75 (19,1)	16 (17,9)	59 (19,5)	0,7429

n=391	Población Total n=391	Casos n=89	Controles n=302	p valor
ICC n (%)				
- No	306 (78,2)	70 (78,6)	236 (78,1)	0,92
- Sí	10 (2,5)	3 (3,3)	7 (2,32)	0,5819
- Desconocido*	75 (19,1)	16 (17,9)	59 (19,5)	0,7429
Diabetes n (%)				
- No	242 (61,8)	58 (65,1)	184 (60,9)	0,4697
- Sí	74 (18,9)	15 (16,8)	59 (19,5)	0,5696
- Desconocido*	75 (19,1)	16 (17,9)	59 (19,5)	0,7429
Dislipemia n (%)				
- No	181 (46,2)	45 (50,5)	136 (45,0)	0,3584
- Sí	135 (34,5)	28 (31,4)	107 (35,4)	0,4893
- Desconocido*	75 (19,1)	16 (17,9)	59 (19,5)	0,7429
EPOC n (%)				
- No	261 (66,7)	62 (69,6)	199 (65,8)	0,5076
- Sí	54 (18,5)	11 (12,3)	43 (14,2)	0,6519
- Desconocido*	76 (19,4)	16 (17,9)	60 (19,8)	0,6925
Insuf. Renal n (%)				
- No	298 (76,2)	67 (75,2)	231 (76,4)	0,814
- Sí	18 (4,6)	6 (6,7)	12 (3,9)	0,2736
- Desconocido*	75 (19,1)	16 (17,9)	59 (19,5)	0,7429
Hormonoterapia n (%)				
- No	311 (79,5)	72 (80,9)	239 (79,1)	0,7179
- Sí	5 (1,2)	1 (1,1)	4 (1,3)	0,8826
- Desconocido*	75 (19,1)	16 (17,9)	59 (19,5)	0,7429
Fumador n (%)				
- Nunca	116 (29,6)	26 (29,2)	90 (29,8)	0,9148
- Exfumador	184 (47,0)	39 (43,8)	145 (48,0)	0,487
- Fumador activo	87 (22,2)	24 (26,9)	63 (20,8)	0,2238
- Desconocido*	4 (1,0)	0	4 (1,3)	0,2766
Cx mayor no oncológica en los 6 meses anteriores n (%)				
- No	387 (98,9)	88 (98,8)	299 (99,0)	0,9147
- Sí	4 (1,0)	1 (1,1)	3 (0,9)	0,9147

* Pacientes en los que en la base de datos se seleccionó "desconocido" como opción

**Pacientes en los que en la base de datos no aparece ninguna información al respecto

IMC: índice de masa corporal; ECOG: estado funcional del paciente de acuerdo con el Eastern Cooperative Group;
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CX: cirugía.

La edad media de los pacientes se situó entre los 63 y 64 años, con predominio de varones (65,4%) y etnia caucásica (96,6%).

El 89,4% de los pacientes presentaron un ECOG entre 0-1 al inicio del estudio y en un paciente considerado como control (no aparición de evento ETV) se objetivó un ECOG de 3 durante la visita basal que luego mejoró con el tratamiento quimioterápico. Este hecho se consideró como desviación de protocolo puesto que el ECOG máximo contemplado en los criterios de inclusión para que los individuos pudieran ser incluidos en el estudio era de 2.

Los factores de riesgo cardiovascular estaban muy presentes en el conjunto de las comorbilidades (44,5% hipertensión arterial; 18,9% diabetes mellitus y 34,5% dislipemia). Un 22,2% de sujetos eran fumadores activos en el momento de la inclusión en el estudio y un 47% eran exfumadores, lo que eleva de manera considerable la cifra de sujetos con antecedente de tabaquismo en la cohorte.

Menos de un 2% de los pacientes habían recibido hormonoterapia como tratamiento concomitante y este hecho está en clara relación con los tipos de tumores incluidos (ninguno de ellos subsidiario de tratamiento hormonal) y la mediana de edad de la cohorte (en el caso de las mujeres, predominio de sujetos en estado menopaúsico que ya no toman anticonceptivos orales ni reciben terapia hormonal sustitutiva).

Un 98,9% de los pacientes no habían sido sometidos a cirugía mayor (cualquier cirugía no oncológica) en los seis meses que antecedían al inicio del estudio.

En ninguna de las variables demográficas descritas en la tabla 51 hubo una diferencia significativa a favor de los casos con respecto a los controles excepto en el género, identificándose un mayor número de mujeres entre los pacientes con evento con una significación estadística ($p=0,05$). Este hecho se correlaciona con el mayor riesgo de trombosis reportado en mujeres en la población general²³⁰ y que también observamos nosotros en nuestra cohorte de pacientes oncológicos.

Ninguno de los factores de riesgo cardiovascular presentados como antecedentes de los pacientes como la hipertensión, diabetes o dislipemia estaban más presentes en los pacientes que presentaron trombosis de manera estadísticamente significativa. Tampoco el hecho de ser fumador activo supuso una diferencia significativa a favor de los casos frente a controles en esta cohorte de pacientes oncológicos.

4.3.2. Historia previa de enfermedad tromboembólica y tratamiento recibido

La tabla 52 presenta la frecuencia de diferentes variables relacionadas con episodio de ETV o ETEA previo.

Tabla 52. Variables relacionadas con factores de riesgo de ETV/ETEA, antecedentes e historia familiar en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

n=391	Población Total n=391	Casos n=89	Controles n= 302	p valor
Antecedentes de ETV n (%)				
- No	389 (99,4)	87 (97,7)	302 (100)	0,0091
- Sí	2 (0,5)	2 (2,2)	0 (0,0)	
Antecedentes de ETEA n (%)				
- No	350 (89,5)	78 (87,6)	272 (90,0)	0,5113
- Sí	41 (10,4)	11 (12,3)	30 (9,9)	
Antecedentes familiares ETV n (%)				
- No	356 (91,0)	82 (92,1)	274 (90,7)	0,6847
- Sí	18 (4,6)	3 (3,3)	15 (4,9)	0,5273
- Desconocido*	17 (4,3)	4 (4,4)	13 (4,3)	0,9678
Si antecedentes familiares, parentesco				
- Madre	7 (1,7)	1 (33,3)	6 (40,0)	0,8335
- Padre	7 (1,7)	1 (33,3)	6 (40,0)	0,8335
- Hermano	3 (0,7)	1 (33,3)	2 (13,3)	0,4095
- Hijo	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (6,6)	0,6546
Insuficiencia venosa n (%)				
- No	341 (87,2)	81 (91)	260 (86,0)	0,2225
- Sí	49 (12,5)	8 (8,9)	41 (13,5)	
- Desconocido*	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,5879

* Pacientes en los que en la base de datos se seleccionó "desconocido"

**NA muy pocos casos observados para calcular significación estadística; AVK: anti-vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AAS: ácido acetil salicílico; AC: accidente cerebro vascular.

La mayor parte de los pacientes (99,4%) no tenían antecedentes de trombosis en el momento de entrar al estudio y tan solo dos pacientes (0,5%) reportaron episodio de ETV como antecedente. Estos pacientes desarrollaron también ETV durante el seguimiento de la cohorte y por tanto la presencia de ETV previa se consideró como factor de riesgo significativo ($p = 0,0091$)

La incidencia de enfermedad tromboembólica arterial (ETEA) como antecedente en ambos grupos fue del 10,4%. El hecho de haber padecido un episodio de ETEA no se asoció a mayor riesgo de ETV durante el seguimiento de manera estadísticamente significativa.

En menos de un 10% de los miembros de la cohorte se reportó un episodio de ETV en la familia directa.

La frecuencia de insuficiencia venosa crónica como antecedente relevante fue baja, ya que se identificó tan solo en un 12,5% de los pacientes.

4.4.3. Características del tumor

La tabla 53 presenta la frecuencia de diferentes variables relacionadas con la enfermedad tumoral y su incidencia en los casos y controles.

Tabla 53. Variables relacionadas con el tumor en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

n=391	Población Total n= 391	Casos n=89	Controles n=302	p valor
Factores de riesgo al inicio del estudio				
Tipos de Tumor n (%)				
- Colorrectal	163 (41,6)	35 (39,3)	128 (42,3)	0,6085
- Pulmón	87 (22,2)	17 (19,1)	70 (23,1)	0,4166
- Páncreas	72 (18,4)	18 (20,2)	54 (17,8)	0,6171
- Gástrico	55 (14,0)	16 (17,9)	39 (12,9)	0,2272
- Esófago	14 (3,58)	3 (3,3)	11 (3,6)	0,9042
Histología n (%)				
- Adenocarcinoma	330 (84,3)	83 (93,2)	247 (81,7)	0,0089
- Epidermoide	36 (9,2)	3 (3,3)	33 (10,9)	0,0304
- Otra	20 (5,1)	3 (3,3)	17 (5,6)	0,3957
- Desconocido*	5 (1,2)	0 (0)	5 (1,6)	0,2218
Histología Mucinoso n (%)				
- Sí	81 (20,7)	20 (22,4)	61 (20,2)	0,6428
- No	294 (75,1)	65 (73,0)	229 (75,8)	0,5914
- Desconocido*	16 (4,0)	4 (4,4)	12 (3,9)	0,8279
Grado de Diferenciación histológica n (%)				
- Bien diferenciado	47 (12,0)	18 (20,2)	29 (9,6)	0,0068
- Moderadamente diferenciado	155 (39,6)	27 (30,3)	128 (42,3)	0,0415
- Pobremente diferenciado	100 (25,5)	20 (22,4)	80 (26,4)	0,4455
- Desconocido*	89 (22,7)	24 (26,9)	65 (21,5)	0,2818

n=391	Población Total n= 391	Casos n=89	Controles n=302	p valor
¿Tumor reseado al inicio del estudio? n (%)				
- Sí	117 (29,9)	30 (33,7)	87 (28,8)	0,3756
- No	274 (70,0)	59 (66,2)	215 (71,1)	0,3756
¿Metástasis al diagnóstico? n (%)				
- Sí	179 (45,7)	41 (46,0)	138 (45,7)	0,951
- No	209 (53,4)	48 (53,9)	161 (53,3)	0,918
- Desconocido*	3 (0,7)	0	3 (0,9)	0,3467
Localización Metástasis n (%)				
- Hígado	97 (24,8)	23 (25,8)	74 (24,5)	0,7972
- Pulmón	54 (13,8)	14 (15,7)	40 (13,2)	0,5517
- Pleura	13 (3,3)	6 (6,7)	7 (2,3)	0,042
- Hueso	18 (4,6)	2 (2,2)	16 (5,3)	0,2283
- Cerebro	7 (1,7)	1 (1,1)	6 (1,9)	0,5871
- Ganglios	59 (15,0)	9 (10,1)	50 (16,5)	0,1357
- Peritoneo	44 (11,2)	14 (15,7)	30 (9,9)	0,1285
- Suprarrenal	9 (2,3)	3 (3,3)	6 (1,9)	0,4463
- Piel	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	0,5879
- Partes blandas	3 (0,7)	1 (1,1)	2 (0,6)	0,6619
- Otras	10 (2,5)	4 (4,4)	6 (1,9)	0,1899
Estadio Clínico tumoral n (%)				
- No definido	3 (0,7)	2 (2,2)	1 (0,3)	0,0684
- Tumor reseado	98 (25,0)	23 (25,8)	75 (24,8)	0,847
- Tumor localmente avanzado	113 (28,9)	21 (23,5)	92 (30,4)	0,2035
- Tumor metastásico	177 (45,2)	43 (48,3)	134 (44,0)	0,5122
Estadio TNM n (%)				
- IA	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	0,4428
- IB	5 (1,2)	3 (3,3)	2 (0,6)	0,0456
- IIA	29 (7,4)	12 (13,4)	17 (5,6)	0,0131
- IIB	32 (8,1)	6 (6,7)	26 (8,6)	0,5722
- IIC	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (0,9)	0,3467
- III	16 (4,0)	3 (3,3)	13 (4,3)	0,6974
- IIIA	39 (9,9)	10 (11,2)	29 (9,6)	0,6504
- IIIB	59 (15,0)	9 (10,1)	50 (16,5)	0,1357
- IIIC	25 (6,3)	5 (5,6)	20 (6,6)	0,735
- IV	130 (33,2)	32 (35,9)	98 (32,4)	0,5373
- IVA	28 (7,1)	2 (2,2)	26 (8,6)	0,0411
- IVB	23 (5,8)	7 (7,8)	16 (5,3)	0,3659
¿Cirugía oncológica previa? n (%)				
- Sí	112 (28,6)	26 (29,2)	86 (28,4)	0,8936
- No	279 (71,3)	63 (70,7)	216 (71,5)	

n=391	Población Total n= 391	Casos n=89	Controles n=302	p valor
Presencia de catéter n (%)				
- Sí	148 (37,8)	27 (30,3)	121 (40,0)	0,0967
- No	242 (61,8)	62 (69,6)	180 (59,6)	0,0863
- Desconocido*	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,5879
Factores de riesgo relacionados con el manejo del paciente oncológico recogidos durante el seguimiento				
Tratamiento con AEE n (%)				
- Recibe tratamiento	8 (2,0)	3 (3,3)	5 (1,6)	0,3176
- Desconocido*	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (0,9)	0,3176
Transfusión n (%)				
- Sí	68 (17,3)	14 (15,7)	54 (17,8)	0,6386
- No	319 (81,5)	74 (83,1)	245 (81,1)	0,666
- Desconocido*	4 (1,0)	1 (1,1)	3 (0,9)	0,9147
Radioterapia n (%)				
- Sí	92 (23,5)	18 (20,2)	74 (24,5)	0,4034
- Desconocido*	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	0,4428
Cirugía Mayor n (%)				
- Intervenido quirúrgicamente	64 (16,3)	14 (15,7)	50 (16,5)	0,8526
- Desconocido*	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	0,4428
Inmovilización n (%)				
- Sí	36 (9,2)	9 (10,1)	27 (8,9)	0,7376
- Desconocido*	1 (0,25)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,5879
Trauma mayor n (%)				
- Traumatismo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,00

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyetina.

* Pacientes en los que en la base de datos se seleccionó "Desconocido"

En la cohorte ONCOTHROMB12-01 predominaron los tumores de origen digestivo en un 77,6% del total de pacientes. Un 41,6% de los pacientes presentaron cáncer colorrectal, un 18,4% cáncer de páncreas, un 14,1% cáncer gástrico y un 3,58% cáncer de esófago. El único tumor localizado fuera del sistema digestivo (cáncer de pulmón no microcítico) tuvo también una marcada representación del 22,2% siendo el segundo tumor más frecuente.

El tipo de tumor más frecuente en los pacientes con evento (casos) fue el cáncer colorrectal (39,3%) seguido de cáncer de páncreas (20,2%) y de pulmón no microcítico (19,1%).

El tipo de tumor más frecuente en los controles fue también el cáncer colorrectal (42,3%), seguido de cáncer de pulmón (23,1%) y de páncreas (17,8%).

No hubo diferencias significativas entre los diferentes tipos de tumor entre los casos y los controles.

La histología predominante fue la de adenocarcinoma, observada en un 84,3% de los pacientes de la cohorte

La mayor parte de los pacientes presentaron un tumor con pobre (25,5%) o moderado (39,6%) grado de diferenciación histológica. Encontramos una mayor asociación con significación estadística entre la presencia de tumor bien diferenciado en el grupo de pacientes que presentaron evento frente a los controles (20,2 % versus 9,6% con $p < 0,006$).

La mayor parte de los pacientes (70%) no presentaban resección completa del tumor tras cirugía oncológica previa en el momento de la entrada en el estudio.

Un 45,2% de los pacientes presentaba estadio clínico metastásico en el momento de entrada en el estudio. Si tenemos también en cuenta los pacientes con estadio tumoral localmente avanzado (28,9%) un total del 74,1% de los pacientes presentaba enfermedad diseminada y por tanto no subsidiaria de otra medida terapéutica que no fuera radio-quimioterapia.

La presencia de catéter venoso central de larga duración se objetivó en un 37,8% de los pacientes.

De entre los factores de riesgo relacionados con el manejo de los pacientes oncológico que fueron recogidos en las diferentes visitas realizadas durante el seguimiento cabe destacar que una minoría de pacientes (2%) recibió agentes estimuladores de la eritropoyesis, un 17,3% recibieron transfusión de hemoderivados como medida de soporte, un 23,5% recibieron radioterapia concomitante o secuencial al tratamiento sistémico quimioterápico y un 16,3% fueron sometidos a cirugía mayor. En la mayor parte de los casos el motivo de la cirugía estuvo relacionado con la enfermedad oncológica.

Tan sólo un 9,2% de los pacientes presentaron inmovilización importante durante el seguimiento y ninguno de ellos presentó trauma mayor.

4.3.4. Parámetros analíticos.

La tabla 54 recoge los diferentes valores analíticos obtenidos tras el análisis de las muestras en la visita inicial de los pacientes pertenecientes a la cohorte. Algunos de los parámetros analizados no estaban disponibles para los pacientes debido a falta de reporte por parte de los centros o bien al empleo de diferentes protocolos que no contemplan de manera rutinaria todas las variables que se requerían en el estudio. Otros datos no pudieron analizarse debido a incidencias en el reporte de las unidades y discrepancias que no pudieron resolverse antes del cierre de la base de datos.

Tabla 54. Variables analíticas en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

	Población Total n (media ± SD) *	Casos n (media ± SD)	Controles n (media ± SD)	p valor
Parámetros Bioquímicos				
Albúmina (g/dL)	279 (3,9 ± 0,5)	64 (3,8 ± 0,5)	215 (3,9 ± 0,5)	0,246
Bilirrubina (mg/dL)	257 (0,6 ± 0,8)	66 (0,8 ± 1,2)	191 (0,5 ± 0,6)	0,002
Creatinina (mg/dL)	390 (0,7 ± 0,2)	88 (0,8 ± 0,2)	302 (0,7 ± 0,2)	0,35
Fosfatasa alcalina (UI/L)	351 (140 ± 178)	81 (170,7 ± 208)	270 (131,4 ± 166,0)	0,06
Parámetros del Hemograma				
Hemoglobina (gr/dL)	391 (12,8 ± 1,8)	89 (12,8 ± 1,9)	302 (12,7 ± 1,7)	0,739
Leucocitos (x10⁹/L)	385 (8,7 ± 3,7)	89 (9,0 ± 3,3)	296 (8,6 ± 3,8)	0,225
Plaquetas (x10⁹/L)	391 (295,2 ± 126,4)	89 (279,5 ± 127,0)	302 (299,8 ± 126,0)	0,09
Parámetros de Coagulación				
APTT (seg)	257 (29,4 ± 3,8)	66 (29,4 ± 3,7)	191 (29,4 ± 3,7)	0,925
APTT ratio	215 (1,0 ± 0,1)	56 (1,0 ± 0,1)	159 (1,0 ± 0,1)	0,969
INR ratio	306 (1,0 ± 0,09)	76 (1,0 ± 0,09)	230 (1,0 ± 0,09)	0,404

* Los datos analíticos no estaban disponibles para todos los pacientes. Para cada parámetro analítico se detalla el número de pacientes en los que el dato se pudo analizar. SD: desviación estándar; APTT: tiempo parcial de tromboplastina activada; INR: *international normalized ratio*.

Con respecto a los principales parámetros analíticos que se evaluaron dentro del estudio bioquímico, la media de todos los valores se encontró dentro del rango de normalidad establecido en cada uno de los centros salvo para los valores de fosfatasa alcalina, que se encontraron ligeramente elevados por encima del rango superior (media de nuestros pacientes 170,7 UI/L, rango normal estimado en los centros 44-147 UI/L). Este hecho puede explicarse por la mayoría de los tumores de origen digestivos incluidos en la cohorte con localización hepática metastásica. La media de este parámetro y de la bilirrubina fueron superiores en los casos comparado con los controles. Esta diferencia tuvo significación estadística en el caso de la bilirrubina ($p=0,002$).

En los principales parámetros del hemograma y coagulación evaluados, la media de los valores también se mantuvo dentro del rango de la normalidad y no hubo diferencias significativas entre los casos y controles.

4.3.5. Análisis de los polimorfismos de nucleótidos simple (SNPs)

La tabla 55 presenta los resultados obtenidos tras el análisis de los principales polimorfismos de nucleótido simple que se utilizaron en el modelo de riesgo clínico-genómico TiC-Onco en la cohorte de pacientes.

Tabla 55. SNPs en la cohorte ONCOTHROMB12-01 seguimiento a 18 meses.

SNP	Mutación	Población Total n (%) *	Casos n (%)	Controles n (%)	p valor
rs2232698	Mutación R67X en el gen de la Serpina 10	391 (100%)			
- 0 alelos		385 (98,4)	86 (96,6)	299 (99,0)	0,119
- 1 alelo		6 (1,53)	3 (3,3)	3 (1)	0,119
- 2 alelos		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
rs6025	Mutación R506Q (FVL) en el gen del F5	391 (100%)			
- 0 alelos		382 (97,6)	86 (96,6)	296 (98,0)	0,443
- 1 alelo		9 (2,3)	3 (3,3)	6 (1,9)	0,443
- 2 alelos		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
rs5985	Mutación V34L en el gen del F13	361 (92,3)			
- 0 alelo		19 (4,8)	5 (5,6)	14 (4,6)	0,706
- 1 alelo		149 (38,1)	33 (37,0)	116 (38,4)	0,0826
- 2 alelos		193 (49,3)	51 (57,3)	172 (56,9)	0,9533
rs4524	Mutación K858R en el gen del F5	379 (96,9)			
- 0 alelo		24 (6,1)	2 (2,2)	22 (7,2)	0,0826
- 1 alelo		131 (33,5)	26 (29,2)	105 (34,7)	0,3285
- 2 alelos		224 (57,2)	60 (67,4)	164 (54,3)	0,0281
NR		12 (3,0)	1 (1,1)	11 (3,6)	0,2262

* El resultado de los diferentes polimorfismos no estaba disponibles para todos los pacientes. Para cada SNP se detalla el número de pacientes en los que se pudo realizar el estudio.

NR: no realizado estudio genómico en 12 pacientes.

El único polimorfismo que se objetivó con más frecuencia en los pacientes que sufrieron trombosis con respecto a los controles (y la diferencia tuvo significación estadística $p=0,02$) fue el rs4524 (asociado a una mutación en el factor V de la coagulación) cuando está presente en 2 alelos.

4.3.6. Modelos de riesgo de Khorana y TiC-Onco aplicados en la cohorte ONCOTHROMB12-01

En este apartado se presenta la distribución de los pacientes de la cohorte ONCOTHROMB12-01 en las diferentes categorías de riesgo tras aplicar el modelo de Khorana y el modelo TiC-Onco.

Esta categorización de los pacientes en los diferentes grupos de riesgo según cada modelo fue realizada con las características obtenidas en la visita inicial. Para elaborar las tablas que se presentan en este apartado, se han tenido en cuenta los dos puntos de corte a lo largo del seguimiento, tanto a los 12 meses (con 85 casos de ETV identificados), como a los 18 meses (con 89 casos de ETV identificados).

4.3.6.1. Punto de corte de doce meses

La tabla 56 presenta el número de pacientes en cada una de las categorías de riesgo según los distintos modelos en el análisis realizado en el punto de corte de 12 meses.

Tabla 56. Categorización de los pacientes según el Modelo de riesgo de Khorana y Modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento a 12 meses.

Modelos de Riesgo	Población Total n= 391	Casos	Controles	p valor*
Khorana n (%)		n=85	n=306	
- Alto Riesgo	74 (25,4)	22 (25,9)	52 (17,0)	0,064
- Riesgo Intermedio	207 (52,9)	45 (52,9)	162 (52,9)	1,000
- Riesgo Bajo	110 (28,13)	18 (21,2)	92 (30,1)	0,106
TiC-Onco n (%)		n= 83**	n=284**	
- Alto Riesgo	198 (50,63)	62 (74,7)	136 (47,9)	< 0,001
- Riesgo Bajo	168 (42,96)	21 (25,3)	148 (52,1)	< 0,001

*prueba de Chi²

**modelo de riesgo TiC-Onco no se pudo calcular en 24 pacientes

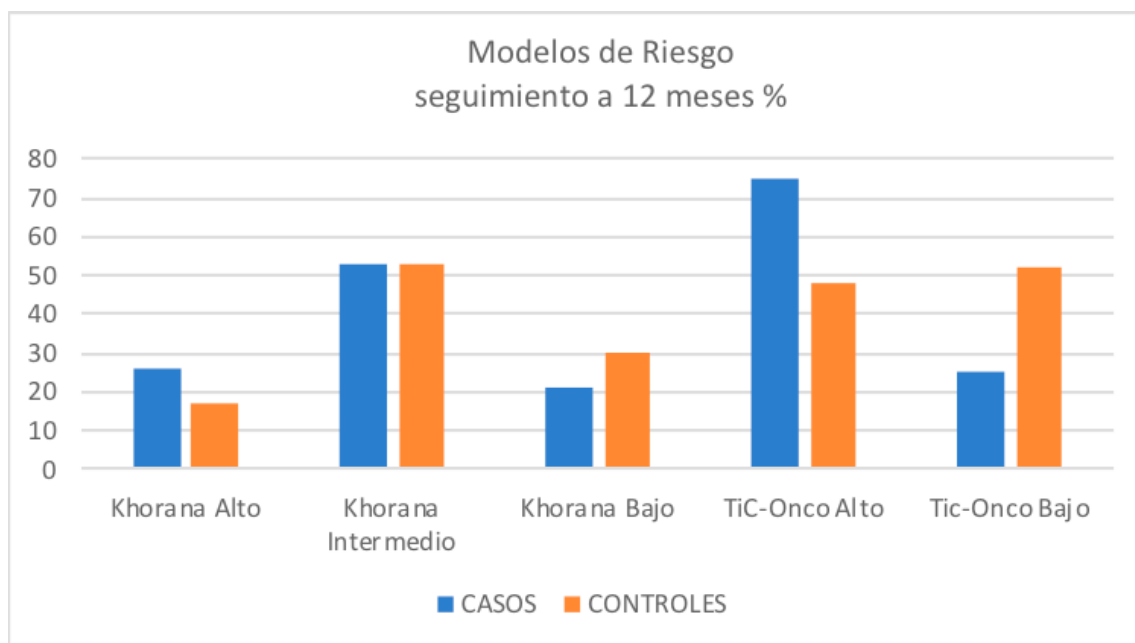
Mientras que el modelo clínico-genómico TiC-Onco sí que discriminó entre pacientes de alto riesgo y bajo riesgo de manera significativa ($p < 0,001$), el modelo clásico de Khorana con tres categorías de riesgo no demostró diferencias significativas a la hora de clasificar a los pacientes entre alto, intermedio o bajo riesgo. Para la categoría de alto riesgo según Khorana la $p = 0,064$ casi alcanza la significación estadística.

El modelo de Khorana clasificó al 74,1% de los casos (pacientes con evento) como pacientes de medio y bajo riesgo y al 25,9% de pacientes como pacientes de alto riesgo.

El modelo TiC-Onco fue capaz de categorizar hasta el 74,7% de los pacientes que presentaron evento (casos) como pacientes de alto riesgo y al 25,3% de los pacientes con evento como de bajo riesgo.

La figura 10 representa de una manera gráfica la misma distribución discutida en la tabla 56.

Figura 10. Modelos de riesgo de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 12 meses.



4.3.6.2. Punto de corte de dieciocho meses

La tabla 57 detalla el número de pacientes en cada una de las categorías de riesgo según los distintos modelos en el análisis realizado en el punto de corte de 18 meses.

Tabla 57. Categorización de los pacientes según el Modelo de riesgo de Khorana y Modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 durante el seguimiento a 18 meses.

Modelos de Riesgo	Población Total n= 391	Casos	Controles	p valor*
Khorana n (%)		N=89	N=302	
- Alto Riesgo	74 (18,9)	22 (24,7)	52 (17,2)	0,112
- Riesgo Intermedio	207 (52,9)	48 (53,9)	159 (52,6)	0,831
- Riesgo Bajo	110 (28,1)	19 (21,3)	91 (30,1)	0,105
TiC-Onco n (%)		N= 87**	N=280**	
- Alto Riesgo	198 (50,6)	64 (73,6)	134 (47,9)	< 0,001
- Riesgo Bajo	169 (43,2)	23 (26,4)	146 (52,1)	< 0,001

*prueba de Chi²

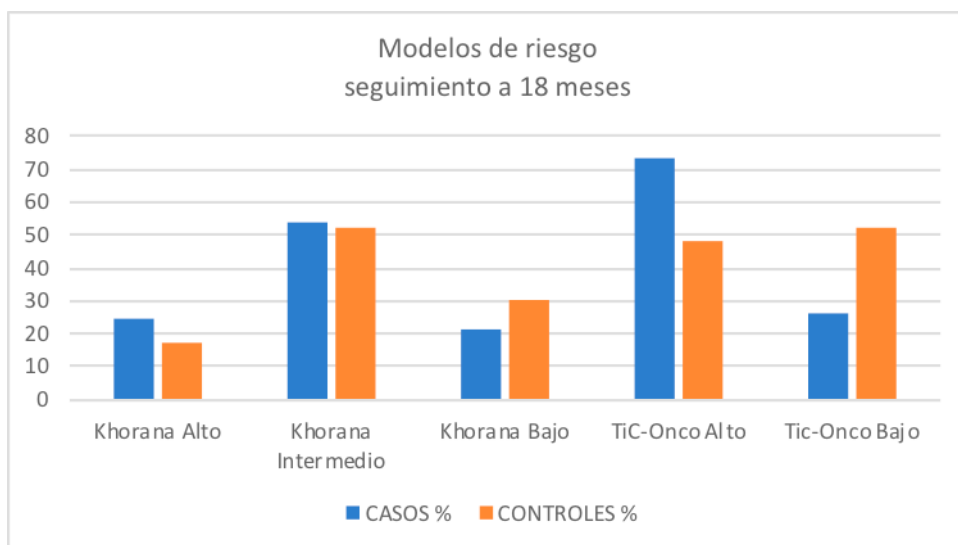
**modelo de riesgo TiC-Onco no se pudo calcular en 24 pacientes

En el análisis realizado a los 18 meses se obtuvieron similares resultados al obtenido a los 12 meses, y se mantuvo la significación estadística para el modelo TiC-Onco cuando se trataba de discriminar entre pacientes de alto y bajo riesgo de padecer trombosis entre los casos y controles.

Con el modelo TiC-Onco se obtuvo una mayor concordancia para identificar a los casos como pacientes de alto riesgo. Hasta el 73,6% de los pacientes que presentaron trombosis, fueron categorizados como pacientes de alto riesgo según TiC-Onco frente a un 47,9% de controles. Khorana clasificó como de alto riesgo al 24,7% de los casos y al 17,2% de los controles.

La figura 11 representa de una manera gráfica la misma distribución discutida en la tabla 57.

Figura 11. Modelos de riesgo de ETV en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.



4.4. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO Y COMPARACIÓN CON EL MODELO DE KHORANA

La capacidad predictiva de cada uno de los dos modelos de riesgo de trombosis se ha evaluado utilizando la prueba estadística del área bajo la curva ROC, donde un valor más cercano a 1 muestra una mayor capacidad predictiva.

Las tablas 43 y 48 presentadas anteriormente en esta tesis recogían la capacidad predictiva de cada uno de los modelos en el punto de corte inicial que se realizó tras seis meses de seguimiento¹². El modelo de riesgo Tic-Onco mostró una mejor capacidad predictiva comparado con el modelo de Khorana (AUC de 0,73 versus 0,58 respectivamente ($p < 0,001$)) a la hora de identificar pacientes oncológicos con alto riesgo de ETV.

El análisis de la capacidad predictiva de trombosis del modelo Tic-Onco en el punto de corte realizado tras el seguimiento de 12 meses y su comparación con el modelo de Khorana se presenta en la tabla 58.

Tabla 58. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de los Modelos de riesgo TiC-Onco y Khorana en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 12 meses.

	TiC-Onco	Khorana	p valor
AUC (IC 95%)	0,71 (0,64-0,75)	0,52 (0,47-0,58)	< 0,0001
Sensibilidad % (IC 95%)	84,7 (74,9-91,4)	22,6 (14,9-34,6)	< 0,0001
Especificidad % (IC 95%)	53,3 (47,2-58,9)	81,9 (77,2-86,8)	< 0,0001
VPP % (IC 95%)	34,3 (30,9-37,8)	25,6 (17,6-35,4)	0,0086
VPN % (IC 95%)	92,2 (87,7-95,2)	79,1 (77,0-81,1)	< 0,0001
+LR (IC 95%)	1,8 (1,4-2,3)	1,2 (0,8-2,1)	< 0,0001
-LR (IC 95%)	0,3 (0,2-0,6)	0,9 (0,8-1,1)	< 0,0001

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; +LR: *likelihood positive* o razón de verosimilitud positiva; -LR: *likelihood negative* o razón de verosimilitud negativa; NA: no aplicable

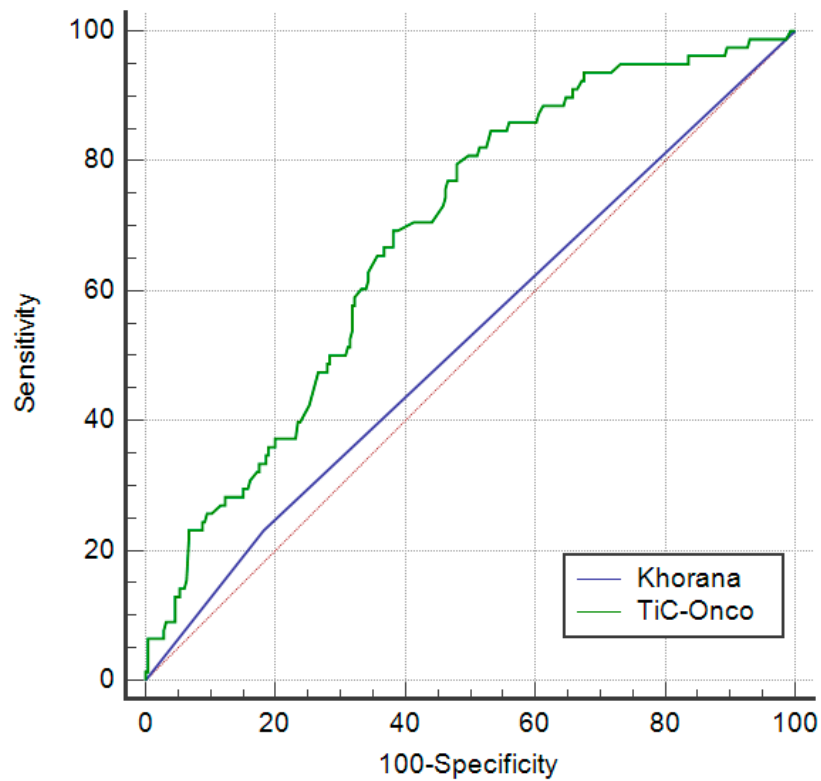
La capacidad predictiva del modelo clínico-genómico TiC-Onco fue superior a la hora de identificar a los pacientes en riesgo de ETV comparada con la de Khorana (AUC 0,71 versus AUC 0,52, respectivamente, $p < 0,0001$).

El modelo de riesgo TiC-Onco presentó mayor sensibilidad (84,7%) a la hora de clasificar a los pacientes con evento como de alto riesgo comparado con el modelo de Khorana (22,6%). En cuanto a la especificidad (capacidad de identificar a los sujetos que no presentarán evento como de bajo riesgo), si bien el modelo TiC-Onco alcanzó una especificidad superior al 50%, la del modelo de Khorana fue superior con un 81,9%, $p < 0,0001$.

Los VPP y VPN fueron superiores con el modelo TiC-Onco (VPP 34,3% y VPN 92,2%) comparados con Khorana (VPP 25,6% y VPN 79,1%). Lo mismo ocurrió con las razones de verosimilitud (LHR). Mientras que LHR+ fue superior en el modelo TiC-Onco con 1,8 versus 1,2, la LHR- fue inferior con 0,3 versus 0,9 demostrando mejor precisión del modelo TiC-Onco en nuestra población.

La figura 12 representa de una manera gráfica la curva ROC que evalúa la capacidad predictiva de cada uno de los modelos.

Figura 12. Comparación de las curvas ROC para valorar la capacidad predictiva de ETV del modelo Tic-Onco y modelo de Khorana en el seguimiento a 12 meses.



p AUC modelo Tic-Onco <0,001.

p AUC modelo de Khorana = 0,37

La tabla 59 muestra la capacidad predictiva de cada uno de los modelos en el seguimiento máximo realizado de la cohorte a dieciocho meses.

Tabla 59. Comparación de la capacidad predictiva de ETV de los Modelos de riesgo TiC-Onco y Khorana en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.

	TiC-Onco	Khorana	p valor
AUC (IC 95%)	0,69 (0,64-0,75)	0,52 (0,47-0,57)	< 0,0001
Sensibilidad % (IC 95%)	79,7 (69,2-88)	22,3 (14,8-34,2)	< 0,0001
Especificidad % (IC 95%)	53,2 (47,4-59,1)	81,9 (77,1-86,1)	< 0,0001
VPP % (IC 95%)	34,3 (30,7-38,01)	25,6 (17,8-35,4)	0,0085
VPN % (IC 95%)	89,5 (84,8-92,9)	77,9 (75,7-79,9)	< 0,0001
+LR (IC 95%)	1,5 (1,4-2,0)	1,2 (0,8-2,1)	0,0002
-LR (IC 95%)	0,6 (0,5-0,8)	0,9 (0,8-1,1)	< 0,0001

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; +LR: *likelihood positive* o razón de verosimilitud positiva; -LR: *likelihood negative* o razón de verosimilitud negativa

El modelo TiC-Onco se mantuvo como modelo de riesgo con mejor capacidad predictiva comparado con el modelo de Khorana con AUC de 0,69 versus AUC de 0,52 respectivamente ($p < 0,0001$).

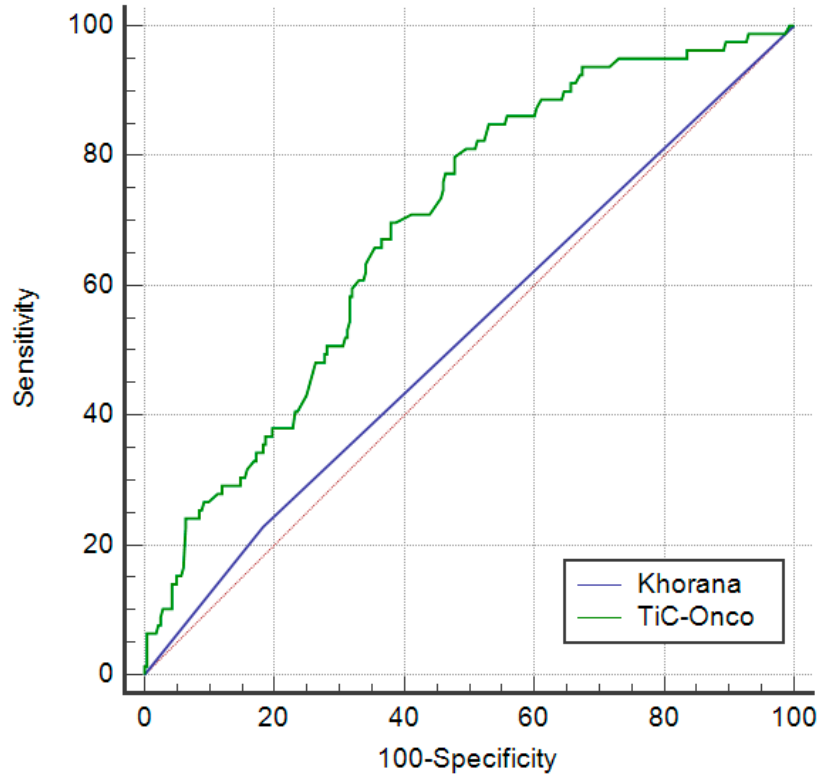
La capacidad predictiva de ambos modelos a los dieciocho meses de seguimiento siguió descendiendo si comparamos este análisis con el inicial realizado a los seis meses y con el realizado a los doce meses.

El modelo de riesgo TiC-Onco mantuvo una mayor sensibilidad (79,7%) a la hora de clasificar a los pacientes con evento como de alto riesgo comparado con el modelo de Khorana (22,3%). En cuanto a la especificidad, el modelo de Khorana siguió manifestando una especificidad superior alcanzando el 81,9%, $p < 0,0001$.

El resto de los parámetros evaluados mantuvo la misma tendencia observada en el punto de corte anterior de doce meses. Los VPP y VPN fueron superiores con el modelo TiC-Onco (VPP 34,3% y VPN 89,5%) comparados con Khorana (VPP 25,6% y VPN 77,9%) y las razones de verosimilitud (LHR) fueron de 1,5 y 1,2 para la LHR+ en TiC-Onco y Khorana respectivamente, y 0,6 y 0,9 cuando se trataba de la LHR-.

La figura 13 representa de una manera gráfica la curva ROC que evalúa la capacidad predictiva de cada uno de los modelos.

Figura 13. Comparación de las curvas ROC para valorar la capacidad predictiva de ETV del modelo Tic-Onco y modelo de Khorana en el seguimiento a 18 meses.



p AUC modelo Tic-Onco <0,001

p AUC modelo de Khorana = 0,398

Los resultados obtenidos en los dos puntos de corte analizados a lo largo del seguimiento de la cohorte ONCOTHROMB12-01 indican que el modelo clínico-genómico TiC-Onco mantuvo una mejor capacidad predictiva a la hora de identificar a los pacientes con riesgo de ETV a lo largo del seguimiento de la cohorte ONCOTHROMB12-01 cuando se comparó con el modelo clínico de Khorana.

Estos resultados confirman que la incorporación de variables genómicas a los modelos de predicción de riesgo clínicos de trombosis en los pacientes con cáncer es una estrategia eficaz que requiere de un futuro desarrollo.

4.5. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TIC-ONCO EN LA RECURRENCIA DE ETV

A lo largo del periodo máximo de seguimiento de la cohorte durante dieciocho meses, once pacientes (12,35%) de los 89 que presentaron un episodio de ETV, tuvieron recurrencia del evento trombótico inicial. Todas las recurrencias fueron episodios de ETV y no se objetivó ningún episodio de ETEA como evento recurrente.

En la tabla 60 se describen las principales características clínicas de los pacientes con recurrencia de ETV observada a lo largo del seguimiento. Cabe destacar que todas estas características se recogieron únicamente en el momento basal de entrada al estudio.

Tabla 60. Características clínicas de los pacientes que presentaron Recurrencia en la cohorte ONCOTHROMB12-01.

	Pacientes= 11
Edad (media ± desviación standard)	61,3±12,3
Etnia n (%)	
- Caucásica	11 (100)
- Otra	0 (0,0)
Sexo n (%)	
- Hombre n (%)	4 (36,3)
- Mujer n (%)	7 (63,6)
- Mujeres con menopausia n (%)	7 (100)
IMC en Kg/m² n (%)	
- < 18,5	2 (18,1)
- 18,5 - 24,9	5 (45,4)
- 25 - 29,9	3 (27,2)
- > 30	1 (9,0)
ECOG n (%)	
- 0	2 (18,1)
- 1	9 (81,8)
- 2	0 (0,0)
- 3	0 (0,0)
- 4	0 (0,0)

	Pacientes= 11
Factores de Riesgo Cardiovascular	
- Hipertensión n (%)	5 (45,4)
- ICC n (%)	0 (0,0)
- Diabetes n (%)	0 (0,0)
- Dislipemia n (%)	5 (45,4)
EPOC n (%)	2 (18,1)
Insuf. Renal n (%)	1 (9,0)
Hormonoterapia n (%)	0 (0,0)
Fumador n (%)	
- No fumador	4 (36,3)
- Ex fumador	5 (45,4)
- Fumador activo	2 (18,1)
Historia previa de ETV	1 (9,0)
Historia previa de ETEA	0 (0,0)
Insuficiencia venosa	1 (9,0)
Antecedente familiar de ETV	0 (0,0)
Tipos de Tumor n (%)	
- Páncreas	6 (54,5)
- Colorrectal	3 (27,2)
- Gástrico	2 (18,1)
Tumor resecado al inicio del estudio n (%)	1 (9,0)
Metástasis al diagnóstico n (%)	5 (45,4)
Estadio Clínico tumoral a la entrada en el estudio n (%)	
- Tumor resecado	1 (9,0)
- Tumor localmente avanzado	2 (18,1)
- Tumor metastásico	8 (72,7)
Estadio TNM n (%)	
- I	0 (0,0)
- II	0 (0,0)
- III	3 (27,2)
- IV	8 (72,7)
Cirugía oncológica previa n (%)	1 (9,0)
Presencia de catéter central n (%)	7 (63,6)

La edad media que presentaron de los pacientes con recurrencia de trombosis fue similar a la de la cohorte en general (61 años), y se observó una mayor tasa de recurrencia en

mujeres (63,6%) que en varones (36,3%). Todas las mujeres que presentaron recurrencia se encontraban en la menopausia. El sobrepeso no fue llamativo en esta población, lo cual concuerda con el tipo de tumor más prevalente en los pacientes con recurrencia que fue cáncer de páncreas (54,5%) y que produce entre sus síntomas una marcada caquexia. Un 81,8% de los pacientes tenían un estado funcional limitado, pero podían realizar actividades normales en su vida diaria (ECOG 1), frente a 18,1% que se encontraba sin síntomas destacables que limitaran su funcionalidad. De entre los factores de riesgo cardiovascular, destacaron la presencia de hipertensión arterial y dislipemia con el mismo porcentaje 45,4% respectivamente.

El tabaquismo no fue un factor predeterminante en este subgrupo de pacientes ya que tan solo un 18,1% de los pacientes con recurrencia mantenían tabaquismo activo en el momento de entrada en el estudio.

De los 11 pacientes con recurrencia, tan sólo en uno de ellos (9%) se identificó antecedentes de ETV previo a la entrada en el estudio ONCOTHROMB12-01. En ninguno de los pacientes con recurrencia se reportaron antecedentes familiares de ETV.

Los tipos de tumor diagnosticados en este subgrupo de pacientes fueron todos de tipo digestivo, con predominio de cáncer de páncreas (54,5%) seguidos de colorrectal (27,2%) y gástrico (18,1%). De entre estos tipos de tumor, dos de ellos como páncreas y gástrico son considerados de alto riesgo trombotico.

El 72,7% de los pacientes tenían metástasis en el momento de la entrada en el estudio y más de la mitad de los enfermos, un 63,6% era portador de catéter permanente.

Los 11 pacientes que presentaron recurrencia padecieron 13 episodios de ETV, ya que un paciente tuvo 3 eventos tromboticos simultáneos: trombosis de miembros inferiores con tromboembolismo pulmonar y a su vez una trombosis visceral de la vena mesentérica superior.

La mayor parte de los episodios tromboticos en la recurrencia fueron sintomáticos (8 episodios sintomáticos frente a 5 incidentales) y también la mayoría se diagnosticaron en la visita a 12 meses (55%) frente a los identificados en la visita a 6 meses (27%) y una minoría que fueron diagnosticados en la visita a 18 meses (18%).

La capacidad predictiva del modelo TiC-Onco para identificar a estos pacientes con riesgo de recurrencia de ETV se evaluó utilizando la misma prueba estadística que en el episodio inicial, el AUC de la curva ROC obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 61.

Tabla 61. Capacidad predictiva de recurrencia de ETV para el modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.

	TiC-Onco para riesgo de Recurrencia ETV	p valor
AUC (IC 95%)	0,57 (0,4-0,6)	p= 0,93
Sensibilidad (%) (IC 95%)	81,8 (58,2-92,7)	NC
Especificidad (%) (IC 95%)	41,6 (32,4-51,2)	NC
VPP (IC 95%)	33,3 (28,5-38,4)	NC
VPN (IC 95%)	89,2 (79,6-94,6)	NC
+LR (IC 95%)	1,4 (1,0-1,9)	NC
-LR (IC 95%)	0,4 (0,1-1,5)	NC

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; +LR: *likelihood positive* o razón de verosimilitud positiva; -LR: *likelihood negative* o razón de verosimilitud negativa; NC: no calculado.

El área bajo la curva obtenida 0,57 (p=0,93) presenta un valor alejado de la unidad, refleja poca capacidad predictiva y no puede utilizarse a la hora de establecer una predicción del riesgo de recurrencia de trombosis válida.

Si bien la sensibilidad fue de un 81,8%, la especificidad no superó el 50%. En cuanto a las pruebas de seguridad diagnóstica, el VPP (probabilidad de que el paciente presente evento cuando se clasifica como de alto riesgo) fue baja, con un 33%. El VPN fue del 89%. Las razones de verosimilitud fueron de 1,4 para la LR+ y 0,4 para la LR-.

4.6. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LA ETEA

La capacidad predictiva del modelo TiC-Onco también se evaluó en esta cohorte de pacientes oncológicos para tratar de identificar a los pacientes de alto riesgo para sufrir un episodio de enfermedad tromboembólica arterial (ETEA) durante el seguimiento máximo de dieciocho meses.

En los 391 pacientes que configuraron la cohorte se identificaron 12 pacientes (3%) con diagnóstico de ETEA.

En la tabla 62 se describen las principales características clínicas de los pacientes que presentaron un episodio de ETEA a lo largo del seguimiento de la cohorte.

Tabla 62. Características clínicas de los pacientes que presentaron ETEA en la cohorte ONCOTHROMB12-01.

	Pacientes= 12
Edad (media \pm desviación standard)	63,7 \pm 13,5
Etnia n (%)	
- Caucásica	12 (100)
- Otra	0 (0,0)
Sexo n (%)	
- Hombre n (%)	9 (75,0)
- Mujer n (%)	3 (25,0)
- Mujeres con menopausia n (%)	2 (66,6)
IMC en Kg/m² n (%)	
- < 18,5	2 (16,6)
- 18,5 - 24,9	4 (33,3)
- 25 - 29,9	5 (41,6)
- > 30	0 (0,0)
ECOG n (%)	
- 0	3 (25,0)
- 1	7 (58,3)
- 2	1 (8,3)
- 3	0 (0,0)
- 4	0 (0,0)
- Desconocido*	1 (8,3)
Factores de Riesgo Cardiovascular	
- Hipertensión n (%)	4 (33,3)
- Dislipemia n (%)	3 (25,0)
- Diabetes n (%)	1 (8,3)
- ICC n (%)	0 (0,0)
EPOC n (%)	1 (8,3)
Insuf. Renal n (%)	1 (8,3)
Hormonoterapia n (%)	1 (8,3)

	Pacientes= 12
Fumador n (%)	
- No fumador	2 (16,6)
- Ex fumador	7 (58,3)
- Fumador activo	3 (25,0)
Historia previa de ETV	1 (8,3)
Historia previa de ETEA	3 (25)
- ACV	1 (8,3)
- AIT	1 (8,3)
- IAM	1 (8,3)
Tratamiento antiagregante	1 (8,3)
Insuficiencia venosa	0 (0,0)
Antecedente familiar de ETV	2 (16,6)
Tipos de Tumor n (%)	
- Páncreas	4 (33,3)
- Pulmón	4 (33,3)
- Colorrectal	3 (25,0)
- Esófago	1 (8,3)
Tumor resecado al inicio del estudio n (%)	3 (25,0)
Metástasis al diagnóstico n (%)	5 (41,6)
Estadio Clínico tumoral a la entrada en el estudio n (%)	
- Tumor resecado	3 (25,0)
- Tumor localmente avanzado	4 (33,3)
- Tumor metastásico	5 (41,6)
Estadio TNM n (%)	
- I	1 (8,3)
- II	3 (25,0)
- III	3 (25,0)
- IV	5 (41,6)
Cirugía oncológica previa n (%)	2 (16,6)
Presencia de catéter n (%)	4 (33,3)

* Pacientes en los que en la base de datos se seleccionó "desconocido"

La edad media de los pacientes que presentaron ETEA también fue similar a la de la cohorte en general y todos los pacientes con episodio de ETEA pertenecían a la raza caucásica que fue la etnia predominante en la cohorte.

Observamos un predominio de varones entre los pacientes que presentaron ETEA (75%) frente a las mujeres (25%). Un episodio de ETEA aconteció en una mujer premenopáusicas, mientras que los otros dos restantes (66,6% de las mujeres con episodio de ETEA) fueron diagnosticados en mujeres menopaúsicas.

Un 41,6% de los pacientes con ETEA presentaban sobrepeso, con un IMC superior a 25. Con respecto al estado funcional según la escala ECOG, un 58% de los pacientes presentaban ECOG de 1 frente a un 16,6% que presentaban ECOG 0 y un paciente con ECOG 2 (8,3%).

Cuando analizamos los principales factores de riesgo cardiovascular recogidos en esta subpoblación de pacientes, un 33,3% presentaban hipertensión y un 25% dislipemia. La presencia de diabetes no fue tan prevalente entre los pacientes oncológicos que desarrollaron ETEA, con un 8,3% de los pacientes en los que se identificó este antecedente en la visita basal.

Otros antecedentes destacados fueron EPOC, insuficiencia renal y hormonoterapia por cáncer de próstata previo, todos ellos con una frecuencia inferior al 10%.

Más del 75% de los pacientes habían presentado tabaquismo, bien de manera activa en un 25% de este subgrupo, o en el pasado (58,3% exfumadores).

Un paciente había presentado una historia previa de ETV y tres (25%) un episodio previo de ETEA. La caracterización de este episodio de ETEA previo difirió en cada uno de los pacientes: un accidente cerebrovascular, un accidente cerebral isquémico transitorio y un infarto agudo de miocardio.

A pesar de estos antecedentes, tan solo uno de los pacientes (8,3%) recibían tratamiento antiagregante a la hora de iniciar la participación en el estudio. Un 16,6% refirió tener antecedentes familiares de ETV.

Con respecto al tipo de tumor, los tumores predominantes en este subgrupo fueron cáncer de páncreas y pulmón con un 33% de incidencia respectivamente. Otros tumores diagnosticados fueron cáncer colorrectal (25%) y un paciente con cáncer de esófago (8,3%).

La mayor parte de los pacientes tenían presencia de tumor en el momento del inicio del estudio (75%) y un 41,6% presentaba enfermedad metastásica.

A diferencia de lo observado en la subpoblación de pacientes con recurrencia donde más del 50% de los pacientes presentaba catéter permanente, entre los pacientes con ETEA, la presencia de catéter se identificó en un 33,3%.

Los diferentes episodios de ETEA reportados por los investigadores fueron: 2 accidentes cerebrovasculares, 1 accidente vascular cerebral isquémico transitorio, 3 infartos agudos de miocardio, 1 enfermedad arterial periférica y 5 episodios categorizados como “otros” que incluyeron 2 infartos esplénicos, 1 episodio de isquemia intestinal, 1 episodio de trombosis mural de la aorta ascendente y 1 evento de ETEA no especificado en la base de datos.

La mayor parte de los episodios de ETEA se diagnosticaron en la primera visita del estudio (visita a seis meses) (67%), frente a un 33% diagnosticados en la visita de los doce meses y ningún episodio en la visita final a los dieciocho meses.

La capacidad predictiva del modelo TiC-Onco para identificar a estos pacientes con riesgo de ETEA se evaluó utilizando la prueba estadística del AUC de la curva ROC obteniéndose los resultados que se resumen en la tabla 63.

Tabla 63. Capacidad predictiva de ETEA para el modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.

	TiC-Onco para riesgo de ETEA	p valor
AUC (IC 95%)	0,58 (0,52-0,62)	p = 0,31
Sensibilidad (%) (IC 95%)	91,6 (78,6-98,5)	NC
Especificidad (%) (IC 95%)	36,6 (30,0-47,3)	NC
VPP (IC 95%)	30,4 (27,0-34,0)	NC
VPN (IC 95%)	94,3 (84,6-98,0)	NC
+LR (IC 95%)	1,4 (1,1-1,9)	NC
-LR (IC 95%)	0,2 (0,0-0,3)	NC

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; +LR: *likelihood positive* o razón de verosimilitud positiva; -LR: *likelihood negative* o razón de verosimilitud negativa; NC: no calculado

El área bajo la curva obtenida 0,58 (p=0,31) no se consideró significativa a la hora de establecer una predicción del riesgo.

La sensibilidad del modelo TiC-Onco en la prueba fue elevada con un valor de 91,6%. La especificidad fue baja siendo de un 36,6%. El VPP fue de un 30,4% y el VPN del 94,3%. Las razones de verosimilitud fueron de 1,4 para la LR+ y 0,2 para la LR-.

A la luz de estos resultados consideramos que el modelo TiC-Onco no puede utilizarse en este contexto y es necesaria una nueva línea de investigación para seleccionar las variables clínico-genómicas adecuadas que ayuden a predecir el riesgo de ETEA en los pacientes oncológicos.

4.7. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LA RECURRENCIA Y ETEA

Cuando se evaluó la capacidad predictiva del modelo para identificar el riesgo de padecer ambos tipos de eventos, tanto trombosis arterial como venosa, (tabla 64), tampoco se consiguió una buena capacidad predictiva, con un AUC= 0,59. Sin embargo esta capacidad predictiva se consideró significativa (p=0,018).

Tabla 64. Capacidad predictiva de ETEA y ETV para el modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB12-01 en el seguimiento a 18 meses.

	TiC-Onco para Riesgo de ETV + ETEA	p valor
AUC (IC 95%)	0,59 (0,531-0,652)	p= 0,018
Sensibilidad (%) (IC 95%)	90,0 (76,86-97,27)	--
Especificidad (%) (IC 95%)	31,2 (24,2-40,3)	--
VPP (IC 95%)	28,9 (16,9-29,6)	--
VPN (IC 95%)	91,6 (80,7-96,4)	--
+LR (IC 95%)	1,2 (1,0-1,4)	--
-LR (IC 95%)	0,4 (0,1-0,5)	--

AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; +LR: *likelihood positive* o razón de verosimilitud positiva; -LR: *likelihood negative* o razón de verosimilitud negativa

4.8. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El análisis de supervivencia se realizó en 385 pacientes ya que, tras un periodo de seguimiento de 18 meses, en seis pacientes no había datos suficientes para establecer las determinaciones necesarias para el cálculo de estos parámetros. De estos 385 pacientes en los que se disponía información completa acerca de su situación y última fecha de visita, 150 habían fallecido (38,96%), y 235 seguían vivos (61,03%). De entre los pacientes vivos 139 (59,14%) estaban sin enfermedad tumoral en el momento del fin de seguimiento y 96 (40,85%) con enfermedad tumoral. Aunque no se recogió la causa de muerte, el 97,33% de los pacientes tenía enfermedad tumoral activa en el momento de la muerte.

La curva de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia obtenida tras el seguimiento de la cohorte a lo largo de los 18 meses se representa en la figura 14.

Figura 14. Curva de supervivencia global en la cohorte ONCOTHROMB12-01.

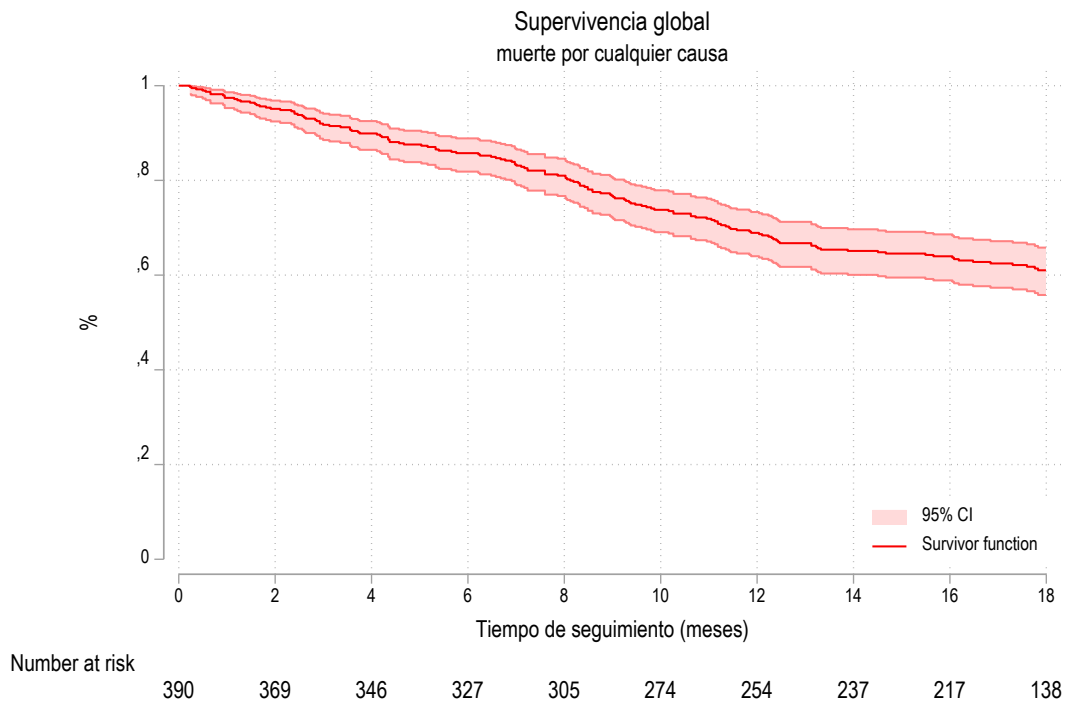


Tabla 65. Supervivencia estimada por meses de seguimiento en la cohorte ONCO-THROMB12-01.

Meses desde el inicio del estudio	Pacientes N=385	Probabilidad de supervivencia (IC 95%)
1	385	0,9 (0,9-0,91)
4	347	0,8 (0,8-0,9)
8	306	0,8 (0,7-0,8)
12	255	0,6 (0,6-0,7)
16	218	0,6 (0,5-0,6)
18	150	0,6 (0,5-0,6)

4.8.1. Análisis univariante de mortalidad

Los resultados del análisis univariante que se realizó teniendo en cuenta el impacto de diferentes variables recogidas en los pacientes (demográficas, analíticas, factores de riesgo de ETV y relacionadas con el tumor) sobre la mortalidad se presentan en las tablas 66 y 67.

Para cada una de estas variables se ha evaluado su posible asociación con riesgo de muerte utilizando el análisis de regresión de Cox.

Tabla 66. Análisis univariante de mortalidad en la cohorte ONCOTHROMB12-01. Variables dicotómicas o numéricas.

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX UNIVARIANTE	
	HR (IC 95%)	p
Demográficas		
- Edad	1,0 (0,9-1,0)	0,756
- Sexo	0,8 (0,6-1,2)	0,407
Factores riesgo cardiovasculares		
- Obesidad	0,8 (0,5-1,5)	0,684
- HTA	1,0 (0,7-1,5)	0,581
- Diabetes	0,8 (0,5-1,2)	0,335
- Dislipemia	1,1 (0,8-1,6)	0,359
- ICC	0,7 (0,2-2,2)	0,558
- Insuficiencia renal	1,4 (0,6-3,3)	0,344
- Hormonoterapia	0,3 (0,0-2,2)	0,284
- Fumador	1,8 (1,2-2,5)	0,001
Factores riesgo ETV		
- Hª familiar ETV	0,6 (0,2-1,6)	0,312
- Hª previa ETV	1,7 (0,8-3,6)	0,657
- Hª previa ETEA	1,0 (0,6-1,6)	0,249
- Insuficiencia venosa	1,2 (0,8-2,0)	0,296
Variables analíticas		
- Leucocitos > 11 x 10 ⁹ /L	3,1 (2,1-4,4)	< 0,0001
- Plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L	1,4 (0,9-2,0)	0,062
- Hemoglobina ≤ 10 g/dL	1,5 (0,8-2,8)	0,164
Variables relacionadas con el tumor		
- ECOG ≥ 2	3,6 (2,2-6,0)	< 0,0001
- Estadio TNM III-IV	5,1 (2,5-10,1)	< 0,0001
- Presencia de Metástasis	5,1 (3,5-7,4)	< 0,0001
- Tumor reseado al inicio del estudio	0,1 (0,0-0,2)	< 0,0001
- Catéter central	0,6 (0,4-0,9)	0,018
Aparición de episodio de ETV durante el seguimiento		
- Episodio de ETV	3,1 (2,2-4,4)	< 0,0001
- ETV recurrente	3,0 (1,7-5,3)	< 0,0001
Modelos de Riesgo de ETV		
- Alto riesgo según Modelo de Khorana	2,3 (1,6-3,4)	< 0,0001
- Alto riesgo según Modelo TiC-Onco	1,8 (1,3-2,6)	< 0,0001

Tabla 67. Análisis univariante de mortalidad en la cohorte ONCOTHROMB12-01. Variables con varias categorías.

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX UNIVARIANTE	
	HR (IC 95%)	p
Tipo de Tumor (Cáncer colorrectal tomado como referencia)		
- Cáncer gástrico	3,3 (2,0-5,7)	< 0,0001
- Cáncer de esófago	2,1 (0,7-6,0)	0,158
- Cáncer de páncreas	5,4 (3,4-8,7)	< 0,0001
- Cáncer de pulmón	3,3 (2,1-5,3)	< 0,0001
Histología (Histología de Adenocarcinoma tomado como referencia)		
- Epidermoide	1,5 (0,9-2,5)	0,099
- Otra histología	2,2 (1,2-3,9)	0,007
- Desconocido	1,6 (0,5-5,2)	0,375
Grado de diferenciación histológica (grado Bien Diferenciado tomado como referencia)		
- Moderadamente diferenciado	1,8 (0,8-3,9)	0,108
- Pobremente diferenciado	4,1 (1,9-8,7)	0,000
- Desconocido	3,9 (1,8-8,2)	0,000

Con respecto a las variables relacionadas con el paciente, las que se asociaron de manera significativa con menor supervivencia global fueron el presentar tabaquismo (HR 1,8 IC95% 1,2-2,5 p= 0,001) y leucocitosis con cifras superiores a 11×10^9 cels/L (HR 3,1 IC95% 2,1-4,4 p=0,000). La presencia de trombocitosis, que es otro marcador de inflamación, casi alcanzó significación estadística (HR 1,4 IC95% 0,9-2,0 p=0,062).

En el caso de variables relacionadas con el tumor, el hecho de presentar un ECOG ≥ 2 (HR 3,6 IC95% 2,2-6,0 p=0,00), estadio tumoral avanzado (HR 5,1 IC 95% 2,5-10,1 p=0,00), existencia de metástasis (HR 5,1 IC95% 3,5-7,4 p=0,00) y un evento trombótico (tanto la aparición de un primer episodio de trombosis (HR 3,1 IC95% 2,2-4,4 p=0,00) como de recurrencia (HR 3,0 IC95% 1,7-5,3 p=0,00) también se asociaron con mayor riesgo de muerte.

En el análisis de los diferentes modelos de riesgo de trombosis empleados en esta tesis (Modelo de Khoranay Modelo TiC-Onco) y su relación con la supervivencia, nos encontramos que aquellos pacientes que fueron clasificados como paciente de alto riesgo en cada uno de estos modelos tuvieron mayor riesgo de mortalidad de manera estadísticamente significativa en el análisis univariante. Para los pacientes de alto riesgo según el modelo

de Khorana el riesgo de muerte fue superior (HR 2,3 IC95% 1,6-3,4 p=0,00) que para el modelo TiC-Onco (HR1,8 IC95% 1,3-2,6 p=0,00). El modelo de Khorana capturó mejor el pronóstico global de la cohorte que el modelo TiC-onco.

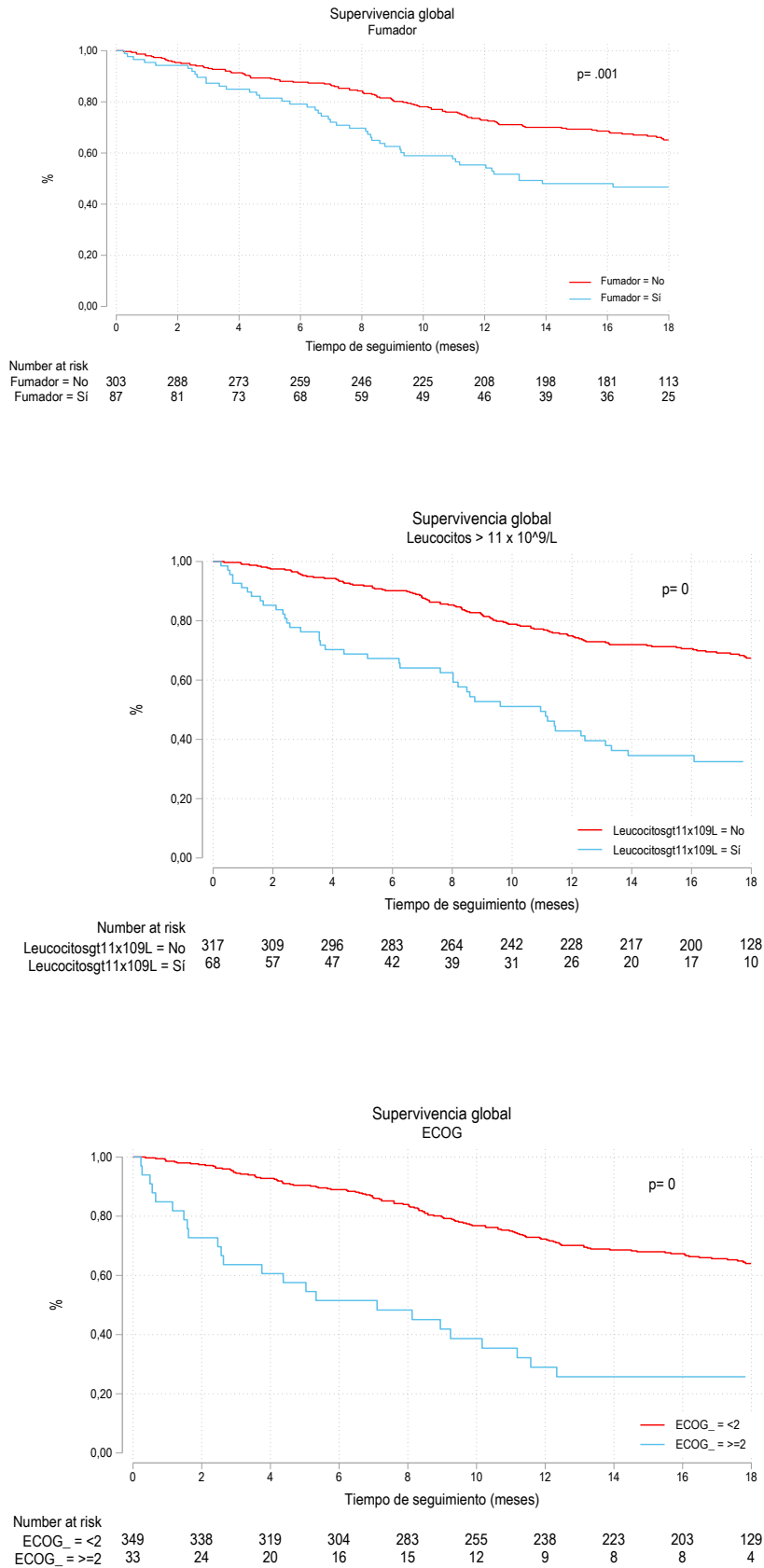
Como factores protectores (y por tanto asociados a menor mortalidad) se identificaron el hecho de tener tumor resecado al inicio del estudio (HR 0,1 IC95% 0,0-0,2 p=0,00) y ser portador de catéter central (HR 0,6 IC95% 0,4-0,9 p=0,01).

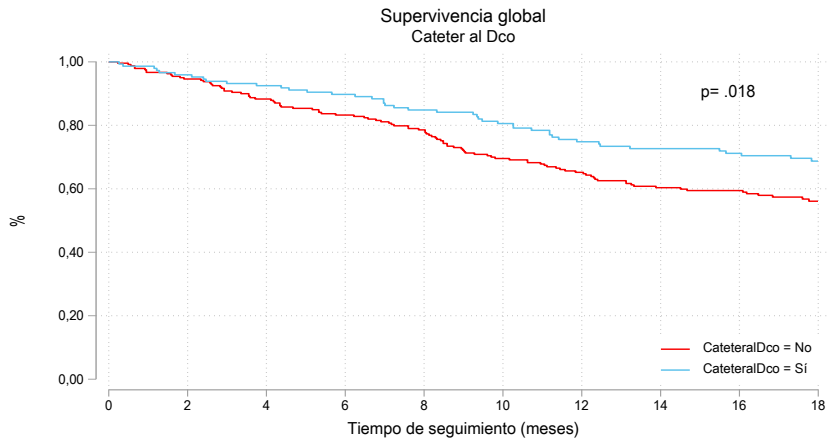
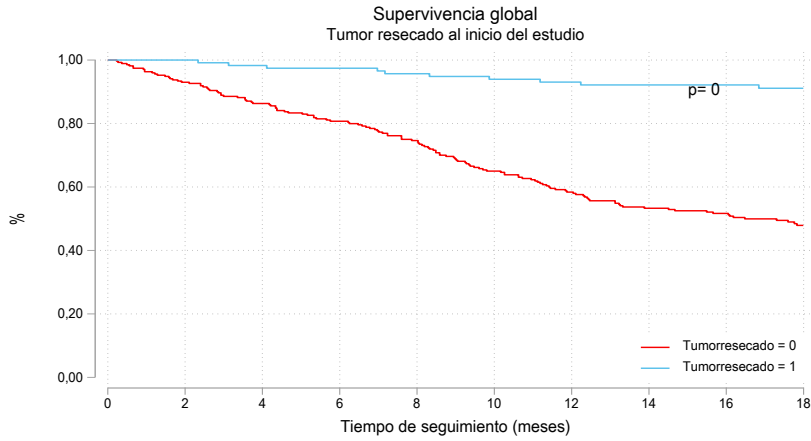
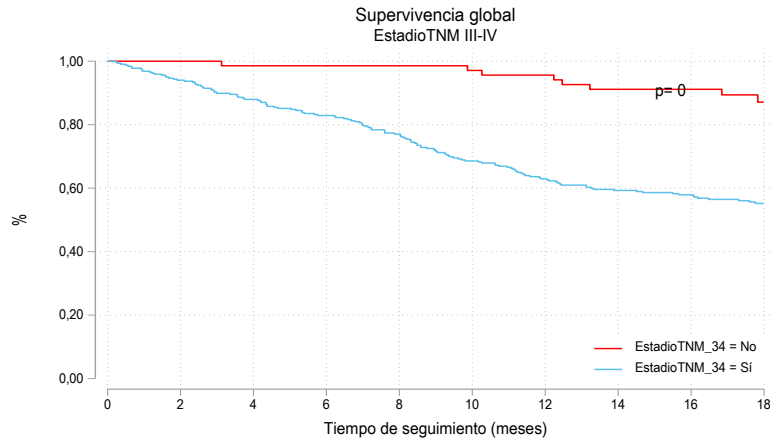
Cuando se analizaron variables con más de dos categorías como el tipo de tumor, la histología y el grado de diferenciación histológica los resultados mostraron:

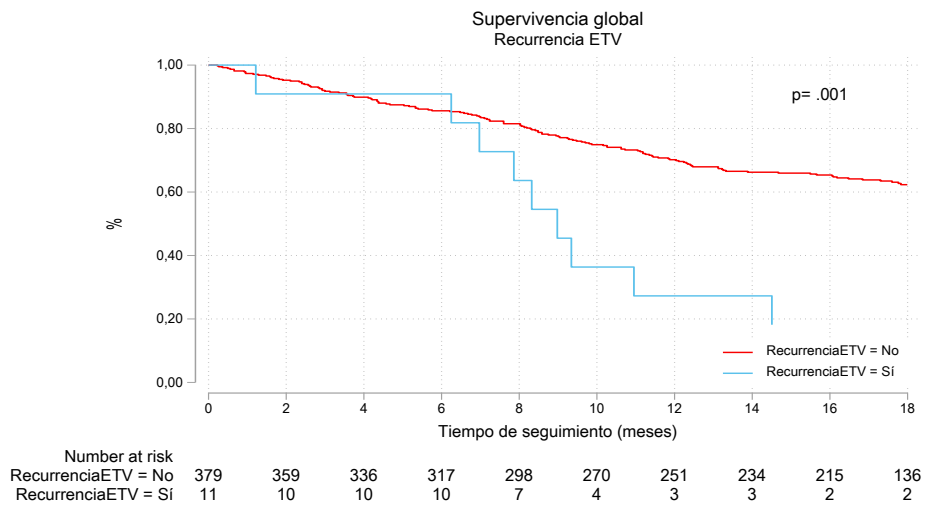
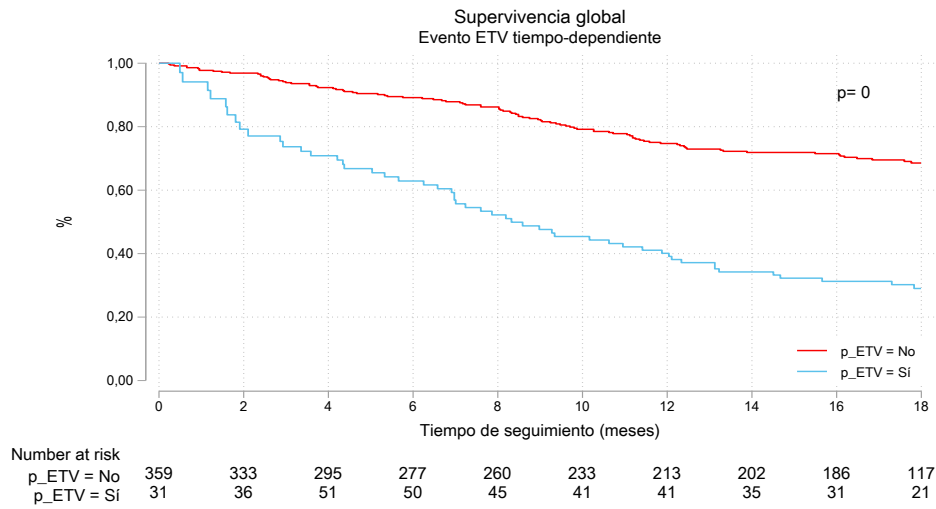
- Tomando como referencia el cáncer colorrectal, el padecer un cáncer de páncreas, gástrico o de pulmón, aumentó de manera significativa el riesgo de mortalidad. El cáncer de páncreas fue el que se asoció con mayor riesgo (HR 5,4 IC95% 3,4-8,7 p=0,00).
- El tener una histología epidermoide no aumentó de manera significativa el riesgo de mortalidad, aunque hay que considerar que se trata de una cohorte donde la mayor parte de los tumores eran adenocarcinomas y esto puede influir en el resultado.
- El padecer un tumor con escasa diferenciación histológica sí que se asoció de manera significativa con mayor riesgo de muerte (HR 4,1 IC95% 1,9-8,7 p=0,00).

A continuación, se muestran una serie de curvas de Kaplan-Meier de probabilidad acumulada de supervivencia construidas para aquellas variables que en el análisis univariante mostraron asociación con mayor mortalidad de manera significativa. Estas curvas muestran las diferencias en supervivencia teniendo en cuenta cada una de estas variables para el grupo de pacientes con y sin evento y se han comparado mediante la prueba de Log-rank.

Figura 15. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para las variables asociadas con mortalidad en el análisis univariante.







4.8.2. Análisis multivariante de mortalidad

El análisis multivariante de mortalidad se presenta en la tabla 68.

Tabla 68. Análisis multivariante de mortalidad en la cohorte ONCOTHROMB12-01.

VARIABLE	ANÁLISIS DE COX MULTIVARIANTE	
	HR (IC 95%)	p
Demográficas		
- Edad	1,0 (0,9-1,0)	0,064
- Sexo	0,7 (0,4-1,3)	0,369
Factores riesgo cardiovasculares		
- Fumador	1,1 (0,6-2,1)	0,558
Variables analíticas		
- Leucocitos > 11 x 10 ⁹ /L	1,3 (0,7-2,6)	0,319
- Plaquetas ≥ 350 x 10 ⁹ /L	1,4 (0,8-2,5)	0,180
Variables relacionadas con el tumor		
- ECOG ≥ 2	4,1 (2,2-7,5)	< 0,0001
- Estadío TNM III-IV	1,9 (0,5-6,2)	0,280
- Presencia de Metástasis	3,2 (1,7-6,2)	< 0,0001
- Tumor reseado al inicio del estudio	0,3 (0,0-0,9)	0,036
Tipo de tumor (referencia cáncer colorrectal)		
- Cáncer gástrico	2,5 (0,8-7,7)	0,095
- Cáncer de esófago	1,8 (0,3-9,0)	0,444
- Cáncer de páncreas	4,1 (1,4-11,3)	0,006
- Cáncer de pulmón	1,9 (0,8-4,5)	0,098
Histología (referencia Adenocarcinoma)		
- Histología epidermoide	1,7 (0,7-3,7)	0,183
- Otra	2,0 (0,9-4,7)	0,081
- Desconocido	0,4 (0,1-1,3)	0,185
Grado de diferenciación histológica (referencia Tumor Bien Diferenciado)		
- Tumor moderadamente diferenciado	1,6 (0,5-4,9)	0,396
- Tumor pobremente diferenciado	1,8 (0,6-5,4)	0,271
- Desconocido	1,8 (0,6-5,5)	0,185
Aparición de episodio de ETV durante el seguimiento		
- Episodio de ETV	2,1 (1,3-3,5)	0,001
- ETV recurrente	1,1 (0,4-3,0)	0,779
Modelos de Riesgo de ETV		
- Alto riesgo según Khorana	0,9 (0,4-2,4)	0,996
- Alto riesgo según TiC-Onco	0,7 (0,4-1,1)	0,190

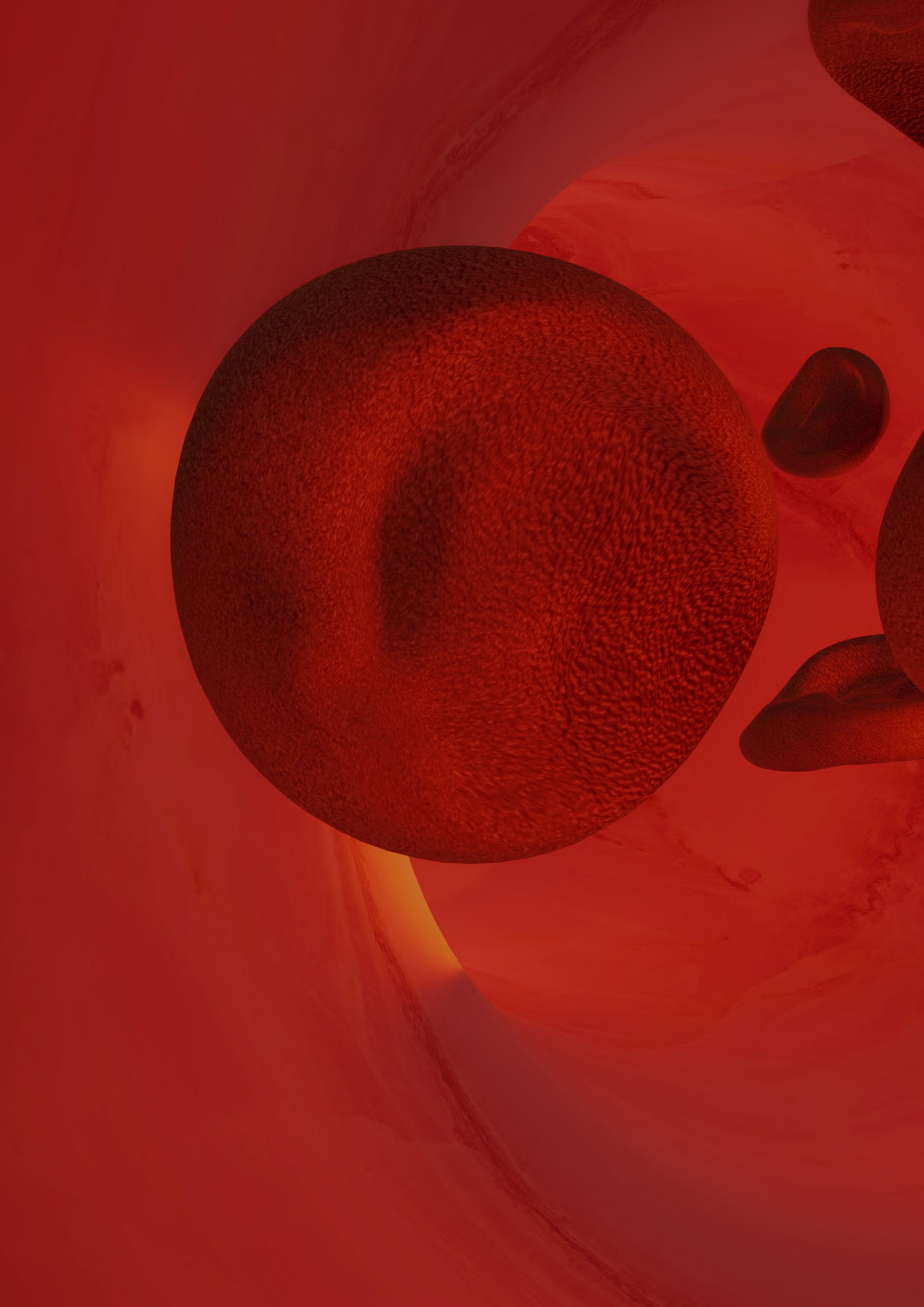
La aparición de evento trombotico volvió a asociarse de manera significativa con un mayor riesgo de muerte entre los pacientes de la cohorte. En el análisis multivariante del riesgo y teniendo en cuenta las diferentes características del tumor y del propio paciente, el mero hecho de padecer un evento trombotico duplicó el riesgo de muerte de manera significativa (HR 2,1 IC 95% 1,3-3,5 p=0,001).

Con respecto a parámetros relacionados con la propia enfermedad tumoral también mostró significación estadística el presentar un ECOG elevado (HR 4,1 IC 95% 2,2-7,5 p=0,00) y tener metástasis al diagnóstico (HR 3,2 IC 95% 1,7-6,2 p=0,00).

El presentar tumor resecado al inicio del tratamiento quimioterápico volvió a manifestarse como factor de protección (HR 0,3 IC 95% 0,0-0,9 p=0,03).

Dentro de los diferentes tipos de tumor de la cohorte, fue el cáncer de páncreas el que se asoció con mayor mortalidad, aunque el riesgo no alcanzó significación estadística (HR 4,1 IC 95% 1,4-11,3 p=0,006).

Los pacientes categorizados de alto riesgo de trombosis por los modelos de riesgo de Khorana y TiC-Onco no tuvieron mayor riesgo de muerte en el análisis multivariante.



5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La trombosis asociada al cáncer es un importante problema de salud que condiciona la calidad de vida de los enfermos oncológicos y modifica la toma de decisiones para su tratamiento y cuidado. Su aparición lleva consigo un aumento significativo del empleo de recursos y una carga económica con un gran impacto en los sistemas sanitarios. Además, es una condición prevenible, hecho que nos lleva a plantear la necesidad de poder identificar y seleccionar a los pacientes de riesgo para establecer medidas preventivas adecuadas, de manera similar a lo que ocurre en otras áreas terapéuticas. El principal problema asociado es que la administración de tromboprolifaxis presenta más riesgos (sangrado, mayor necesidad de monitorización, mayor consumo de recursos sanitarios) comparado con otro tipo de pacientes.

Nos encontramos en la era de la medicina personalizada en oncología, un momento sin precedentes en la historia reciente de la ciencia en la que un mejor conocimiento de las características biológicas del tumor nos va a permitir seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada para curar o cronificar la enfermedad en cada paciente. El convivir con el cáncer cronificado conlleva la aparición de una serie de problemas en los pacientes que serían propios de la población sana de similar edad siendo la trombosis (dentro del espectro de enfermedades cardiovasculares) uno de los más destacados.

Resulta paradójico que, en un momento de grandes avances en relación con el tratamiento de la enfermedad tumoral, tengamos dificultados a la hora de prevenir e identificar el riesgo de trombosis en el enfermo oncológico. Si el empleo de la medicina personalizada en oncología podría mejorar el pronóstico de los enfermos, ¿por qué no emplear estrategias similares para prevenir la trombosis en esta población, teniendo en cuenta además el gran componente hereditario asociado a la misma?

En el paciente oncológico hospitalizado, el problema de la trombosis asociada al cáncer podría tener un menor impacto dado que las estrategias de trombotprofilaxis van implícitas a la propia hospitalización. Los diferentes servicios médicos y quirúrgicos disponen hoy en día de protocolos y vías clínicas para la prevención de la ETV en el paciente ingresado. Además, esta trombotprofilaxis se limita al periodo de ingreso y durante la misma, la posibilidad de monitorización del paciente por parte de los equipos médicos de cara a evitar complicaciones asociadas permite que su prescripción sea amplia y la comunidad científica la considere como una estrategia de prevención consolidada.

La situación se plantea de manera diferente en el enfermo oncológico que recibe tratamiento quimioterápico ambulatorio. En este enfermo la administración de trombotprofilaxis es más controvertida y existen muchas incógnitas no solo acerca del candidato idóneo para recibirla, sino también en cuanto a la duración de la misma.

Las diferentes guías terapéuticas recomiendan trombotprofilaxis en el paciente oncológico ambulatorio que presenta un alto riesgo de trombosis, y es en este proceso de identificación del riesgo donde nuestro grupo lleva desarrollado una línea de investigación pionera que comenzó en el 2013 y que se basa en la mejora de modelos predictivos de riesgo de trombosis en cáncer existentes empleando la genómica. Si somos capaces de seleccionar mejor a los pacientes de riesgo, podremos administrar la trombotprofilaxis de manera más segura y eficaz, mejorando la calidad de vida de los pacientes y evitando la trombosis asociada al cáncer que como hemos señalado, tiene un importante efecto en la morbimortalidad en esta población.

La presente tesis ha evaluado la capacidad predictiva de forma evolutiva de un modelo de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos que emplea la genómica junto con una serie de variables clínicas, el modelo de riesgo TiC-Onco¹².

La utilidad del modelo de riesgo TiC-Onco se ha evaluado en la cohorte prospectiva de pacientes españoles ONCOTHROMB12-01 a lo largo de un seguimiento de dieciocho meses. En un primer análisis en un punto de corte a seis meses se evaluó la capacidad predictiva del modelo de riesgo TiC-Onco y se comparó con la del modelo de Khorana⁵⁶.

En esta tesis se han recogido y analizado los datos de la cohorte durante el seguimiento, tomando dos puntos de corte como referencia, doce y dieciocho meses. En estos nuevos puntos de corte se ha evaluado la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco y la del modelo de Khorana, comparando ambas.

La evaluación del riesgo de ETV realizada a lo largo del tiempo es una aproximación necesaria hoy en día, teniendo en cuenta que los pacientes oncológicos van a vivir más y van a recibir en muchos casos tratamientos de manera continuada con el fin de modular la progresión de la enfermedad oncológica.

A la luz de los resultados presentados en el apartado anterior de esta tesis, el modelo TiC-Onco, que incorpora la genómica en la evaluación del riesgo de trombosis, se presenta como una estrategia válida a la hora de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar ETV a largo plazo o a lo largo de toda la evolución de la enfermedad oncológica.

A lo largo de este apartado, nos gustaría desarrollar a partir de diferentes puntos de discusión, cual es nuestra interpretación de los resultados obtenidos y avanzar estrategias futuras de investigación en el campo de la trombosis asociada al cáncer.

5.1. LA COHORTE ONCOTHROMB12-01

La cohorte prospectiva ONCOTHROMB12-01 constituida por 391 pacientes oncológicos con seguimiento durante 18 meses para evaluación de riesgo de trombosis, constituye una de las muestras más numerosas de pacientes con estas características y con mayor seguimiento obtenida hasta la fecha, siendo la primera en España.

El gran esfuerzo para el reclutamiento de los pacientes, recogida de las diferentes variables clínicas y análisis de las muestras es fruto de la colaboración de los equipos de oncología de ocho hospitales distribuidos a lo largo del país, bajo el amparo del grupo de trombosis y Cáncer de la SEOM con el Dr. Andrés Muñoz y la Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas perteneciente al *Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, dirigida por el Dr. Jose Manuel Soria, ambos codirectores de esta tesis.

El diseño del estudio ONCOTHROMB12-01 concebido como una cohorte prospectiva de pacientes, tiene un gran valor al ser la mayoría de los datos analizados similares provenientes de estudios observacionales retrospectivos. La incidencia de trombosis en nuestra población (22,7%) estaba en consonancia con la observada en otras series retrospectivas de pacientes con tipos de neoplasia similares, también caracterizadas como de alto riesgo trombótico¹⁶. Esta elevada incidencia de trombosis observada en

nuestros pacientes confirma el importante problema de salud que estamos tratando, y la necesidad de establecer medidas preventivas. Al tratarse de una cohorte prospectiva, la aparición del evento se evaluó sin el sesgo que supone el conocer previamente el resultado y esto permitió establecer una clara secuencia temporal de exposición y enfermedad.

Los tumores que conformaron la cohorte (colorrectal, páncreas, esófago, gástrico y pulmón no microcítico) son cánceres con alta incidencia en la población, y por tanto constituyen una muestra muy representativa a la hora de evaluar el riesgo trombótico.

El patrón de ocurrencia del fenómeno de trombosis en nuestra serie fue similar al descrito por otros grupos^{14,15}, con la mayor incidencia en los seis primeros meses de seguimiento.

El seguimiento prolongado de la cohorte realizado por nuestro grupo consideramos que también aporta un gran valor. Aunque la gran mayoría de los eventos trombóticos se diagnosticaron en los 6 primeros meses (84,9%), el seguimiento durante 18 meses permitió diagnosticar hasta un 15% de nuevos episodios. Si bien en los últimos seis meses de seguimiento tan sólo se identificaron un 3,7% de los nuevos eventos, creemos que esta cifra podría aumentar con el advenimiento de nuevas terapias dirigidas que se administran de manera continua hasta progresión de enfermedad y muchas veces tan sólo consiguen un control de la enfermedad con persistencia de tumor.

Este esfuerzo por hacer un seguimiento de los pacientes oncológicos ambulatorios que reciben tratamiento quimioterápico más allá de los primeros meses donde la incidencia de ETV ligada al cáncer es mayor, está en línea con la consideración de la trombosis asociada al cáncer como un fenómeno dinámico y susceptible de evolución durante la vida del paciente oncológico, que debe ser tenido en cuenta durante el curso de toda la enfermedad tumoral.

En nuestra cohorte la evaluación del riesgo de trombosis se realizó en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio, que es cuando se recogieron las variables clínicas y se realizó la extracción analítica para el estudio genómico. Dicho riesgo trombótico no se volvió a evaluar durante el seguimiento teniendo en cuenta otros parámetros como respuesta tumoral, ingresos hospitalarios o secuencia de tratamientos antitumorales administrados. Presentaremos este hecho como una limitación del modelo en otra sección más adelante, ya que consideramos que el riesgo de trombosis en el paciente

oncológico es dinámico y habría que evaluarlo de manera periódica. De hecho, un área de mejora para nuestro modelo sería el análisis de estas variables para aumentar la capacidad predictiva.

Dentro de este concepto de evolución dinámica del riesgo que planteamos, consideramos, no obstante, que tiene gran importancia el empleo de una variable estática como es la genómica, ya que al tratarse de una característica de los pacientes que permanece inalterable, complementarían el resto de los parámetros clínicos que sí varían en el tiempo.

El 64,1% de los eventos trombóticos diagnosticados a lo largo del seguimiento fueron incidentales. Este dato concuerda con lo observado en otras series¹⁰⁴ de pacientes oncológicos en los que episodios de trombosis incidental constituyen más del 50% de las trombosis en pacientes oncológicos.

A la hora de caracterizar la localización de los diferentes eventos trombóticos y al estar la cohorte principalmente compuesta por pacientes con tumores digestivos y cáncer de pulmón, era de esperar que los episodios de tromboembolismo pulmonar (TEP) (33,01%) y de trombosis viscerales (TV) (32,07%), fueran los tipos de ETV predominante. A pesar de ser un tipo de trombosis bastante característica de la población oncológica, tan sólo 7 episodios de ETV se atribuyeron a la presencia de catéter central (6,6%). En este sentido y tras analizar la misma incidencia de episodios de TVACVC (6,6%), nos planteamos si ambas categorías pudieran haberse agrupado en una y la mayor parte de los pacientes con trombosis en miembros superiores también habrían sido portadores de catéter.

Los 4 nuevos episodios de trombosis identificados más allá del año de seguimiento fueron episodios de tromboembolismo pulmonar, situación que conlleva una alta morbilidad y que probablemente está relacionada con una situación de progresión tumoral.

La cohorte de pacientes ONCOTHROMB12-01 tuvo un predominio de varones (65,4%) aunque cabe destacar la mayor presencia de mujeres entre los pacientes con trombosis (37% versus 25,8% $p=0,05$) identificándose el género mujer como un factor de riesgo.

A pesar de tratarse de una cohorte con predominio de tumores digestivos en los que frecuentemente se describe caquexia y pérdida de peso como síntomas iniciales, la mayor parte de los pacientes presentaban un índice de masa corporal normal o con ligero sobrepeso, de manera similar a lo que se observa en población no oncológica española en el mismo rango de edad española (datos contrastados en <https://www.mscbs.gob.es>).

Menos de un 15% de pacientes presentaron un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² que es una de las variables clínicas que utilizan ambos modelos y que consideramos que es poco aplicable a poblaciones europeas donde la incidencia de obesidad mórbida es menor.

Aunque los factores de riesgo cardiovascular y el tabaquismo estaban muy presentes en los pacientes incluidos, ningún factor de riesgo cardiovascular previo en los pacientes demostró de manera significativa mayor incidencia en los casos frente a los controles.

El 98,9% de los pacientes no habían sido sometidos previo al inicio del estudio a cirugía mayor no oncológica en los seis meses anteriores. La recogida de esta variable en la población nos parecía importante de cara a evaluar un posible impacto de la cirugía como desencadenante de episodio de ETV durante los primeros meses de seguimiento.

Con respecto a los factores de riesgo relacionados con trombosis *per se*, consideramos muy relevante que el haber padecido un episodio de ETV previamente al diagnóstico de la enfermedad oncológica se asociara de manera significativa ($p=0,0091$) con mayor riesgo de trombosis una vez que el cáncer está instaurado, hecho que no ocurrió en los pacientes con episodio de ETEA previo. Este dato sugiere el importante papel que juega la predisposición del sujeto a la trombosis y nos lleva a considerar a la genómica como un elemento esencial en la evaluación del riesgo; también permite plantear si el mero hecho de haber padecido trombosis previa sería suficiente para administrar trombopprofilaxis en estos pacientes ante el diagnóstico de una neoplasia.

A pesar de este componente hereditario sugerido por los datos anteriores, llama la atención el poco impacto que tuvo en la cohorte el tener antecedentes familiares de ETV ($p=0,52$). Cuando revisamos la incidencia de antecedentes familiares de trombosis reportada en nuestra cohorte, nos encontramos que tan sólo el 5% de los pacientes confirmaron algún episodio de ETV entre sus familiares de primer grado. Consideramos que este dato podría estar infraestimado ya que los pacientes podrían tener dificultad

a la hora de reconocer antecedentes de ETV en sus familiares, o bien este dato no estar recogido de manera adecuada en la historia oncológica. Este hecho se presenta como un área de mejora para tener en cuenta cuando se historian pacientes oncológicos y se quiere evaluar el riesgo de trombosis.

Dadas las características de los episodios trombóticos reportados en nuestros pacientes, con mayoría de embolismos pulmonares y trombosis viscerales abdominales, es congruente el observar una baja incidencia de insuficiencia venosa crónica (generadora de trombosis en miembros inferiores) como antecedente relevante en esta población.

Con respecto a los tipos de tumores más frecuentes de la cohorte (cáncer colorrectal y pulmón no microcítico), estos datos están en consonancia con su alta prevalencia también observada en la población oncológica general. Es destacable que esta frecuencia se altera levemente cuando se trata de identificar los tumores más comúnmente diagnosticados entre los pacientes que tuvieron trombosis. En este caso, aunque el cáncer colorrectal siguió siendo la neoplasia más frecuente, el adenocarcinoma de páncreas se posicionó como la segunda neoplasia más relevante (20,2% de los casos) desplazando al cáncer de pulmón.

La histología de adenocarcinoma observada en la mayor parte de los pacientes de la cohorte está también en consonancia con el tipo de tumores más frecuentes reportados.

Nuestra población presentaba más de un 70% de pacientes con enfermedad en estadio clínico localmente avanzado-metastásico, lo cual concuerda con la necesidad de instaurar un tratamiento sistémico ambulatorio como medida de control de la enfermedad, ya que estos pacientes no eran candidatos inicialmente a tratamiento quirúrgico.

De hecho, la mayor parte de los pacientes fueron incluidos con presencia de tumor que podía ejercer un efecto de masa sobre el lecho vascular, lo que supone un factor de riesgo importante en el desarrollo de ETV.

En nuestra serie encontramos una mayor presencia de eventos trombóticos entre pacientes con tumores que presentan mayor diferenciación histológica y estadios TNM iniciales (I-II). Esta diferencia tuvo significación estadística y es un dato contrario al observado en otras series de pacientes oncológicos en los que la presencia de una histología no diferenciada y estadios TNM avanzados (ambos parámetros en clara relación con mayor

agresividad tumoral) se relacionaban con mayor riesgo de ETV. Una posible explicación a este hecho podría estar relacionada con la combinación que se produce en nuestra cohorte entre diferentes tipos de tumor y estadios clínicos. Un tumor trombogénico como el adenocarcinoma de páncreas con estadio II podría tener más riesgo de trombosis que un cáncer de colon metastásico. Por tanto, cuando consideramos el estadio TNM y el riesgo de trombosis en los pacientes de nuestra cohorte no estamos teniendo en cuenta otras características, por lo que pensamos que esta significación estadística observada es un factor de confusión que no se apoya en la evidencia y que requeriría de un análisis por subgrupos específico.

Tampoco pudimos encontrar diferencias significativas entre los casos y controles en cuanto a tipo de tumor y presencia de metástasis, aunque reconocemos que estas características son un claro factor de riesgo de trombosis en los pacientes oncológicos^{9,20}. Consideramos que este hecho se explica por el tipo de pacientes incluidos en nuestra cohorte, todos ellos con tumores con alto riesgo trombótico por lo que establecer diferencias es más complicado. Además, muchos pacientes tenían enfermedad avanzada puesto que iban a recibir tratamiento quimioterápico sistémico en lugar del quirúrgico. En este tipo de pacientes que presentan ya de por sí un riesgo elevado de ETV, cualquier diferencia entre ambos grupos y asociación con mayor riesgo de trombosis sería en general difícil de demostrar desde un punto de vista estadístico.

De entre los factores de riesgo para ETV relacionados con el manejo del paciente oncológico y administración de tratamiento de soporte que fueron evaluados durante el seguimiento tales como recibir tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, recibir transfusión, ser tratados con radioterapia, haber necesitado cirugía mayor durante la evolución, presentar inmovilización o haber sufrido un traumatismo, ninguno se observó con mayor frecuencia de manera significativa entre los pacientes con trombosis. Además, la incidencia de estas variables en nuestra cohorte no fue alta, demostrando quizás un cambio en el manejo de los pacientes en la era de nuevos tratamientos antitumorales alejados de la quimioterapia convencional que presentan otro tipo de toxicidad y requieren de un manejo distinto.

La recogida de estas variables relacionadas con el manejo del paciente se realizó en diferentes puntos de corte a lo largo del seguimiento de los pacientes, siendo las únicas evaluadas de manera dinámica en nuestra cohorte. Consideramos que un área de mejora en nuestro modelo de riesgo sería el incorporar información recogida también de manera

secuencial de los distintos tratamientos antitumorales administrados, la respuesta tumoral a cada uno de ellos, la duración del tratamiento anticoagulante si aparece un evento trombótico, la interrupción del mismo debido a efectos secundarios y la evolución de variables analíticas (como la cifra de leucocitos y plaquetas, que son marcadores de inflamación).

En la cohorte del estudio ONCOTHROMB12-01 se realizaron una serie de determinaciones analíticas en el momento de la visita basal que han quedado reflejadas en el apartado de resultados de esta tesis. El análisis genómico también se hacía en la visita inicial. De entre todos los polimorfismos de nucleótidos simple estudiados, el único polimorfismo identificado de manera significativa con más frecuencia en los pacientes con evento fue el rs4524 cuando se presentaba en 2 alelos. Este polimorfismo está asociado a una mutación del factor V de la coagulación y se asocia a mayor riesgo de ETV en la población general como ya se ha demostrado en otros estudios²¹⁴.

Ninguno de los otros polimorfismos estudiados se asoció a nivel individual de manera significativa con más riesgo de trombosis. Este hecho refuerza el concepto de que, si bien la genómica tiene un peso importante en el riesgo de ETV, consideramos que es la combinación de varias alteraciones genéticas (asociación de varios polimorfismos) lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de elaborar modelos de riesgo eficaces en trombosis.

Como conclusión podríamos decir que tras el estudio de diferentes factores de riesgo recogidos en la cohorte prospectiva de pacientes oncológicos ONCOTHROMB12-01, el hecho de presentar un antecedente de ETV y la presencia de la mutación K858R en 2 alelos en el gen que codifica al factor V de la coagulación fueron las características que se asociaron con mayor riesgo de trombosis de manera estadísticamente significativa. Aunque esta población en sí misma constituye un sesgo de selección porque está compuesta de tumores con alto riesgo trombótico y que presentan estadios clínicos avanzados, estos resultados apuntan a considerar factores de riesgo relacionados con el propio paciente (genómica y antecedente de ETV previa) como esenciales en la construcción de modelos de riesgo.

La falta de significación estadística de las otras variables clínicas también apoya la necesidad de continuar con la búsqueda de nuevas variables que identifiquen el riesgo de ETV en la población oncológica que, en una aproximación dinámica a la identificación del riesgo, deben ser evaluadas a lo largo de diferentes puntos de corte.

5.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO DE RIESGO TiC-ONCO EN LA COHORTE ONCOTHROMB12-01 EN EL SEGUIMIENTO A 12 Y 18 MESES

Los resultados presentados en esta tesis demuestran que el modelo de riesgo TiC-Onco tuvo una mejor capacidad predictiva para la identificación de pacientes de riesgo de ETV en la cohorte prospectiva de pacientes oncológicos ONCOTHROMB12-01 comparado con el modelo clásico de Khorana. Esta mejor capacidad predictiva se mantuvo a lo largo del tiempo en cada una de las evaluaciones posteriores realizadas durante el seguimiento de la cohorte. Aunque la capacidad de ambos modelos que basaban su predicción en variables tomadas únicamente en la visita basal disminuyó con el tiempo, el modelo TiC-Onco mantuvo una capacidad predictiva superior, estable y con significación estadística a lo largo de todo el seguimiento, por lo que puede considerarse como una herramienta valiosa para la estratificación de los pacientes según el riesgo de ETV.

Tras un año de seguimiento, el AUC del modelo TiC-Onco se mantuvo en 0,71 mientras que el AUC del modelo de Khorana descendió a 0,52 ($p < 0,0001$). El valor de AUC de 0,52 del modelo de Khorana, significa que la capacidad predictiva del modelo a doce meses se compara con la que tendría el azar, mientras que el modelo TiC-Onco tendría un 71% de posibilidades de seleccionar a pacientes de alto riesgo de trombosis.

A los dieciocho meses de seguimiento la capacidad predictiva de TiC-Onco descendió a 0,69, demostrando aún una buena capacidad predictiva al situarse cercana a 0,7 mientras que la de Khorana se mantuvo en 0,52 reflejando pobre capacidad predictiva a largo plazo.

Consideramos que este descenso en la capacidad predictiva observada en ambos modelos con el tiempo podría explicarse por el cambio en las variables clínico-analíticas relacionadas con el paciente y con la enfermedad oncológica que se produce a lo largo de la evolución de la enfermedad. Debido a que estas variables se analizaron únicamente en la visita basal es posible que haya una variación importante de las mismas que no hemos capturado en nuestro seguimiento.

Por el contrario, al incluir en el modelo TiC-Onco variables genómicas, que permanecen inalterables con el tiempo, le proporcionamos una solidez que para nosotros es clave a la hora de evaluar el riesgo de trombosis y que queda reflejada en la capacidad predictiva observada a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes.

El modelo de riesgo TiC-Onco demostró una mayor sensibilidad a la hora de identificar a los pacientes de riesgo comparado con el modelo de Khorana. La especificidad, sin embargo, fue superior para el modelo clínico de Khorana. Varios factores pueden estar implicados en este dato. Por un lado, nuestro modelo define dos categorías (alto y bajo riesgo) mientras que el modelo de Khorana define tres (alto, intermedio y bajo riesgo). Consideramos que el grupo de riesgo intermedio de Khorana incluiría algunos pacientes categorizados como de bajo riesgo por nuestro modelo. Por otro lado, la naturaleza de las variables que utiliza Khorana con marcadores analíticos de inflamación (leucocitosis y trombocitosis) dotan de gran especificidad al modelo y ayudan a identificar a los verdaderos negativos. Asumimos esta menor especificidad como un área de mejora y consideramos que la adición de biomarcadores medidos de manera evolutiva a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes podría ayudarnos a mejorar este valor.

De entre los pacientes categorizados por TiC-Onco como alto riesgo, un 34,3% padeció un evento trombótico durante el seguimiento a 18 meses, mientras que un 10,5% de los pacientes con evento fueron categorizados como de bajo riesgo por el modelo.

A la luz de los resultados presentados en esta tesis, el modelo de riesgo TiC-Onco se presenta como un modelo robusto con capacidad de predecir el riesgo no sólo ETV sintomáticas sino de incidentales. La consideración de eventos trombóticos incidentales en el seno de la trombosis asociada a cáncer como eventos que “importan” es relevante puesto que recientes estudios abogan por un manejo terapéutico intensivo de estos episodios¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. La trombosis incidental en el paciente oncológico tendría un impacto en el pronóstico similar y con la misma incidencia de complicaciones que la no incidental.

Nuestros resultados evaluados a lo largo de dos puntos de corte durante los dieciocho meses de seguimiento aportan valor ya que la capacidad predictiva de los diferentes modelos clínicos de riesgo de trombosis en el paciente oncológico ambulatorio no ha sido estudiada en profundidad más allá de los primeros 3-6 desde el inicio del tratamiento. De hecho, el modelo de Khorana se desarrolló en una cohorte de derivación de un estudio de neutropenia en el paciente oncológico con una mediana de seguimiento de tan sólo 2,5 meses y considerando eventos trombóticos sintomáticos⁵⁶.

El hecho de utilizar variables genómicas en este contexto dinámico pensamos que puede aportar solidez a la capacidad predictiva a lo largo del seguimiento de los pacientes.

Un trabajo reciente publicado por el grupo holandés con los doctores Di Nisio y Van Es²³¹ confirmó que la capacidad predictiva de los modelos de riesgo clínicos de trombosis disminuye con el transcurso del tiempo cuando se realiza un seguimiento prolongado de los pacientes. En este trabajo se compararon cuatro modelos clínicos de riesgo de trombosis en los pacientes oncológicos: Khorana⁵⁶, PROTECHT¹⁶⁶, CONKO¹⁷⁰ y ONKOTEV¹⁷⁴. Este estudio incluyó 776 pacientes pertenecientes a una cohorte retrospectiva seguidos en una sola institución. Los diferentes modelos de riesgo evaluados se aplicaron a los pacientes antes del inicio del tratamiento quimioterápico y posteriormente tras 3-6 meses de seguimiento. De manera adicional, los pacientes se siguieron durante un año para valorar aparición del evento (ETV).

La capacidad predictiva de cada uno de los modelos en los diferentes cortes temporales que se hicieron durante el seguimiento a un año se resume en la tabla 69.

Tabla 69. Capacidad predictiva de los diferentes modelos de riesgo clínicos de ETV en el paciente oncológico durante el seguimiento a 3, 6 y 12 meses en una cohorte retrospectiva (adaptado de Di Nisio. *J Thromb Thrombolysis*; 48 (1):125-133).

Estadístico-c (IC 95%)	Khorana	PROTECHT	CONKO	ONKOTEV
A 3 meses	0,63 (0,55–0,71)	0,63 (0,55–0,72)	0,61 (0,54–0,69)	0,62 (0,51–0,74)
A 6 meses	0,61 (0,56–0,66)	0,61 (0,55–0,66)	0,60 (0,54–0,66)	0,59 (0,52–0,66)
A 12 meses	0,59 (0,54–0,65)	0,57 (0,51–0,63)	0,59 (0,53–0,65)	0,57 (0,50–0,64)

Como muestra la tabla 69, la capacidad predictiva de los modelos tiende a disminuir durante el seguimiento con una menor discriminación del riesgo (AUC por debajo de 0,6) en todos los modelos más allá de los 6 meses.

Los autores argumentan que parte de la pérdida de la capacidad predictiva puede deberse a la aparición de factores de riesgo que no estaban presentes al inicio de la enfermedad y que se ponen de manifiesto con la evolución de la misma, como por ejemplo crecimiento tumoral, fármacos antitumorales empleados con mayor capacidad trombogénica o fenómenos inflamatorios que acontecen durante la evolución. Otros factores que influirían en esta menor capacidad predictiva de los modelos a lo largo de la evolución de la enfermedad tumoral estarían relacionados con la naturaleza de las variables utilizadas en la visita

basal. Variables como el peso, el estado general, y los diferentes parámetros analíticos que se recogen al principio pueden variar o ser muy dependientes del tratamiento empleado o de las comorbilidades de los pacientes.

Nuestro grupo comparte este argumento y lo considera como una de las limitaciones de nuestro modelo y un área de mejora futura.

5.3. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO TiC-ONCO EN LAS RECURRENCIAS Y EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL

5.3.1. Modelo TiC-Onco en la predicción de recurrencia

La recurrencia es una de las características de la trombosis en el paciente oncológico y está muy relacionada con la persistencia de la enfermedad tumoral. La identificación de pacientes con alto riesgo de recurrencia sería útil puesto que permitiría establecer una recomendación a la hora de prolongar el tratamiento anticoagulante del primer episodio. De entre los diferentes modelos predictivos de riesgo de recurrencia desarrollados en pacientes oncológicos, es el Modelo de Ottawa⁹⁸ el que está más extendido y ha sido ampliamente validado. Sin embargo, es un modelo con capacidad predictiva desigual⁹⁹⁻¹⁰¹.

Uno de los objetivos secundarios de este trabajo ha sido evaluar la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco a la hora de identificar la recurrencia de ETV en nuestra población de pacientes, en los que se reportó una tasa de recurrencia del 12,3% (11 pacientes mostraron recurrencia) en el seguimiento a 18 meses. Esta cifra es inferior comparado con lo publicado en otras series retrospectivas con población de similares características²¹, si bien en series recientes la cifra de recurrencia tiende a ser menor cada vez¹³⁵ quizás debido a un mejor manejo terapéutico de la trombosis en estos pacientes.

En nuestra cohorte de pacientes la recurrencia fue más frecuente en las mujeres y una mayoría de recurrencias (61,5%) fueron sintomáticas. Un 55% de las recurrencias se diagnosticaron en la visita a 12 meses, hecho que nos parece muy relevante de cara a recomendar una posible extensión de la trombopprofilaxis más allá de los primeros 6 meses

desde el inicio del tratamiento que es la duración establecida en el momento actual. Todas las recurrencias se diagnosticaron en pacientes con tumores de origen digestivo y no hubo ninguna recurrencia en pacientes con cáncer de pulmón. Un 72,7% de los pacientes que presentaron recurrencia tenían metástasis y el 63,6% de los pacientes con recurrencia eran portadores de catéter central, lo cual nos plantea la necesidad de reevaluar el mantener el catéter central si el tratamiento quimioterápico no está activo.

La presencia de ambas características (tumor metastásico y ser portador de catéter) en la mayor parte de la población con evento trombotico recurrente nos lleva a considerarlas como factores de riesgo para emplear en futuros modelos de recurrencia.

No disponemos de datos de respuesta tumoral a lo largo del seguimiento de los pacientes de la cohorte para establecer una correlación entre progresión tumoral y recurrencia, hecho que consideramos muy necesario para estimar el riesgo en esta subpoblación de pacientes.

El modelo Tic-Onco utilizado para identificar el riesgo de recurrencia no demostró una buena capacidad predictiva con un AUC de 0,57. Somos conscientes que esta baja capacidad predictiva podría estar en relación con el escaso número de eventos observados, el tipo de variables utilizadas, y el momento en el que se recogen.

Nuestro grupo considera que para el desarrollo de un modelo predictivo de recurrencia sería necesario mantener un enfoque dinámico del riesgo que combinara la genómica con otras variables que pudieran ser evaluadas durante el transcurso de la enfermedad, como la respuesta tumoral, la secuencia de tratamientos antitumorales recibidos, el cumplimiento terapéutico y parámetros analíticos como marcadores de inflamación y biomarcadores como el D-dímero.

El desarrollo de modelos específicos clínico-genómicos de recurrencia de trombosis en pacientes oncológicos es un área de especial interés y que merece un desarrollo futuro teniendo en cuenta la mayor supervivencia que presentan los enfermos oncológicos en nuestro tiempo y la necesidad de evitar condiciones ajenas a la progresión tumoral que interfieran en su calidad de vida.

5.3.2. Modelo TiC-Onco en la predicción de ETEA

La incidencia de un 3% de episodios de ETEA en nuestra cohorte es congruente con la obtenida en otras series¹¹³⁻¹¹⁵.

Entre los pacientes que desarrollaron un episodio de trombosis arterial durante el seguimiento de la cohorte hubo un predominio de varones (75%). Los pacientes con evento ETEA presentaban parámetros de riesgo cardiovascular como obesidad (41,6%) y en su gran mayoría tabaquismo activo o antecedente de consumo de tabaco (83,3%). Otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (33%), dislipemia (25%) y diabetes (8,3%) también estuvieron muy presentes entre los pacientes con evento.

Este hecho nos hace plantearnos la necesidad de prestar atención especial a la hora de identificar y controlar los factores de riesgo cardiovascular en el paciente oncológico, hecho que a menudo no es tenido en cuenta en la práctica clínica habitual. Es más, el control de estos factores de riesgo cardiovascular se hace necesario en una población oncológica que cada vez vive más y que va a experimentar los mismos problemas de salud que la población no oncológica. A todo esto, debe añadirse el hecho de que hasta ahora no se ha demostrado eficaz ninguna estrategia terapéutica preventiva (como el uso profiláctico de antiagregantes) que pueda minimizar el riesgo de eventos trombóticos arteriales. Por todo ello consideramos que el desarrollo de unidades de cardio-oncología en España es una necesidad que debe ser promovida para brindar a los pacientes la atención que este problema de salud necesita.

Cuando evaluamos la capacidad predictiva del modelo TiC-Onco para la identificación del riesgo de trombosis arterial en nuestra cohorte de pacientes, no obtuvimos una buena capacidad predictiva ya que el AUC fue de 0,57.

Nos planteamos si el escaso número de eventos de ETEA observados pudiera haber sido un factor determinante para esta baja capacidad predictiva, ya que sería necesario disponer de más casos para poder aplicar el modelo. Por otro lado, somos conscientes que nuestro modelo es poco específico para evaluar el riesgo de trombosis arterial y probablemente sea necesario explorar otras variables clínicas que den mayor relevancia a otra serie de factores de riesgo cardiovascular, biomarcadores específicos, tipo de fármaco empleado y otros polimorfismos genéticos.

Aunque el modelo TiC-Onco no haya sido capaz de predecir el riesgo de eventos en estas dos situaciones (recurrencia y trombosis arterial), seguimos considerando que la investigación de posibles variables genómicas de recurrencia y ETEA que puedan combinarse con factores de riesgo clínicos es aplicable en este campo y debe continuar.

5.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE ONCOTHROMB12-01

La cohorte ONCOTHROMB12-01 presenta un seguimiento prolongado de 18 meses que creemos aporta valor a la hora de realizar un análisis de supervivencia puesto que no hay muchas cohortes prospectivas de pacientes oncológicos con un seguimiento tan largo en el tiempo.

El impacto adverso que tiene en la supervivencia en un paciente oncológico el hecho de presentar un episodio trombotico ha sido ampliamente discutido en la introducción de esta tesis¹⁹. Datos recientes en registros retrospectivos²³² confirman el mayor riesgo de muerte (HR entre 1,89 y 4,79) en los pacientes con trombosis y cáncer, convirtiéndose por tanto en un problema que requiere de máxima atención.

El análisis univariante de diferentes factores de riesgo recogidos en la cohorte y su relación con una mayor mortalidad confirmó este hecho. Los pacientes con trombosis y cáncer triplicaron el riesgo de muerte (HR 3,1 IC95% 2,2-4,4) comparados con los pacientes sin evento.

Con respecto a las variables dependientes del paciente analizadas, nos gustaría resaltar el impacto de la leucocitosis como marcador de inflamación y agresividad tumoral, y su asociación con mayor riesgo de muerte. En el caso de la trombocitosis el aumento de riesgo no mostró significación estadística por muy poco. A lo largo de la introducción de esta tesis se ha puesto de manifiesto la estrecha relación que hay entre inflamación y agresividad biológica, siendo un mecanismo que utiliza el tumor para propagarse⁵⁹⁻⁶¹. Este dato se refleja posteriormente en el análisis que se hace de los diferentes modelos de riesgo de trombosis y su asociación con mortalidad. El modelo de riesgo de Khorana emplea parámetros de inflamación como leucocitosis y trombocitosis; cabría esperar, por tanto, que pacientes que presentaran estas características y puntuaran alto en el modelo, tuvieran peor supervivencia.

A la hora de analizar las variables relacionadas con el tumor, se evidenció una asociación favorable entre parámetros relacionados con mayor agresividad tumoral como el presentar un ECOG alto, el estadio tumoral avanzado o la presencia de metástasis, y la mortalidad.

También se observó una asociación desfavorable (es decir menor mortalidad) en aquellos enfermos portadores de catéter central y con tumor reseado. En el caso de la presencia de catéter central, creemos que la heterogeneidad de nuestra muestra, con diferentes tipos de tumores y estadiaje actúa como factor de confusión para esta variable, puesto que el estado general del paciente no limita la colocación o no de catéter.

Con respecto al hecho de presentar tumor reseado como variable de mayor supervivencia, sí consideramos que podría ser un hecho protector ya que con menor carga tumoral el pronóstico de la enfermedad mejora.

Como hemos señalado en el párrafo anterior, aquellos pacientes categorizados como de alto riesgo de trombosis según el modelo de Khorana tuvieron un riesgo superior de muerte comparados con los del modelo TiC-Onco. Ambos grupos de alto riesgo según ambos modelos tuvieron peor supervivencia, aunque el modelo de Khorana predijo mejor el mayor riesgo de muerte en la cohorte. Cabe destacar que ninguno de los dos modelos se construye como un modelo de supervivencia, sino como de riesgo de trombosis.

Sin embargo, este hecho nos parece de gran relevancia y establece una nueva línea de investigación que trataría de explorar la capacidad predictiva de estos modelos a la hora de estimar supervivencia y podrían ser utilizados como modelos de riesgo pronósticos. En el caso del modelo de Khorana, nos parece que este modelo, que incorpora parámetros de inflamación como leucocitos y trombocitosis captura mejor el pronóstico global de la cohorte comparado con el riesgo de ETV. Planteamos que la evaluación del modelo de Khorana como un modelo pronóstico en oncología merece un desarrollo futuro en otras cohortes prospectivas y nuestro grupo está ya trabajando en este aspecto.

El análisis multivariante de mortalidad (que tiene en cuenta la interrelación entre varios factores a la hora de estimar el riesgo) confirmó la asociación favorable entre padecer un evento trombotico y tener menos supervivencia. Los pacientes con evento trombotico duplicaron el riesgo de muerte (HR= 2,1 IC 95% 1,3-3,5).

El estado funcional deteriorado (ECOG \geq 2), la presencia de metástasis y el padecer un cáncer de páncreas también se asociaron con mayor riesgo de muerte con independencia de otros factores valorados. La recurrencia no se asoció con mayor riesgo de muerte en el análisis multivariante probablemente por el escaso número de eventos (11 pacientes presentaron recurrencia) observado durante el seguimiento.

En el análisis multivariante los grupos categorizados como de alto riesgo de trombosis por los modelos de riesgo de Khorana y TiC-Onco no se asociaron con mayor mortalidad. Creemos que el hecho de analizar una multitud de variables independientes puede interferir en este resultado y seguimos considerando que merece la pena continuar con esta línea de trabajo (modelos de riesgo de trombosis como predictores de pronóstico) a raíz de los resultados observados en el análisis univariante.

El análisis de supervivencia en los pacientes con y sin evento trombótico que hemos realizado en la cohorte ONCOTHROMB12-01 confirma el gran impacto que la trombosis tiene en el paciente oncológico. Este impacto podría tener efecto incluso en el desarrollo de nuevas terapias antitumorales. A la luz de estos resultados consideramos que el análisis de los eventos trombóticos que padecen los pacientes debería ser incorporado a la hora de evaluar la eficacia de fármacos antitumorales junto con otras variables como edad y ciertas comorbilidades, que conducen en muchos casos a un análisis de eficacia por subgrupos.

5.5. VALIDACIÓN EXTERNA DEL MODELO DE RIESGO CLÍNICO-GENÓMICO TiC-ONCO

El modelo de riesgo TiC-Onco se está validando en diferentes poblaciones en los estudios que resumimos a continuación.

Se ha realizado una primera validación externa del modelo clínico-genómico TiC-Onco en una cohorte retrospectiva de 483 pacientes oncológicos pertenecientes a la cohorte Viena CATS. Este trabajo está pendiente de publicación en este momento.

Un grupo de hematólogos liderado por la Dra. Cristina Pascual perteneciente a la misma institución que el Dr. Andrés Muñoz (Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid), ha desarrollado un modelo clínico-genómico para pacientes con linfoma (modelo TiC-Lympho)²³³ utilizando los mismos 4 polimorfismos empleados en TiC-Onco.

El nuevo modelo desarrollado por la Dra. Pascual denominado TiC-Lympho se evaluó de manera retrospectiva en 208 pacientes con linfoma tratados en un solo centro. Las variables utilizadas para el modelo se detallan en la tabla 70.

Tabla 70. Modelo de riesgo de ETV clínico-genómico en Linfomas TiC-Lympho (adaptado de Pascual et al. Cancer Med 202; 10 (21): 7585-7592).

Variables	p valor
Presencia de masa mediastínica	0,00119
Estadio Ann-Arbor	0,0425
Evaluación de los 4 SNPs	0,0179
Inmovilización	0,0217
Tipo de Linfoma	0,0487
Historia previa de ETV	0,0032

La capacidad predictiva del modelo TiC-Lympho y su comparación con otros modelos de riesgo en linfoma como el modelo ThroLy¹⁸⁴ y con el modelo para tumores sólidos de Khorana⁵⁶ se resumen en la tabla 71.

Tabla 71. Comparación de la capacidad predictiva del Modelo TiC-Lympho frente al Modelo ThroLy y Modelo de Khorana (adaptado de Pascual et al. Cancer Med 202; 10 (21): 7585-7592).

	TiC-Lympho	Modelo de Khorana	Throly
AUC (IC 95%)	0,78 (0,72-0,83)	0,50 (0,43-0,57)	0,57 (0,5-0,64)
Sensibilidad (%)	93,5	6,4	19,3
Especificidad (%)	54,4	94,0	96,4
VPP (%)	26,3	16,6	50,0
VPN (%)	97,9	84,4	86,6
p valor	0,0001	0,902	0,0319

La capacidad predictiva del modelo clínico-genómico TiC-Lympho fue superior a la de los otros modelos clínicos, y puede considerarse como una validación externa específica de tumor:

El grupo de la Dra. Victoria Castellón en Almería ha realizado una validación externa del modelo de riesgo TiC-Onco en una cohorte prospectiva de 90 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con resultados pendientes de publicación.

Por último, queríamos destacar la validación externa del modelo TiC-Onco que está realizando nuestro propio grupo en la cohorte prospectiva ONCOTHROMB-02. De nuevo se trata de una cohorte de pacientes oncológicos que han sido reclutados en distintos hospitales españoles y en la que se estima que se podrán analizar datos de más de 450 pacientes. En esta cohorte hemos añadido a los tipos de tumores existentes en la cohorte inicial pacientes con tumores del sistema nervioso central en los que consideramos que la administración de trombotrópica plantea grandes retos. El modelo de riesgo clínico-genómico que estamos utilizando presenta algunas modificaciones con respecto al propuesto en esta tesis y también evaluar el papel de un biomarcador, el D-dímero y conocer si su determinación mejora la capacidad predictiva del modelo clínico-genómico. Los resultados serán analizados en el próximo año para someterse a publicación.

5.6. LIMITACIONES DEL MODELO TiC-ONCO

El modelo clínico-genómico TiC-Onco ha demostrado una buena capacidad predictiva a la hora de establecer el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos, pero presenta una serie de limitaciones que deseáramos exponer en este apartado.

En primer lugar, somos conscientes de que no es un modelo implementado aún en la práctica clínica diaria a pesar de que se trata de una técnica sencilla (extracción de muestra sanguínea) y dispone de un análisis automatizado de las diferentes variables para establecer el riesgo. En el próximo año es de esperar que se avance en este sentido y para ello se está realizando un estudio farmacoeconómico de coste-eficacia que ayudará a la hora de incorporarlo en los hospitales.

Por otro lado, el modelo TiC-Onco utiliza variables clínicas y genómicas, pero no utiliza biomarcadores. Ya hemos comentado el relevante papel de algunos biomarcadores y su

relación con la trombosis; importantes grupos de trabajo en trombosis y cáncer como el grupo de Viena liderado por la Dra. Pabinger y el Dr. Ay han apostado por la inclusión de biomarcadores como el D-dímero y la P-selectina en sus modelos de riesgo con buenos resultados. Nuestra línea de trabajo futura apuesta por explorar si la adición de biomarcadores podría mejorar la capacidad predictiva del modelo clínico-genómico.

También reconocemos como otra limitación de nuestro trabajo el hecho de no incorporar ninguna variable referente a la genómica del tumor y basarnos únicamente en la genómica del individuo. Nuestra población estaba compuesta por diferentes tipos de tumores con predominio de tumores del tracto digestivo. Los trabajos más recientes que serán presentados en el apartado siguiente, proponen la incorporación del perfil molecular del tumor como un elemento más en la predicción del riesgo. Si la genómica del individuo importa, parece que también importa la genómica del tumor. En la cohorte de validación ONCOTHROMB-02 en la que está trabajando nuestro grupo, las características moleculares de los tumores se están recogiendo para incorporarlas a un futuro modelo de predicción de riesgo.

En relación también con la genómica, somos conscientes de que nuestro modelo se ha evaluado en una población con rasgos genéticos específicos que es la caucásica. La mayor parte de los estudios epidemiológicos que miden el impacto de la ETV en los pacientes oncológicos se han realizado en población europea y norteamericana. Análisis de datos obtenidos de registros muestran que la incidencia de ETV varía entre razas con una mayor frecuencia en raza negra seguida de la caucásica, hispana y asiática^{51,52}.

Un reciente estudio en población japonesa que evalúa el impacto de la ETV en más de 10.000 pacientes oncológicos durante un año de seguimiento²³⁴ fue llevado a cabo precisamente para poner de manifiesto que las diferencias étnicas han de ser tenidas en cuenta de cara al diseño de modelos de riesgo que utilicen la genómica. De hecho, la incidencia de ETV en esta población compuesta por pacientes con cáncer de pulmón, estómago, páncreas, mama y ginecológico fue ligeramente inferior (5,9%) comparadas con series occidentales. Sabemos también que algunas variantes genómicas como la mutación del factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina 20210A son muy raras en otras razas diferentes de la caucásica¹⁸⁹. Es necesario por tanto establecer vínculos y esfuerzos a nivel internacional a la hora de llevar a cabo estudios epidemiológicos que incorporen una diversidad racial para facilitar la identificación de variables genómicas adicionales y adaptar los modelos de riesgo.

Los resultados presentados en esta tesis hacen referencia a la evaluación de la capacidad predictiva de un modelo de riesgo a lo largo del tiempo y durante un seguimiento prolongado de una cohorte prospectiva de pacientes oncológicos. Nuestro enfoque dinámico del riesgo de trombosis es pionero, pero consideramos que debe mejorar y asemejarse al que están realizando otros grupos, incluyendo el análisis de variables relacionadas con el tumor a lo largo del tiempo. En el estudio ONCOTHROMB12-01, la recogida de datos de los pacientes se limitó principalmente a la visita inicial. En nuestra recogida de datos en las diferentes visitas realizadas durante el seguimiento (visita a seis, a doce y dieciocho meses) no tuvimos en cuenta variables como la respuesta tumoral, ni recogimos nuevos parámetros analíticos o secuencia de tratamientos, siendo esta información muy útil para la evaluación del riesgo de una forma dinámica. Este hecho es un área de mejora que también estamos implementando en la cohorte de validación ONCOTHROMB-02.

Por último, somos conscientes de que nuestro modelo tuvo poca fiabilidad a la hora de predecir el riesgo en enfermedad trombótica arterial y en la recurrencia de ETV. Si bien el escaso número de eventos identificados en ambas condiciones puede justificar este resultado, pensamos que es necesario desarrollar modelos específicos para cada una de estas situaciones seleccionando otras variables.

En el caso de la trombosis arterial podría plantearse la inclusión de parámetros clínicos relacionados con riesgo cardiovascular, el uso de la epigenómica (análisis de microRNAs relacionados con riesgo cardiovascular) y los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento antitumoral, con especial atención a la inmunoterapia²³⁵.

En el caso de la recurrencia de ETV planteamos que, junto con la genómica, algunas de las variables a considerar para un futuro modelo incluirían la respuesta tumoral, el cumplimiento terapéutico del tratamiento anticoagulante y la evolución de biomarcadores como el D-dímero.

5.7. ESTRATEGIAS FUTURAS PARA MEJORAR LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

En el siguiente apartado presentamos las nuevas aproximaciones a la evaluación del riesgo de trombosis en el paciente oncológico que están siendo llevadas a cabo por diferentes grupos de investigación y que nos sirven de guía en nuestra línea de trabajo futura.

5.7.1. Genómica del tumor

No sólo la genómica del individuo tiene un efecto relevante en el riesgo de ETV en el enfermo oncológico. En la parte inicial de esta tesis se abordó el importante papel en la generación del trombo que tiene la célula tumoral, capaz de activar diferentes vías proinflamatorias e interferir de manera directa o indirecta en la cascada de la coagulación. Parece evidente pues, que las diferentes alteraciones que se producen en el genoma de una célula sana y que la convierten en una célula tumoral podrían ser a su vez catalizadores de trombosis.

Es conocido el impacto de las mutaciones en diversos genes en la célula tumoral, los biomarcadores que éstas generan y la capacidad pronóstica que tienen en muchos tumores. La identificación de estos biomarcadores se ha estudiado con el objetivo de desarrollar tratamientos antitumorales dirigidos. Este estudio genético del tumor forma hoy en día parte del diagnóstico y se utiliza para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo.

En el seno de la trombosis asociada al cáncer hay diferentes trabajos que proponen que las mutaciones en la célula tumoral también podrían asociarse con una mayor susceptibilidad para padecer trombosis. Sería necesario por tanto considerarlas a la hora de establecer el riesgo trombotico e incorporarlas a los diferentes modelos de riesgo en estrategias futuras.

En pacientes con cáncer colorrectal la presencia del gen KRAS (*Kirsten rat sarcoma virus*) mutado promueve la activación del factor tisular transmembrana que favorece la proliferación y diseminación de las células y es un iniciador de la trombosis. En un estudio retrospectivo que incluyó 172 pacientes con cáncer de colon metastásico²³⁶ se demostró una mayor incidencia de eventos tromboticos en los pacientes con KRAS mutado (32,3%) frente a los pacientes no mutados (17,8%) con una OR= 2,21 (IC95% 1,08-4,53).

En vista de estos resultados, los autores proponían incluir el estado mutacional de KRAS para la identificación del riesgo de ETV en estos pacientes, aunque esta relación entre KRAS y ETV no pudo ser demostrada por nuestro grupo en otra muestra retrospectiva de 194 pacientes²³⁷. Este estudio evaluaba no sólo la presencia del oncogén KRAS sino también la de NRAS (*Neuroblastoma ras viral oncogen*) y BRAF (*murine sarcoma viral oncogene homolog B*) en pacientes con cáncer de colon metastásico. De las diferentes mutaciones estudiadas, nuestro grupo evidenció en esta serie que sólo BRAF se asoció con una mayor incidencia de eventos trombóticos (28,6%) aunque la diferencia no fue significativa con respecto a los pacientes que no presentaban la mutación (*wild type*).

La presencia de mutación en KRAS también se asoció con marcadores de inflamación en pacientes con cáncer de páncreas y de manera indirecta con trombosis en un estudio prospectivo. Este estudio²³⁸ consistía en una cohorte de 726 pacientes con tumores sólidos (la cohorte Viena CATS) en los que se evaluaba el papel de 8 citoquinas en el riesgo de ETV y también en el pronóstico de la enfermedad. El aumento de los niveles de 2 citoquinas, la interleuquina (IL) IL-1 β y la IL-6 se correlacionó con una mayor tendencia a la aparición de ETV en los 47 pacientes con cáncer de páncreas de la cohorte. Aunque en este caso el riesgo se basa en la determinación de moléculas proinflamatorias, su correlación con estados mutacionales conocidos²³⁹ no hace más que corroborar el importante papel de la genómica del tumor como factor de riesgo de ETV.

En la introducción de esta tesis se ha mencionado el papel protector a la hora de desarrollar evento trombótico en los pacientes con glioblastomas que tienen la mutación IDH1 (isocitrate dehydrogenase) y que no expresan podoplanina³⁰. En los pacientes con mutación IDH1 se produce una supresión del factor tisular, conocido desencadenante del fenómeno trombótico²⁴⁰. La podoplanina es una proteína transmembrana que induce activación plaquetaria a través del receptor plaquetario CLEC-2²⁴¹ y favorece también la trombosis⁷¹. Ambos parámetros fueron estudiados en 213 pacientes con tumores cerebrales primarios pertenecientes también a la cohorte Viena CATS. El análisis inmunohistoquímico demostró una asociación negativa entre la expresión de podoplanina y la mutación IDH1 ($p < 0,0001$). En el seguimiento de dos años realizado de los pacientes pudo observarse que tan sólo en uno de los cuarenta y dos pacientes portadores de la mutación IDH1 se desarrolló trombosis. En la historia previa de este paciente había recogidos varios episodios de ETV previos lo cual sugiere otros condicionantes a ser tenidos en cuenta.

En el análisis univariante de riesgo la presencia de mutación IDH1 se asoció con menor riesgo de ETV HR = 0.11 (IC 95%, 0.01–0.80; p = 0.029). Aquellos pacientes sin mutación IDH1 (pacientes con IDH1wild type) y altos niveles de podoplanina presentaron un mayor riesgo de ETV con HR = 13.28 (IC 95% 1.65–106.97, p = 0.015).

En el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), se ha objetivado que la presencia de la traslocación del gen ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) y reordenamiento del gen ROS1 (*repressor of silencing*) podrían tener relación con riesgo de ETV^{242,29} con tasas de tromboembolismo en series estudiadas superiores al 40%.

El importante papel que tienen estas alteraciones genómicas en el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer de pulmón ha llevado a la inclusión de ambas alteraciones genéticas como factor de riesgo de ETV en guías de manejo de trombosis asociada al cáncer como la de la Sociedad Española de Oncología Médica¹¹⁸, que recomienda considerar la trombopprofilaxis en pacientes que reciben tratamiento ambulatorio y presentan cáncer de pulmón no microcítico avanzado con traslocación de ALK o ROS1.

A la luz de estos resultados, nuestro grupo considera que los nuevos modelos de riesgo de trombosis que apuesten por la genómica deberán contemplar elementos relacionados con las características moleculares del tumor. Este mayor riesgo de trombosis que vendría asociado a la genómica de la célula tumoral también debería ser tenido en cuenta cuando se realicen estudios de eficacia de fármacos frente a las nuevas dianas moleculares y utilizarlo como un indicador subrogado. La menor tasa de respuesta de algunas de estas terapias dirigidas podría estar relacionada con retrasos en el tratamiento o interrupciones prematuras debido a una mayor aparición de eventos trombóticos que serían evitables con profilaxis. En estos pacientes, la estimación del riesgo de ETV y administración de trombopprofilaxis en los pacientes adecuados sería un elemento clave a la hora de ofrecer una mejor alternativa terapéutica.

5.7.2. Papel de los biomarcadores en la estimación del riesgo de ETV en el paciente oncológico

Tanto la información genética como los diferentes mecanismos reguladores de su expresión determinarán el fenotipo. El fenotipo es el rasgo observable de individuo y se presenta como resultado final de la interacción entre genética y ambiente.

En el campo de la medicina cardiovascular es conocido que la influencia del fenotipo en el riesgo de trombosis tiene que ver con la presencia de determinados biomarcadores medibles y una serie de aspectos clínicos.

Un biomarcador es un elemento dentro de un sistema biológico que se interpreta como indicador del estado de salud, de la esperanza de vida o del riesgo de enfermedad. Seleccionar cuales son los biomarcadores más adecuados asociados a riesgo trombotico en la población general, y de manera más específica en el paciente oncológico no es tarea fácil. Se necesitan una serie de características para que un biomarcador pueda ser incorporado en un modelo de riesgo de ETV:

1. Debería tratarse de un biomarcador que presente relación con la fisiopatología de la enfermedad.
2. Es importante que sea fácil de analizar y su determinación provenga de una muestra biológica que no suponga una sobrecarga diagnóstica para el paciente oncológico.
3. La técnica de análisis debe estar al alcance de laboratorios no específicos y presentar cierta homogeneidad a la hora de interpretar los resultados.
4. Debe poder establecerse un punto de corte a partir del cual el biomarcador se considera elevado.
5. Es necesario que el biomarcador esté ampliamente validado como factor de riesgo.

A lo largo de estos años diferentes estudios han evaluado el papel de varios biomarcadores que pueden ser considerados a la hora de estimar el riesgo de ETV en pacientes con cáncer. Estos estudios han sido evaluados en grupos heterogéneos de pacientes oncológicos con diversos tipos de tumor, lo cual es contraproducente a la hora de establecer resultados concretos y detectar biomarcadores específicos de tumor.

Niveles elevados de leucocitos, plaquetas y microvesículas portadoras de factor tisular en su superficie se han postulado como potenciales biomarcadores en la ETV asociada al cáncer^{59,60}, y de hecho algunos de estos parámetros se utilizan en el modelo clínico de riesgo de Khorana.

Otro potencial biomarcador es la P-selectina soluble que se libera debido a una activación endotelial ya que intensifica el reclutamiento de neutrófilos y favorece la trombosis en el seno de la inflamación. Este biomarcador ha sido muy utilizado por el grupo de Viena¹¹⁷,

aunque resulta difícil estandarizar su determinación fuera de laboratorios de coagulación especializados.

El D-dímero es un biomarcador que se encuentra elevado en diversas situaciones como arterioesclerosis, sepsis y coagulopatía. Aunque no es específico de ETV es un parámetro muy sensible y de fácil determinación en cualquier laboratorio de coagulación, aunque hay que tener en cuenta que el punto de corte puede estar influenciado por diferentes condiciones como la edad y patología subyacente y a su vez la técnica puede diferir en cada centro. Su valor predictivo a la hora de determinar el riesgo de ETV en pacientes con cáncer ha sido demostrado por el grupo de Viena¹¹⁷ y fue incluido junto con la P-selectina en el modelo de riesgo Viena CATS¹⁶¹. El posible papel de este biomarcador en la predicción del riesgo de recurrencia de trombosis en el paciente oncológico una vez que el tratamiento anticoagulante se suspende²⁴³, hace que su incorporación a modelos de riesgo de cáncer y trombosis sea cada vez más tenida en cuenta.

Nuestro grupo se encuentra actualmente evaluando si la adición del D-dímero como biomarcador junto con una serie de variables clínicas y genómicas mejoraría la predicción del riesgo en la validación externa que se está realizando del modelo TiC-Onco en la cohorte ONCOTHROMB-02.

En cuanto a biomarcadores para tumores específicos ya hemos mencionado la expresión de podoplanina en el tejido tumoral en pacientes con tumores cerebrales y su clara asociación con trombosis⁷¹, aunque en este caso su determinación en el tejido tumoral hace que sea difícil considerarla como un biomarcador de screening de riesgo.

En el cáncer de páncreas la presencia de micropartículas con elevado contenido de factor tisular está elevada en comparación con otros tumores, aunque no se ha demostrado de manera significativa una mayor asociación con ETV⁶⁷. Un reciente trabajo del grupo del Hospital La Fé con las Dras. Medina y Oto al frente, ha explorado el papel de los microRNAs y marcadores consistentes con activación de neutrófilos (niveles de calprotectina y mieloperoxidasa entre otros) a la hora de predecir trombosis en pacientes con cáncer de páncreas y colangiocarcinoma²⁴⁴. En una muestra de 32 pacientes con una alta incidencia de ETV (31%) desarrollaron diferentes modelos predictivos de riesgo con alto rendimiento y AUC superior a 0,7. Dado el escaso número de pacientes, estos resultados requieren de una posterior validación para comprobar su validez, pero incorporan de manera novedosa la asociación de biomarcadores y ciencias ómicas en la predicción del riesgo.

Finalmente cabe destacar el estudio en predicción de riesgo de ETV en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico realizado por el grupo de la Dra. Castellón en Almería²⁴⁵. Este grupo desarrolla un modelo de riesgo basado exclusivamente en biomarcadores (P-selectina y niveles de factor VIII de la coagulación) denominado Thrombo-NSCLC. El modelo se evaluó en 90 pacientes con cáncer de pulmón seguidos durante 12 meses obteniendo un AUC muy elevada con un resultado de 0,93 (IC 95% 0,87-0,98). Aunque se necesitan validaciones externas en cohortes más extensas, los resultados animan a explorar la presencia de estos biomarcadores en la predicción del riesgo.

Nos gustaría finalizar este apartado con una breve mención al papel de la inflamación y los diferentes biomarcadores que se generan en la misma como catalizadores de la formación del trombo. En la introducción de esta tesis se revisó el papel de la inflamación como situación capaz de desencadenar trombosis mediante la activación plaquetaria, expresión de factor tisular en el tejido dañado, activación de neutrófilos y liberación de determinadas sustancias como interleuquinas (IL).

Los fenómenos de inmunotrombosis acontecen en una gran variedad de enfermedades inflamatorias como el síndrome antifosfolípido, la enfermedad de Behcet o la pre-eclampsia²⁴⁶. La importancia de la inflamación como generador de la trombosis es también muy relevante en el cáncer. Además, parece que este componente inflamatorio se ha intensificado con la introducción de nuevas terapias inmunes que estimulan la respuesta antitumoral del huésped frente al tumor activando a los linfocitos T. La formación del trombo en este caso podría verse influenciada por la inflamación exacerbada del paciente como respuesta a la terapia antineoplásica. La determinación de algunos de estos biomarcadores de inflamación podría ser clave para establecer estrategias de profilaxis en pacientes que reciben estos tratamientos.

El grupo de Viena realizó una determinación de algunas de estas IL en los pacientes de la cohorte Viena CATS y evaluó su relación con el riesgo de ETV y con el pronóstico del paciente²⁴⁷. Los niveles elevados de IL-6 se asociaron con mayor riesgo de ETV en pacientes con cáncer de páncreas, aunque la asociación no fue significativa y tan sólo se pudo establecer una tendencia. Sí que se demostró una mayor asociación entre estos marcadores de inflamación y un peor pronóstico en la enfermedad tumoral.

Establecemos pues una futura hipótesis de trabajo donde inflamación, trombosis y pronóstico del tumor están ligadas y que consideramos debe ser también explorada.

5.7.3. Modelos dinámicos de predicción de riesgo de trombosis en pacientes oncológicos

Los nuevos tratamientos oncológicos (muchos de ellos dirigidos hacia dianas moleculares) están aumentando la supervivencia de los pacientes y podría decirse que en muchos casos hay un cambio de paradigma no sólo hacia una curación, sino también hacia una cronicación de la enfermedad tumoral.

En el curso de la enfermedad oncológica en nuestros días será normal recibir una secuencia de tratamientos distribuidos a lo largo de varias líneas de terapia, o quizás un solo tratamiento que se administrará de manera continuada hasta progresión.

El valor de hacer un seguimiento prolongado de los pacientes a la hora de identificar el riesgo de ETV cobra importancia ante estos hechos. Algunos pacientes conseguirán “cronicar” su enfermedad oncológica y tendrán que vivir con “parte” de la enfermedad. Nos encontramos pues, ante un escenario cambiante a la hora de afrontar el riesgo de ETV.

Amplios registros de pacientes oncológicos^{14,15} han demostrado que la aparición de evento ETV es mayor en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad tumoral. En nuestra propia cohorte se confirmó la secuencia de aparición de trombosis descrita por estos grupos.

Sin embargo, en este nuevo escenario de tratamientos antitumorales prolongados, otros factores dependientes del paciente y del tumor como la respuesta al tratamiento tendrían un impacto en el riesgo de trombosis a largo plazo.

Un estudio epidemiológico extenso realizado en más de 13.000 mujeres con cáncer de mama⁸ ya mencionado en esta tesis demostró que, a lo largo de la evolución de la enfermedad oncológica, el riesgo de ETV aumentó de manera significativa en tres momentos de la enfermedad: al recibir tratamiento quimioterápico (HR 10,8 veces con IC 95% 8,2-14,4), en el primer mes tras cirugía (HR 2,2 con IC 95% 1,4-3,4) y en los tres meses posteriores al inicio de la terapia antiestrogénica con tamoxifeno (HR 5,5 con IC 95% 2,3-12,7).

Otro estudio observacional también realizado en pacientes de cáncer de mama por el grupo de la Dra. Brand del instituto Karolinska en Estocolmo, realizó un seguimiento en una cohorte sueca de 8338 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 7 años y el

estudio demostró que había una serie de variables, como comorbilidades del paciente o presencia de receptores negativos para progesterona en el tumor, que se asociaban con riesgo de ETV en el seguimiento a largo plazo²⁴⁸. Ambos estudios ponen en valor el realizar seguimientos prolongados de ETV en pacientes oncológicos tratando de identificar cuáles son las variables que deberían tenerse en cuenta para conformar modelos de riesgo de ETV en diferentes momentos de la evolución de los pacientes.

Aunque en nuestro estudio no se incluyeron mujeres con cáncer de mama que tienen una mayor supervivencia comparada con los tumores predominantes en nuestra cohorte y pueden beneficiarse de un seguimiento prolongado, estos estudios podrían ser extrapolables y apoyan la importancia de hacer una evaluación dinámica del riesgo de ETV en el paciente oncológico y considerar la posible aparición del evento no sólo tras el diagnóstico inicial, sino durante el transcurso de la enfermedad, tras futuras cirugías o tratamientos.

En línea con esta aproximación dinámica a la hora de identificar el riesgo de ETV, el grupo de Viena ha publicado un estudio en el que evalúa de manera longitudinal la evolución del D-dímero, en una cohorte prospectiva de 169 pacientes con diferentes tipos de tumor²⁴⁹. Este biomarcador se midió no sólo al inicio del tratamiento quimioterápico, sino de manera periódica durante el seguimiento de los pacientes. Los autores observaron que el D-dímero aumentó en torno a un 34% al mes (0,47 µg/mL/mes, (IC 95% 0,22-0,75 p < 0,0001) en pacientes que desarrollaron trombosis mientras que permaneció constante en pacientes sin evento. Es más, la duplicación de la cifra de D-dímero objetivada a lo largo del tiempo de seguimiento se asoció con un incremento del riesgo de padecer ETV en 2,8 veces (HR=2,78; (IC 95% 1,69-4,58) p<0,0001) siendo además este hallazgo independiente de otros factores de riesgo previamente identificados para ETV.

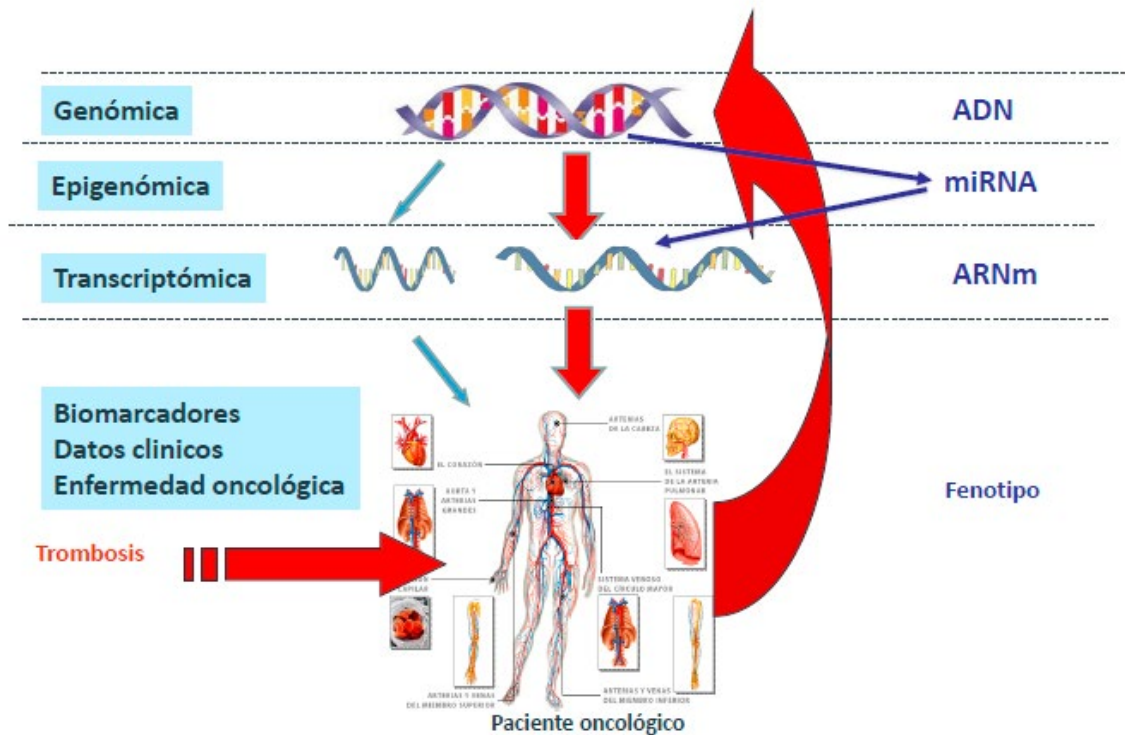
Los resultados de este estudio que plantean el análisis evolutivo en la cifra de un biomarcador y su relación con la aparición de trombosis refuerzan la necesidad de avanzar hacia modelos personalizados y dinámicos a la hora de estimar el riesgo de ETV en los pacientes oncológicos. Muchas de las variables que empleemos en los modelos de riesgo tendrán que ser tenidas en cuenta no sólo en la visita inicial, sino también a lo largo del seguimiento del paciente.

El registro español de pacientes oncológicos con evento tromboembólico, prospectivo, multicéntrico y no intervencional TESEO (Registro de Trombosis y Neoplasia de SEOM) comenzó su andadura en Julio de 2018. En el diseño del registro se ha incorporado la evaluación, a lo largo del seguimiento a 18 meses que se hace a los pacientes, de algunas variables como recurrencia del evento trombótico, aparición de sangrado, progresión tumoral y supervivencia²⁵⁰. Esta evaluación se realiza en diferentes intervalos de tiempo desde el inicio del seguimiento, con la idea de proporcionar información dinámica acerca de la evolución del paciente y del evento.

Nuestro grupo considera que, junto con la incorporación de variables dinámicas (como pueden ser biomarcadores y datos clínicos relacionados con el paciente y el tumor seguidas a lo largo del tiempo), el análisis de la genómica, que se caracteriza por permanecer estable en los pacientes y no está influenciada por la evolución de la enfermedad tumoral, constituiría un valor añadido en los nuevos modelos de riesgo dinámico que puedan desarrollarse, de manera similar a lo ya demostrado en modelos de riesgo de trombosis clásicos.

5.7.4. Las nuevas ciencias ómicas y su relación con la trombosis en el paciente oncológico

Existen otras ciencias “ómicas” como la epigenómica y la transcriptómica que investigan las interacciones entre los componentes internos del individuo y los elementos externos expresados en el fenotipo con el objetivo de tener una perspectiva holística del individuo a través del funcionamiento de sus células y de la influencia del ambiente que le rodea. La integración de estas ciencias se representa de manera esquemática en la figura 16.

Figura 16. Ciencias “ómicas”.

Cortesía del Dr. JM Soria. Unidad de Genómica de Enfermedades Complejas. *Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*. Barcelona.

La investigación de nuevos elementos predictores del riesgo de ETV en cáncer a partir de la integración de diferentes “ómicas” es una línea de trabajo presente y futura de nuestro grupo que está siendo tomada en cuenta a la hora de diseñar nuevos proyectos de investigación y contribuir al desarrollo de la medicina personalizada en trombosis y cáncer.

5.7.4.1. El empleo de la epigenómica en la predicción del riesgo de trombosis

Las alteraciones en la transcripción del genoma que se observan en muchas patologías pueden ser debidas a cambios epigenéticos (“en torno” al genoma). Entre ellos se encuentran los procesos que regulan la metilación del ADN y la modificación de histonas. Estos cambios epigenéticos también serían heredables, y aunque no constituyen per se un cambio en la secuencia génica, tendrían un efecto importante sobre el fenotipo y podrían contribuir a explicar la heredabilidad perdida en muchas ocasiones.

El estudio de los microARNs (miARN) es una interesante vía de investigación a la hora de incorporar la epigenómica al desarrollo de modelos de riesgo de trombosis.

Los miARN son una clase de ARN no codificante de pequeño tamaño (20-25 nucleótidos) que participan en la regulación génica constituyendo un mecanismo de control epigenético a nivel postranscripcional. Están implicados en procesos de diferenciación celular, proliferación, apoptosis y otras funciones fisiológicas y patológicas. La existencia de miARNs circulantes favorece una regulación temporal de la expresión del ARN mensajero (ARNm) y por ello una rápida respuesta del organismo a los cambios ambientales.

Los miARNs se han postulado como potentes biomarcadores predictores de enfermedad cardiovascular y trombosis. El que parece estar más relacionado con la ETEV es el miR-134, aunque existen otros con potencialidad (miR-145, miR-195, miR-483, miR-532, miR-582 o miR-1233).²⁵¹

Nuestro grupo liderado por el Dr. Soria, co-director de esta tesis, ha publicado resultados de un modelo de predicción de riesgo de ETV en población general que ha utilizado como variables el análisis de 4 miARNs, la edad y el sexo. Este modelo se aplicó en un subgrupo de 104 pacientes pertenecientes a su vez a la cohorte GAIT-2 (*Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia 2*)²⁵². El área bajo la curva ROC de este modelo fue de 0,77 demostrando una buena capacidad predictiva. Además, los 4 miARNs se relacionaban con la expresión de proteínas altamente relacionadas con la coagulación como la proteína S y el factor VII. Este estudio considerando la epigenómica es el más largo realizado hasta la fecha para la evaluación riesgo de trombosis y abre la vía para una exploración futura en poblaciones específicas como la de pacientes oncológicos.

En esta población específica y de manera similar a lo que acontece en la genómica, la epigenómica del tumor (y no solo la del individuo) podría ser un elemento a tener en cuenta como lo demuestran una serie de trabajos enumerados a continuación.

A partir de una pequeña muestra de 10 pacientes con glioblastoma que iban a ser sometidos a cirugía y tras analizar 179 diferentes miARNs, el grupo español liderado por las Dra. Medina y Oto del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Fe, en Valencia, han desarrollado un modelo predictivo de embolismo pulmonar que incluye la determinación

de 6 miARNs. Este modelo se ha validado en una cohorte de 40 pacientes con glioblastoma y ha demostrado mejorar la capacidad predictiva de riesgo de trombosis cuando fue comparado con el modelo de Khorana²⁵³.

Este mismo grupo comparó el plasma de una pequeña muestra de 4 pacientes con cáncer de pulmón que desarrollaron trombosis frente a un grupo de 12 pacientes que no desarrolló evento ETV con el mismo diagnóstico²⁵⁴. De esta comparación se postuló un modelo predictivo con 14 miRNAs que, a falta de una validación externa, podría también mejorar la capacidad predictiva de modelos clínicos ya establecidos.

5.7.4.2. Otras “ómicas” a considerar en la evaluación del riesgo de trombosis

Las técnicas de transcriptómica, metabolómica y proteómica representan actualmente una herramienta avanzada para la identificación de nuevos biomarcadores que puedan influir sobre el riesgo trombótico.

Aún no hay demasiadas evidencias de como estas disciplinas podrán ser empleadas en la trombosis y cáncer, pero no hay duda de que en el futuro de la predicción del riesgo de trombosis tendrán que ser tenidas en cuenta.

Con respecto a transcriptómica, un pequeño estudio de ARN mensajero (mARN) en la muestra de tejido tumoral de 12 pacientes con cáncer de pulmón (de los cuales 6 presentaron evento ETV) realizado por el grupo de Cleveland liderado por el doctor Khorana, mostró un patrón de 1037 genes que presentaban una expresión diferencial de manera estadísticamente significativa en los pacientes con evento comparados con los pacientes sin evento²⁵⁵. Algunos de estos genes estaban involucrados en la generación de proteínas involucradas en vías inflamatorias como IL2-STAT5, IL6-JAK-STAT3, IFN-gamma, KRAS y vía del complemento.

La metabolómica ofrece un nuevo enfoque en la investigación biomédica ya que proporciona información acerca de los cambios intracelulares que acompañan a un proceso fisiológico o patológico mediante el estudio de los metabolitos que se generan. Estos metabolitos pueden originarse no sólo debido a la expresión génica sino también a un estrés ambiental. En el caso de la trombosis, en el que factores externos como la inflamación son tan importantes, el estudio de la metabolómica también cobra un papel relevante. De nuevo el grupo de

investigación de trombosis y biología vascular del instituto de Investigación sanitaria liderado por las Dra. Medina y Oto del Hospital la Fe en Valencia, ha identificado en el plasma de controles sanos y pacientes con ETV un conjunto de metabolitos como lípidos, acil-carnitinas, fosfolípidos y etanolaminas, algunos de ellos con funciones procoagulantes y anticoagulantes conocidas²⁵⁶. Para poder confirmar su implicación en el riesgo de trombosis sería necesario validar su presencia en cohortes más amplias y establecer su asociación con otros marcadores clínicos.

De forma similar a la metabolómica, la identificación de múltiples proteínas implicadas en fenómenos procoagulantes y de fibrinólisis gracias a técnicas de proteómica diferencial avanzadas puede aportar valiosa información a la hora de establecer el riesgo de trombosis. El grupo del Hospital La Fe de Valencia con las Dra. Oto y Dra. Medina al frente ha realizado investigaciones preliminares²⁵⁶ estudiando la asociación de 28 proteínas que participan en procesos de coagulación, activación plaquetaria e inflamación y la presencia de trombosis en población general. Estas proteínas identificadas fueron capaces de diferenciar entre pacientes con ETV y controles con una buena capacidad de discriminación.

Estos trabajos sientan un precedente para la incorporación de las nuevas ciencias “ómicas” en los modelos de riesgo para ETV en los pacientes oncológicos y marcarán líneas de investigación futura.

5.8. LA TROMBOSIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: RETOS ACTUALES

Se han producido grandes avances en los últimos años en el campo de la trombosis asociada al cáncer y hay muchos grupos a nivel mundial investigando al respecto. Sin embargo, existen aún varios retos que habrá que afrontar en los próximos años para ganar la batalla a esta condición que tanto afecta a la calidad de vida y al pronóstico de los pacientes. Algunos de estos retos se presentan a continuación:

1. Creemos que el manejo de la trombosis asociada al cáncer debe realizarse por un equipo multidisciplinar. En la evaluación del riesgo hará falta contar con un potente laboratorio que evalúe la genética y diferentes biomarcadores. Será necesario un trabajo en equipo en los centros que incorpore a genetistas y bioinformáticos que analicen los datos y preparen algoritmos junto con clínicos que evalúen al paciente en su conjunto. La profilaxis y prescripción del tratamiento anticoagulante deberá ser llevada a cabo por médicos entrenados en las diferentes opciones terapéuticas, en el ajuste de dosis de los fármacos y en el manejo de las complicaciones. El oncólogo debe conocer cuál es la situación del paciente bajo terapia anticoagulante y procurar que esta condición no retrase la administración del tratamiento oncológico. En este enfoque no debemos olvidar al personal de enfermería que es un primer punto de contacto, identificador de problemas, generador de información y pieza fundamental a la hora de establecer un seguimiento.
2. Consideramos que la profilaxis de eventos trombóticos en el paciente oncológico ha de hacerse de manera personalizada y teniendo en cuenta a priori el riesgo de sangrado. El desarrollo de modelos de riesgo predictores de sangrado sería de gran utilidad para alcanzar este objetivo. Una vez iniciada la tromboprofilaxis, la evaluación de las complicaciones asociadas también debe mantenerse a lo largo del transcurso de la enfermedad, considerar cambios en parámetros analíticos y posibles interacciones medicamentosas entre los diferentes fármacos que hicieran aumentar este riesgo.
3. La información al paciente oncológico acerca del riesgo de trombosis que va a conllevar su neoplasia es esencial a la hora de tomar decisiones conjuntas en la tromboprofilaxis y en el tratamiento del episodio si aparece. Así mismo es

muy importante explicar los posibles riesgos y señales de alarma que conlleva el tratamiento anticoagulante para evitar en la mayor medida complicaciones asociadas o falta de eficacia del mismo por incumplimiento terapéutico. De nuevo el trabajo conjunto con enfermería y médicos de atención primaria que hacen un seguimiento continuo del paciente es una pieza clave para conseguir este objetivo.

4. Por último y no menos importante, hay que considerar el aspecto económico asociado al manejo de la trombosis en el paciente oncológico. El padecer un evento trombótico puede influenciar en gran manera en el coste que supone el manejo del paciente debido que serán necesarios más ingresos hospitalarios, nuevas pruebas diagnósticas, posible retraso del tratamiento antitumoral y una posible oportunidad perdida de mejorar el pronóstico. Si bien todas estas circunstancias suponen un aumento del coste, también es cierto que las diferentes estrategias de profilaxis deben ser evaluadas desde un punto de vista económico. El posible coste asociado a la genómica cuando se introduce en la evaluación del riesgo de trombosis ha sido evaluado en un estudio farmacoeconómico que comparaba el modelo de riesgo TiC en población general frente a la determinación standard por biología molecular de las mutaciones en el factor V Leiden y gen 20210A de la protrombina. En este estudio se demostró que TiC era más coste-efectivo comparado con el método standard a la hora de identificar el riesgo en los pacientes que sufrían un primer episodio de ETV espontáneo²⁵⁷. Si bien este estudio se limita a población general, sentaba las bases de la ventaja coste-efectiva que lleva consigo el incorporar la genómica en la estimación del riesgo de trombosis. En el momento actual se está llevando a cabo un estudio de coste-eficacia del modelo TiC-Onco que creemos ayudará a que los diferentes entornos sanitarios apuesten por el uso de modelos de prevención del riesgo de ETV que incorporan variables genómicas.

5.9. EL PAPEL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Cualquier avance futuro que implique una mejora de los modelos de riesgo de trombosis va a conllevar el análisis y revisión de gran cantidad de datos. Ya hemos visto que las diferentes variables genómicas que se empleen van a estar relacionadas con solo con el riesgo de trombosis del paciente, sino con características moleculares del propio tumor. Estas características a su vez habrán condicionado la selección de ciertos tratamientos antitumorales, probablemente administrados de manera continua y hasta objetivar una progresión de la enfermedad por lo que el riesgo asociado se mantendrá en el tiempo. A todo esto, habrá que añadir el análisis de ciertos biomarcadores con niveles fluctuantes, quizás otros datos generados por las nuevas “ómicas” y la propia evolución de la respuesta tumoral.

El posible patrón de riesgo de trombosis que se establece a partir de toda esta información sólo puede analizarse por medio de herramientas de inteligencia artificial (IA) que identifiquen los diferentes perfiles de riesgo.

Una primera aproximación para utilizar herramientas de IA en la predicción de riesgo trombótico en pacientes oncológicos se presentó en el congreso americano de Hematología en 2020²⁵⁸. Los autores utilizaron un modelo de aprendizaje automático (*machine learning*) basado en la metodología del bosque aleatorio (*random forest*) y que junto con variables clínicas incluyó presencia o ausencia de mutaciones somáticas para oncogenes o genes supresores de tumor con una frecuencia mayor del 1,5%. El complejo modelo que se construyó demostró una capacidad predictiva estimada por el estadístico-c de 0,7 (IC 95% 0,69-0,71).

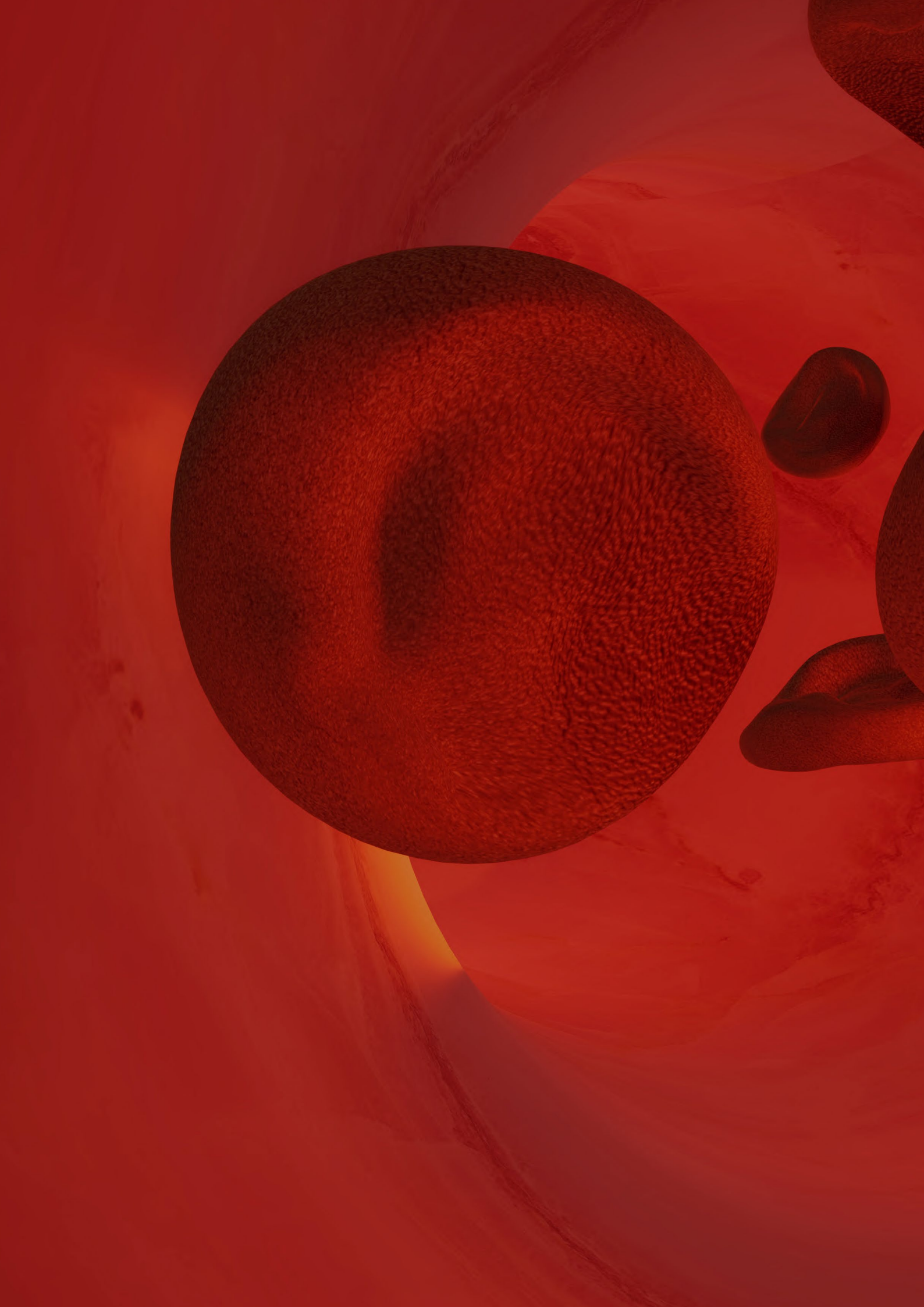
La investigación en este campo continúa y más recientemente un grupo de la Universidad de Pekín ha presentado diferentes modelos predictivos con AUC en torno a 0,7 que se ve claramente mejorada con la adición del D-Dímero²⁵⁹. Estos autores han propuesto un nomograma y una calculadora en la web que acorta la tremenda distancia entre el modelaje de un modelo de riesgo y la aplicabilidad clínica.

El grupo del Dr. Muñoz también ha explorado recientemente este campo mediante la revisión de datos clínicos no estructurados recogidos en historia clínicas de pacientes oncológicos

pertenecientes a varios centros españoles utilizando herramientas de procesamiento de lenguaje natural (NLP) y desarrollando interesantes modelos de riesgo de recurrencia y predicción de sangrado. La muestra de pacientes a la que se puede llegar mediante esta metodología es cuantiosa, siendo en este caso superior a los dos millones de pacientes. El modelo de recurrencia²⁶⁰ que consideró variables como la presencia de episodio previo de EP, de TVP, metástasis, histología de adenocarcinoma, valores de hemoglobina, creatinina, plaquetas, leucocitos, historia familiar de ETV y edad, tuvo una capacidad predictiva medida con el AUC de 0,72.

El modelo predictivo de sangrado mayor en pacientes oncológicos que recibían tratamiento anticoagulante²⁶¹ consideró como variables los niveles de hemoglobina, la presencia de metástasis, la edad de los pacientes, valores de plaquetas, leucocitos y creatinina, y demostró un AUC de 0,7.

La IA se presenta como una herramienta de gran utilidad a la hora de integrar los múltiples datos recogidos en la historia del paciente para evaluación del riesgo de ETV y deberemos tenerla en cuenta en el desarrollo de modelos clínico-genómicos de riesgo. Sin embargo, no deja de ser una herramienta más, que no tendría sentido si no se acompaña del trabajo constante de redes de cooperación e investigación dirigidas por humanos, que recluten, historien y evalúen un gran número de pacientes.



6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1.** El modelo de riesgo clínico-genómico TiC-Onco que evalúa el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos que reciben terapia sistémica en un medio ambulatorio, es el primer modelo que predice de forma significativa la aparición de trombosis a largo plazo (dieciocho meses).
 - 2.** La capacidad predictiva del riesgo de trombosis del modelo TiC-Onco que añade variables genómicas en la evaluación del riesgo, ha sido superior a la del modelo clínico de Khorana a lo largo de todo el seguimiento de dieciocho meses realizado en nuestra cohorte de pacientes. Esta ventaja en la predicción del riesgo del modelo TiC-Onco confirma que la genómica importa a la hora de establecer estrategias de tromboprofilaxis más eficientes y personalizadas en los pacientes oncológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad.
 - 3.** La capacidad predictiva del modelo TiC-Onco disminuyó a lo largo de los dieciocho meses de seguimiento, aunque mantuvo la significación estadística en los diferentes puntos de corte analizados (doce y dieciocho meses).
-

-
4. El modelo de riesgo TiC-Onco no demostró buena capacidad predictiva a la hora de identificar el riesgo de recurrencia de los eventos tromboticos venosos en esta población de pacientes oncológicos.

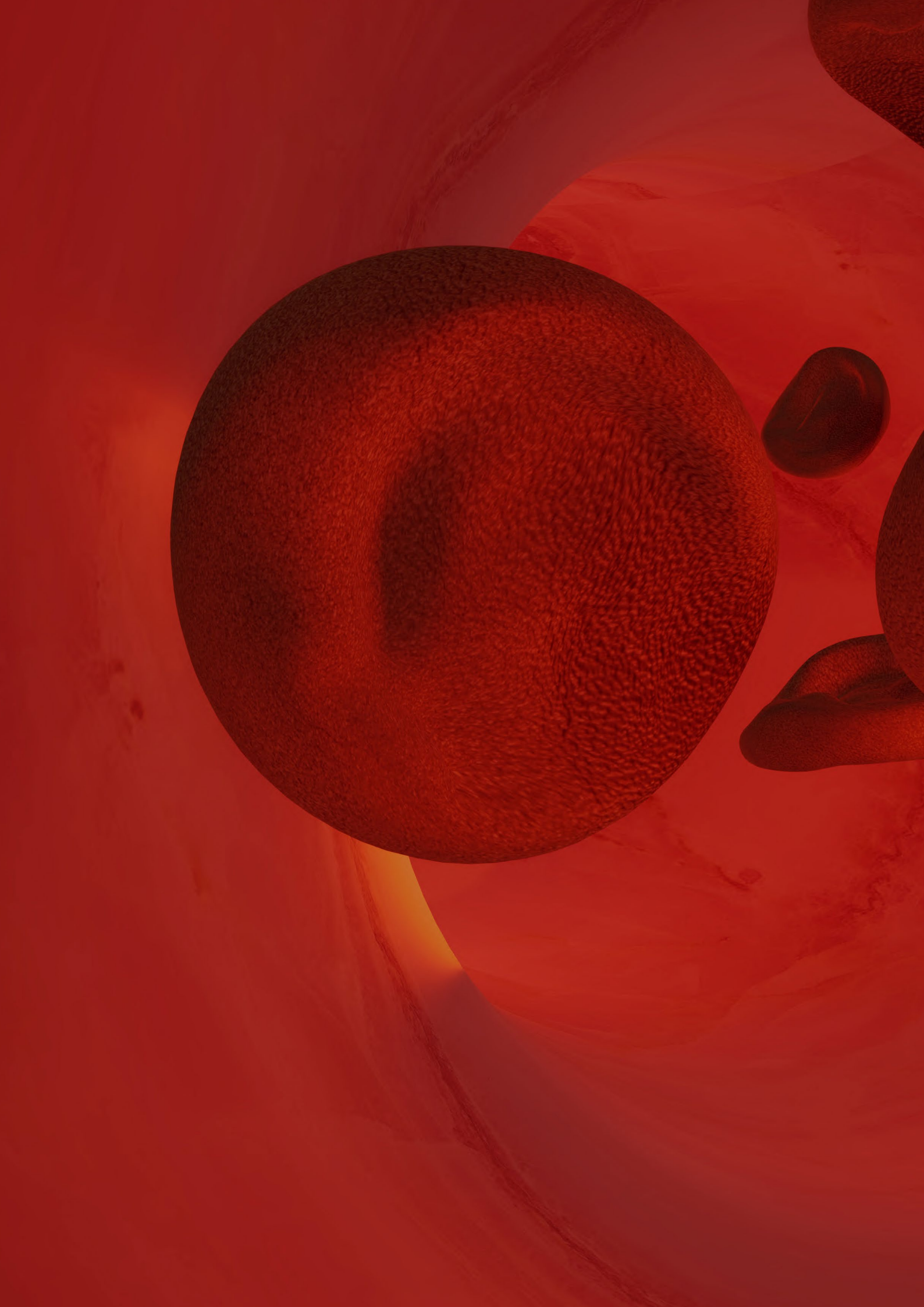
 5. El modelo de riesgo TiC-Onco tampoco demostró una buena capacidad predictiva a la hora de identificar a los pacientes con riesgo de padecer un episodio de trombosis arterial durante el seguimiento de la cohorte. El limitado número de pacientes analizados en ambos grupos podría condicionar estos hallazgos; no obstante, consideramos que sería necesario el desarrollo de modelos de riesgo clínico-genómicos específicos para cada una de estas situaciones.

 6. En el análisis multivariante de supervivencia realizado en nuestra cohorte se evidenció que los pacientes que padecieron un episodio de trombosis durante el seguimiento duplicaron el riesgo de muerte con respecto a los que no lo presentaron.

 7. Los datos de supervivencia analizados en nuestros pacientes oncológicos demostraron que el impacto que conlleva el padecer un episodio de trombosis en el aumento del riesgo de muerte es independiente del tipo de tumor y de la enfermedad. El valor de estos dos datos relacionados con la supervivencia que han sido obtenidos en una cohorte prospectiva es de gran importancia y confirma la necesidad de abordar este problema de salud en los pacientes oncológicos como una prioridad.
-

8.

Se confirma que el empleo de variables genómicas mejora la capacidad de predicción de los modelos de riesgo de trombosis en los pacientes oncológicos, no sólo de forma inicial (en los 6 primeros meses de seguimiento), sino también a largo plazo, y por tanto deben ser incluidas en el desarrollo de modelos predictivos de riesgo futuros.



7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-634. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
2. Young, Pablo, Bravo, Marcelo A, González, María G, Finn, Bárbara C, Quezel, Mariano A, & Bruetman, Julio E. (2014). Armand Trousseau (1801-1867), su historia y los signos de hipocalcemia. *Revista médica de Chile.* 2014;142(10):1334-1337. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014001000017>.
3. Dexter L. The chair and venous thrombosis. *Transactions of the American Clinical Climatological Association.*1973;84:1-15.
4. Bouillaud, J.B. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydrophisies partielles: consideration sur la hydrophisies passive et general. *Arch Gen Med.* 1823; 1:188-204.
5. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In *Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de París.* Vol 3. 2nd ed. París: JB Bailliere; 1865: 659-712.
6. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of associations of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *American Journal of Cancer.*1938;34:566-85.
7. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121.
8. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1404-1413. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.021.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-815. doi:10.1001/archinte.160.6.
10. Agnelli G, Verso M. Thrombosis and cancer: clinical relevance of a dangerous liaison. *Haematologica.* 2005;90(2):154-156.

11. Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(12):2176-2181. doi:10.1161/ATVBAHA.109.190827.
12. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056-1061. doi:10.1038/s41416-018-0027-8
13. Carmona-Bayonas A, Gómez D, Martínez de Castro E, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: First data from the TESEO prospective registry. *Eur J Intern Med.* 2020;78:41-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.031.
14. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-722. doi:10.1001/jama.293.6.715.
15. 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(7):1112-1118. doi:10.1200/JCO.2005.04.2150.
16. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist.* 2013;18(12):1321-1329. doi:10.1634/theoncologist.2013-0226.
17. Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):162-168. doi:10.1111/jth.14630.
18. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4902-4911. doi:10.1200/JCO.2009.22.4584.
19. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-1850. doi:10.1056/NEJM200012213432504.
20. 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(4):458-464. doi:10.1001/archinte.166.4.458.
21. 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(10):3484-3488. doi:10.1182/blood-2002-01-0108.
22. 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(1):13-31. doi:10.1097/MBC.000000000000193.

23. Cohoon KP, Ransom JE, Leibson CL, et al. Direct Medical Costs Attributable to Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Population-Based Longitudinal Study. *Am J Med.* 2016;129(9):1000.e15-1000.e1.0E25. doi:10.1016/j.amjmed.2016.02.030.
24. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275. doi:10.1371/journal.pmed.1001275.
25. Paneesha S, McManus A, Arya R, et al. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):338-343. doi:10.1160/TH09-06-0397.
26. 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(7):947-953. doi:10.1038/sj.bjc.6605883.
27. 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(31):3870-3875. doi:10.1200/JCO.2011.40.1810.
28. Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(2):156-161. doi:10.1016/j.clc.2016.10.007.
29. Chiari R, Ricciuti B, Landi L, et al. ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis From a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-arms Trial (METROS). *Clin Lung Cancer.* 2020;21(1):15-20. doi:10.1016/j.clc.2019.06.012.
30. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Preusser M, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1121-1127. doi:10.1111/jth.14129.
31. Khorana AA. Modeling Complexity: The Case of Cancer-Related Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1713-1715. doi:10.1055/s-0039-1700543.
32. Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. Hypercoagulability, venous thromboembolism, and death in patients with cancer. A Multi-State Model. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):817-826. doi:10.1160/TH15-09-0758.
33. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Garrido M, et al. Multistate Models: Accurate and Dynamic Methods to Improve Predictions of Thrombotic Risk in Patients with Cancer. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1849-1859. doi:10.1055/s-0039-1694012.
34. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839-4847. doi:10.1200/JCO.2009.22.3271

35. Muñoz Martín AJ, Ramírez SP, Morán LO, et al. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl C):C2-C14. doi:10.1093/eurheartj/suaa004.
36. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446-455. doi:10.1160/TH03-03-0152.
37. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4416-4426. doi:10.1200/JCO.2012.42.4358.
38. Qi WX, Lin F, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Risk of venous and arterial thromboembolic events in cancer patients treated with gemcitabine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):338-347. doi:10.1111/bcp.12203.
39. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1404-1412. doi:10.1093/annonc/mdq587.
40. Jang S, Zheng C, Tsai HT, et al. Cardiovascular toxicity after antiangiogenic therapy in persons older than 65 years with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 2016;122(1):124-130. doi:10.1002/cncr.29728.
41. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):431-436. doi:10.1200/JCO.2005.03.0221.
42. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood.* 2006;108(1):403-404. doi:10.1182/blood-2006-01-0154.
43. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1672-1679. doi:10.1093/annonc/mdr592.
44. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2731-2737. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2731.
45. Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, et al. Increased Incidence of Venous Thromboembolism with Cancer Immunotherapy. *Med (N Y).* 2021;2(4):423-434. doi:10.1016/j.medj.2021.02.002.

46. Castaman G. Risk of thrombosis in cancer and the role of supportive care (transfusion, catheters, and growth factors). *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S89-S92. doi:10.1016/S0049-3848(16)30105-0.
47. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2377-2381. doi:10.1001/archinte.168.21.2377.
48. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD003407. Published 2012 Dec 12. doi:10.1002/14651858.CD003407.pub5.
49. Shah MA, Capanu M, Soff G, Asmis T, Kelsen DP. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1702-1709. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03948.x
50. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):935-943. doi:10.1001/archinte.167.9.935.
51. 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(10):2339-2346. doi:10.1002/cncr.23062.
52. Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):321-325. doi:10.1055/s-0039-1688494.
53. Pihusch R, Danzl G, Scholz M, et al. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer.* 2002;94(12):3120-3126. doi:10.1002/cncr.10590.
54. Dentali F, Gianni M, Agnelli G, Ageno W. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(1):70-75. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02823.x.
55. 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(1):114-120. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x.
56. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-4907. doi:10.1182/blood-2007-10-116327.
57. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-4129. doi:10.1200/JCO.2008.21.7752.

58. Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: a prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). *Blood*. 2018;132(7):707-716. doi:10.1182/blood-2018-03-837153.
59. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):223-233. doi:10.1111/jth.12075.
60. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(1):49-60. doi:10.1016/j.beha.2008.12.009.
61. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. Published 2018 Oct 11. doi:10.3390/cancers10100380.
62. Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev*. 2001;15(2):61-67. doi:10.1054/blre.2001.0149.
63. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(10):2870-2875. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2351.
64. Uno K, Homma S, Satoh T, et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(2):290-295. doi:10.1038/sj.bjc.6603552.
65. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Bidot C, Ahn YS. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J Med*. 2004;53(4):210-230. doi:10.2302/kjm.53.210.
66. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis?. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):520-527. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02369.x.
67. 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(7):1363-1370. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x
68. Suzuki-Inoue K, Inoue O, Ozaki Y. Novel platelet activation receptor CLEC-2: from discovery to prospects. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:44-55. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04335.x.
69. Ernst A, Hofmann S, Ahmadi R, et al. Genomic and expression profiling of glioblastoma stem cell-like spheroid cultures identifies novel tumor-relevant genes associated with survival. *Clin Cancer Res*. 2009;15(21):6541-6550. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0695.
70. Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2014;16(12):1645-1651. doi:10.1093/neuonc/nou106.

71. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2017;129(13):1831-1839. doi:10.1182/blood-2016-06-720714.
72. Mege D, Panicot-Dubois L, Ouaisi M, et al. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study. *Int J Cancer*. 2016;138(4):939-948. doi:10.1002/ijc.29837.
73. Lupu-Meiri M, Geras-Raaka E, Lupu R, et al. Knock-down of plasminogen-activator inhibitor-1 enhances expression of E-cadherin and promotes epithelial differentiation of human pancreatic adenocarcinoma cells. *J Cell Physiol*. 2012;227(11):3621-3628. doi:10.1002/jcp.24068.
74. Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(4):1312-1317. doi:10.1158/1078-0432.ccr-03-0198.
75. Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res*. 1975;6(2):127-137. doi:10.1016/0049-3848(75)90018-3.
76. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(12):4533-4537. doi:10.1073/pnas.83.12.4533.
77. Moore KL, Esmon CT, Esmon NL. Tumor necrosis factor leads to the internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine aortic endothelial cells in culture. *Blood*. 1989;73(1):159-165.
78. Johnson A, Phelps DT, Ferro TJ. Tumor necrosis factor-alpha decreases pulmonary artery endothelial nitrovasodilator via protein kinase C. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 1):L318-L325. doi:10.1152/ajplung.1994.267.3.L318.
79. 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(7):2703-2708. doi:10.1182/blood-2008-02-142422.
80. Meier TR, Myers DD Jr, Wroblewski SK, et al. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):343-351. doi:10.1160/TH07-10-0608.
81. Erpenbeck L, Schön MP. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression?. *Oncogene*. 2017;36(18):2483-2490. doi:10.1038/onc.2016.406.

82. Blix K, Jensvoll H, Brækkan SK, Hansen JB. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism--the Tromsø study. *PLoS One*. 2013;8(9):e73447. Published 2013 Sep 4. doi:10.1371/journal.pone.0073447.
83. 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 U S A*. 2012;109(32):13076-13081. doi:10.1073/pnas.1200419109.
84. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 2012;120(6):1157-1164. doi:10.1182/blood-2012-02-412197.
85. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, et al. Tumor-Derived Exosomes Induce the Formation of Neutrophil Extracellular Traps: Implications For The Establishment of Cancer-Associated Thrombosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):6438. Published 2017 Jul 25. doi:10.1038/s41598-017-06893-7.
86. Abdol Razak N, Elaskalani O, Metharom P. Pancreatic Cancer-Induced Neutrophil Extracellular Traps: A Potential Contributor to Cancer-Associated Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):487. Published 2017 Feb 24. doi:10.3390/ijms18030487.
87. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):508-518. doi:10.1111/jth.13951.
88. Swystun LL, Mukherjee S, Liaw PC. Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2313-2321. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04465.x
89. Oklu R, Sheth RA, Wong KHK, Jahromi AH, Albadawi H. Neutrophil extracellular traps are increased in cancer patients but does not associate with venous thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S140-S149. doi:10.21037/cdt.2017.08.01.
90. Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016;35(46):5931-5941. doi:10.1038/onc.2016.104.
91. Rojas A, Delgado-López F, Perez-Castro R, et al. HMGB1 enhances the protumoral activities of M2 macrophages by a RAGE-dependent mechanism. *Tumour Biol*. 2016;37(3):3321-3329. doi:10.1007/s13277-015-3940-y.
92. Yang X, Wang H, Zhang M, Liu J, Lv B, Chen F. HMGB1: a novel protein that induced platelets active and aggregation via Toll-like receptor-4, NF- κ B and cGMP dependent mechanisms [retracted in: *Diagn Pathol*. 2018 Sep 12;13(1):70]. *Diagn Pathol*. 2015;10:134. Published 2015 Aug 6. doi:10.1186/s13000-015-0348-3.

93. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica*. 2008;93(2):273-278. doi:10.3324/haematol.11458.
94. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1136-1144. doi:10.1160/TH09-12-0873.
95. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):769-774. doi:10.1001/archinte.160.6.769.
96. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7. doi:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
97. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972-3978. doi:10.1182/blood-2014-01-549733.
98. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, 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(4):448-454. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920.
99. den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):998-1000. doi:10.1111/jth.12192.
100. Ahn S, Lim KS, Lee YS, Lee JL. Validation of the clinical prediction rule for recurrent venous thromboembolism in cancer patients: the Ottawa score. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2309-2313. doi:10.1007/s00520-013-1792-9.
101. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tissue Factor as a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1078-1085. doi:10.1200/JCO.2016.67.4564.
102. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol*. 2019;94:780-785. <https://doi.org/10.1002/ajh.25494>.
103. Di Nisio M, Lee AY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):880-883. doi:10.1111/jth.12883.

104. Font C, Farrús B, Vidal L, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2101-2106. doi:10.1093/annonc/mdq720.
105. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):121-127. doi:10.1182/asheducation-2017.1.121.
106. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. *Thromb Res*. 2010;126(4):e266-e270. doi:10.1016/j.thromres.2010.07.001.
107. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, et al. Treatment and Long-Term Clinical Outcomes of Incidental Pulmonary Embolism in Patients With Cancer: An International Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1713-1720. doi:10.1200/JCO.18.01977.
108. Rosovsky R, Lee AY. Evidence-based mini-review: should all patients with idiopathic venous thromboembolic events be screened extensively for occult malignancy?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:150-152. doi:10.1182/asheducation-2010.1.150.
109. 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 of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD010837. DOI: 10.1002/14651858.CD010837.pub4.
110. Noble S, Matzdorff A, Maraveyas A, Holm MV, Pisa G. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of cancer-associated thrombosis using conjoint methodology. *Haematologica*. 2015;100(11):1486-1492. doi:10.3324/haematol.2015.127126.
111. Cajfinger F, Debourdeau P, Lamblin A, et al. Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPIQUE, a 409-patient prospective observational study. *Thromb Res*. 2016;144:85-92. doi:10.1016/j.thromres.2016.06.005.
112. Farge D, Cajfinger F, Falvo N, et al. Quality of life in cancer patients undergoing anticoagulant treatment with LMWH for venous thromboembolism: the QUAVITEC study on behalf of the Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). *Oncotarget*. 2018;9(43):26990-26999. Published 2018 Jun 5. doi:10.18632/oncotarget.25454.
113. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-938. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
114. Wang J, Kim YD, Kim CH. Incidence and Risk of Various Types of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(3):592-600. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.045.

115. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133(8):781-789. doi:10.1182/blood-2018-06-860874.
116. Rinde LB, Småbrekke B, Hald EM, et al. Myocardial infarction and future risk of cancer in the general population-the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):193-201. doi:10.1007/s10654-017-0231-5.
117. Grilz E, Marosi C, Königsbrügge O, et al. Association of complete blood count parameters, d-dimer, and soluble P-selectin with risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1335-1344. doi:10.1111/jth.14484.
118. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-186. doi:10.1007/s12094-019-02263-z.
119. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153. doi:10.1056/NEJMoa025313.
120. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):2048]. *JAMA*. 2015;314(7):677-686. doi:10.1001/jama.2015.9243
121. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(6):1214-1219. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.039.
122. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1028-1035. doi:10.1111/jth.12923.
123. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res*. 2017; 157:90-96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004.
124. Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, Martí-Mestre X, Colomé E, Iguaz I. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(5):628-639. doi: 10.1016/j.avsg.2009.08.006.
125. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2797]. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1780-1789. doi:10.1056/NEJMoa054444.

126. Zwicker JI, Trenor CC 3rd, Furie BC, Furie B. Tissue factor-bearing microparticles and thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(4):728-733. doi:10.1161/ATVBAHA.109.200964.
127. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2018;119(8):915-921. doi:10.1038/s41416-018-0269-5.
128. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3607-3612. doi:10.1200/JCO.2013.51.7433.
129. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res.* 2016; 145:51-53. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
130. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015 ;147(2):475-483. doi:10.1378/chest.14-0402.
131. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxabán for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-624. doi:10.1056/NEJMoa1711948.
132. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxabán for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study [published correction appears in *Thromb Res.* 2020 Jul;191:156-159]. *Thromb Res.* 2020; 185:13-19. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.007.
133. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034.
134. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixabán and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-421. doi:10.1111/jth.14662.
135. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixabán for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103.
136. Cunningham MS, Preston RJ, O'Donnell JS. Does antithrombotic therapy improve survival in cancer patients?. *Blood Rev.* 2009;23(3):129-135. doi:10.1016/j.blre.2008.10.002.

137. Collen A, Smorenburg SM, Peters E, et al. Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis in vitro. *Cancer Res.* 2000;60(21):6196-6200.
138. Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2003;1(9):1972-1976. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00341.x
139. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1944-1948. doi:10.1200/JCO.2004.10.002.
140. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1266-1271. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00871.x.
141. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, Lazo-Langner A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1076-1085. doi:10.1111/jth.12595.
142. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006466. Published 2017 Dec 29. doi:10.1002/14651858.CD006466.pub6.
143. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients [published correction appears in *N Engl J Med.* 2007 Jul 12;357(2):203]. *N Engl J Med.* 2007;356(14):1438-1444. doi:10.1056/NEJMcp067264.
144. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med.* 2014;127(1):82-6. e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.015.
145. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1471-1475. doi:10.1001/archinte.167.14.1471(14):1471-5.
146. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994 ;343(8902):886-889. doi :10.1016/s0140-6736(94)90008-6
147. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943-949. doi:10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
148. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1283-1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017.

149. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601-609. doi:10.1056/NEJMoa1108898.
150. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2028-2034. doi:10.1200/JCO.2014.55.1481.
151. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixabán to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711-719. doi:10.1056/NEJMoa1814468.
152. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-728. doi:10.1056/NEJMoa1814630.
153. Becattini C, Verso M, Muñoz A, Agnelli G. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica.* 2020;105(3):838-848. doi:10.3324/haematol.2019.221424.
154. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(12):2141-2151. doi:10.1111/jth.14613.
155. Zwicker JI, Schlechter BL, Stopa JD, et al. Targeting protein disulfide isomerase with the flavonoid isoquercetin to improve hypercoagulability in advanced cancer. *JCI Insight.* 2019;4(4): e125851. Published 2019 Feb 21. doi: 10.1172/jci.insight.125851.
156. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461.
157. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011 ;22 Suppl 6 :vi85-vi92. doi :10.1093/annonc/mdr392.
158. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1181-1201. Published 2021 Oct 15. doi:10.6004/jnccn.2021.0047.
159. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10): e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
160. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest.* 2016 Oct;150(4):988]. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

161. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116(24):5377-5382. doi:10.1182/blood-2010-02-270116.
162. Khorana A.A., Francis C.W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thrombosis Research* 164 (2018) S70-S76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.036>
163. Kearney JC, Rossi S, Glinert K, Henry D. H. Venous Thromboembolism (VTE) and Survival in a Cancer Chemotherapy Outpatient Clinic: A Retrospective Chart Review Validation of a VTE Predictive Model. *Blood*. 2009; 114 (22): 2503. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.2503.2503>
164. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011 ;29(25):3466-3473. doi:10.1200/JCO.2011.35.5669.
165. Mandala M, Clerici M, Corradino I, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1416-1421. doi:10.1093/annonc/mdr524.
166. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protech score. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):291-292. doi:10.1007/s11739-012-0784-y.
167. Lustig DB, Rodriguez R, Wells PS. Implementation and validation of a risk stratification method at The Ottawa Hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136(6):1099-1102. doi: 10.1016/j.thromres.2015.08.002.
168. van Es N, Ventresca M, Di Nisio M, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1940-1951. doi:10.1111/jth.14824.
169. Douce D, Holmes C.E, Cushman M, Maclean C, Ades S, Zakai N.A. Enhancing the Khorana Score: Traditional VTE Risk Factors Are Important in Predicting Long Term VTE Risk in Cancer Patients Initiating Chemotherapy. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 753. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.753.753.
170. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(41):2084-2088. doi:10.1055/s-0033-1349608.
171. Pépin M, Kleinjan A, Hajage D, et al. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2016;14(2):306-315. doi:10.1111/jth.13205.

172. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C, Lippi G. von Willebrand factor and cancer: a renewed interest. *Thromb Res.* 2013 ;131(4):290-292. doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.015.
173. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist.* 2017;22(5):601-608. doi:10.1634/theoncologist.2016-0246.
174. Godinho J, Casa-Nova M, Moreira-Pinto J, et al. ONKOTEV Score as a Predictive Tool for Thromboembolic Events in Pancreatic Cancer-A Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2020;25(2): e284-e290. doi:10.1634/theoncologist.2019-0510.
175. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(6):1277-1287. doi:10.3324/haematol.2018.209114.
176. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017;22(10):1222-1231. doi:10.1634/theoncologist.2016-0414.
177. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, et al. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model. *Oncologist.* 2020;25(7): e1083-e1090. doi:10.1634/theoncologist.2019-0482.
178. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts [published correction appears in *Lancet Haematol.* 2018 Jun 15. *Lancet Haematol.* 2018;5(7): e289-e298. doi:10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
179. Rupa-Matysek J, Lembicz M, Rogowska EK, Gil L, Komarnicki M, Batura-Gabryel H. Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients. *Med Oncol.* 2018;35(5):63. Published 2018 Apr 3. doi:10.1007/s12032-018-1120-9.
180. Alexander M, Ball D, Solomon B, et al. Dynamic Thromboembolic Risk Modelling to Target Appropriate Preventative Strategies for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):50. Published 2019 Jan 8. doi:10.3390/cancers11010050.
181. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):582-587. doi:10.1200/JCO.2014.58.6537.
182. Bezan A, Posch F, Ploner F, et al. Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS One.* 2017;12(4): e0176283. Published 2017 Apr 21. doi: 10.1371/journal.pone.0176283.

183. Norris LA, Ward MP, O'Toole SA, et al. A risk score for prediction of venous thromboembolism in gynecologic cancer: The Thrombogyn score. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(5):848-859. Published 2020 May 28. doi:10.1002/rth2.12342.
184. Antic D, Milic N, Nikolovski S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1014-1019. doi:10.1002/ajh.24466.
185. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494-1501. doi:10.3324/haematol.2017.169060.
186. Ruiz M, Muñoz AJ, Ortega L, Font C et al Comparison of different clinical risk assessment models (RAMS) for thrombosis in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy from the second cohort ONCOTHROMB12-01study. *HemaSphere*, 2021; 5 (S2): 638-639. EHA 2021 Abstract Book. doi: 10.1097/HS9.0000000000000566.
187. Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia.* *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1452-1459. doi:10.1086/316903.
188. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13: 516-530.
189. Miletich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bovill EG. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell.* 1993;72(4):477-480. doi:10.1016/0092-8674(93)90063-v.
190. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet.* 2008;9(5):356-369. doi:10.1038/nrg2344.
191. Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:258-264. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04311.x.
192. Morange PE, Suchon P, Trégouët DA. Genetics of Venous Thrombosis: update in 2015. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):910-919. doi:10.1160/TH15-05-0410.
193. Soria JM, López S. Genética de la trombosis en el cáncer [The genetics of thrombosis in cancer]. *Med Clin (Barc).* 2015;144 Suppl 1:26-30. doi:10.1016/S0025-7753(15)30015-4.
194. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients - results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):17-22. doi:10.1111/jth.12778.
195. Bezemer ID, Rosendaal FR. Predictive genetic variants for venous thrombosis: what's new? *Semin Hematol.* 2007;44(2):85-92. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.01.007

196. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood*. 2012;120(3):656-663. doi:10.1182/blood-2011-12-397752.
197. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342(8886-8887):1503-1506. doi:10.1016/s0140-6736(05)80081-9.
198. Souto JC, Soria JM. Predicting individual risk of venous thrombosis. *Blood*. 2012;120(3):500-501. doi:10.1182/blood-2012-06-433243.
199. Soria JM, Morange PE, Vila J, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5): e001060. Published 2014 Oct 23. doi:10.1161/JAHA.114.001060.
200. Soria JM, Almasy L, Souto JC, et al. A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):567-574. doi:10.1086/339259.
201. Tirado I, Soria JM, Mateo J, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004;91(5):899-904. doi:10.1160/TH03-10-0620.
202. Santamaría A, Martínez-Rubio A, Mateo J, Tirado I, Soria JM, Fontcuberta J. Homozygosity of the T allele of the 46 C-->T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for acute coronary artery disease in the Spanish population. *Haematologica*. 2004;89(7):878-879.
203. Roldan V, Gonzalez-Conejero R, Marin F, Pineda J, Vicente V, Corral J. Five prothrombotic polymorphisms and the prevalence of premature myocardial infarction. *Haematologica*. 2005; 90:421-423.
204. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood*. 1998;91(4):1135-1139.
205. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood*. 1998 ;91(4):1140-1144.
206. Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, Weisel JW, Lane DA, Grant PJ. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000;96(3):988-995.
207. Franco RF, Reitsma PH, Lourenco D, Maffei FH, Morelli V, Tavella MH, Araujo AG, Piccinato CE, Zago MA. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;81(5):676-679.
208. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ (1999). Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood*. 199;93(3):906-908.

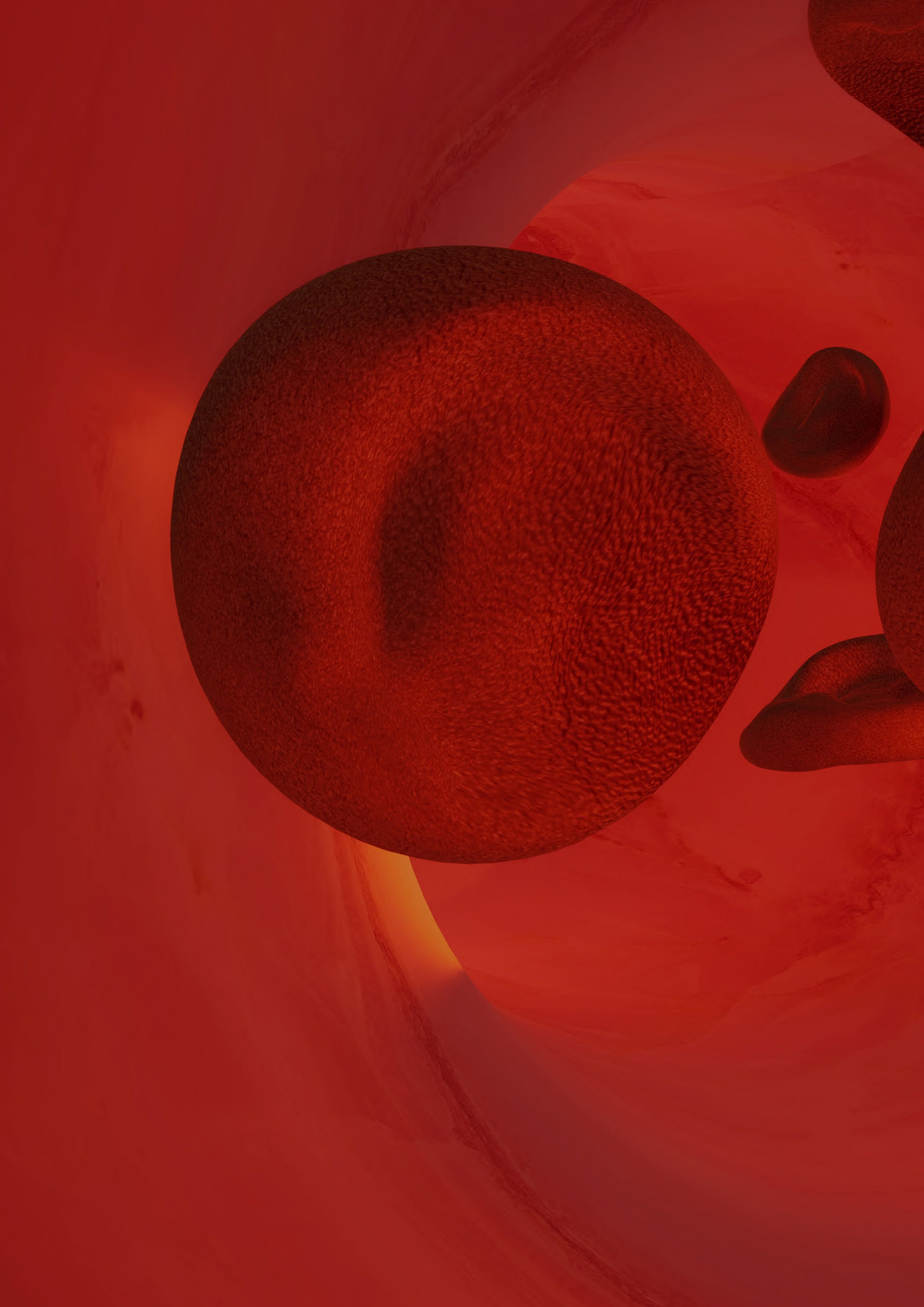
209. Kohler HP, Ariëns RA, Whitaker P, Grant PJ. A common coding polymorphism in the FXIII A-subunit gene (FXIIIVal34Leu) affects cross-linking activity. *Thromb Haemost.* 1998;80(4):704.
210. Corral J, Hernandez-Espinosa D, Soria JM, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 2007;109(10):4258-4263. doi:10.1182/blood-2006-08-040774.
211. Mushunje A, Zhou A, Carrell RW, Huntington JA. Heparin-induced substrate behavior of antithrombin Cambridge II. *Blood.* 2003;102(12):4028-4034. doi:10.1182/blood-2003-05-1560.
212. Corral J, González-Conejero R, Soria JM, et al. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood.* 2006;108(1):177-183. doi:10.1182/blood-2005-08-3249.
213. Tirado I, Mateo J, Soria JM, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):468-474. doi:10.1160/TH04-04-0251.
214. Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost.* 2005;3(1):183-185. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.01071.x.
215. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998;79(4):706-708.
216. Brown K, Luddington R, Williamson D, Baker P, Baglin T. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol.* 1997;98(4):907-909. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.3093130.x
217. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;78(3):990-992.
218. Trégouët DA, Heath S, Saut N, et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood.* 2009;113(21):5298-5303. doi:10.1182/blood-2008-11-190389.
219. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2009 Jun 30;119(25): e606. Hong, Yuling [added]]. *Circulation.* 2009;119(17):2408-2416. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278.
220. Gran OV, Smith EN, Brækkan SK, et al. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *Haematologica.* 2016;101(9):1046-1053. doi:10.3324/haematol.2016.147405.

221. Brand JS, Hedayati E, Humphreys K, et al. Chemotherapy, Genetic Susceptibility, and Risk of Venous Thromboembolism in Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22(21):5249-5255. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1110.
222. Paulsen B, Skille H, Smith EN, et al. Fibrinogen gamma gene rs2066865 and risk of cancer-related venous thromboembolism. *Haematologica.* 2020;105(7):1963-1968. doi:10.3324/haematol.2019.224279
223. Skille H, Paulsen B, Hveem K, et al. Combined effects of five prothrombotic genotypes and cancer on the risk of a first venous thromboembolic event. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2861-2869. <https://doi.org/10.1111/jth.15011>.
224. Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):2974-2983. doi:10.1111/jth.15503.
225. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
226. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology.* 2005;16(1):73-81. doi: 10.1097/01.ede.0000147512.81966.ba
227. Hanley JA, Hajian-Tilaki KO. Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update. *Acad Radiol.* 1997;4(1):49-58. doi:10.1016/s1076-6332(97)80161-4.
228. Attia J. Moving beyond sensitivity and specificity: using likelihood ratios to help interpret diagnostic tests. *Aust Prescr* 2003;26:111-13.<https://doi.org/10.18773/austpres-cr.2003.082>
229. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-1457. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
230. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(8):808-820. doi:10.1055/s-0036-1592333.
231. Di Nisio M, van Es N, Rotunno L, et al. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):125-133. doi:10.1007/s11239-019-01845-6.
232. Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv.* 2022;6(1):307-320. doi:10.1182/bloodadvances.2021005590.

- 233.** Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, et al. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma. *Cancer Med.* 2021 ;10(21) :7585-7592. doi :10.1002/cam4.4280.
- 234.** Zakai NA, McClure LA, Judd SE, et al. Racial and regional differences in venous thromboembolism in the United States in 3 cohorts. *Circulation.* 2014;129(14):1502-1509. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006472.
- 235.** Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors [published correction appears in *Cardiovasc Res.* 2019 Apr 15;115(5):868]. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):854-868. doi:10.1093/cvr/cvz026.
- 236.** Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):998-1003. doi:10.1111/jth.12910.
- 237.** Ortega Morán L, García Alfonso P, Aguilar Caballero I, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with colorectal cancer according to oncogenic status. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(11):2026-2031. doi:10.1007/s12094-020-02339-1.
- 238.** Reitter EM, Ay C, Kaider A, et al. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(1):253-260. doi:10.1111/cei.12308.
- 239.** Ancrile B, Lim KH, Counter CM. Oncogenic Ras-induced secretion of IL6 is required for tumorigenesis. *Genes Dev.* 2007;21(14):1714-1719. doi:10.1101/gad.1549407.
- 240.** Unruh D, Mirkov S, Wray B, et al. Methylation-dependent Tissue Factor Suppression Contributes to the Reduced Malignancy of IDH1-mutant Gliomas. *Clin Cancer Res.* 2019;25(2):747-759. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1222.
- 241.** PMir Seyed Nazari P, Riedl J, Pabinger I, Ay C. The role of podoplanin in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S34-S39. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.020.
- 242.** Al-Samkari H, Leiva O, Dagogo-Jack I, et al. Impact of ALK Rearrangement on Venous and Arterial Thrombotic Risk in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(9):1497-1506. doi:10.1016/j.jtho.2020.04.033.
- 243.** Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica.* 2005;90(5):713-715.
- 244.** Oto J, Navarro S, Larsen AC, et al. MicroRNAs and Neutrophil Activation Markers Predict Venous Thrombosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Distal Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):840. Published 2020 Jan 28. doi:10.3390/ijms21030840.

- 245.** Castellón Rubio VE, Segura PP, Muñoz A, Farré AL, Ruiz LC, Lorente JA. High plasma levels of soluble P-Selectin and Factor VIII predict venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: The Thrombo-Nsclc risk score. *Thromb Res.* 2020;196:349-354. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.021.
- 246.** Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-918. doi:10.1182/blood-2018-11-882993.
- 247.** Reitter EM, Ay C, Kaider A, et al. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(1):253-260. doi:10.1111/cei.12308.
- 248.** Brand JS, Hedayati E, Bhoo-Pathy N, et al. Time-dependent risk and predictors of venous thromboembolism in breast cancer patients: A population-based cohort study. *Cancer.* 2017;123(3):468-475. doi:10.1002/cncr.30364.
- 249.** Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1348-1356. doi:10.1111/jth.14774.
- 250.** Muñoz-Langa J, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, et al. Rationale, design and methodology of TESEO study: a registry of thrombosis and neoplasia of SEOM (Spanish Society of Medical Oncology). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(4):799-811. doi:10.1007/s12094-020-02472-x.
- 251.** de Gonzalo-Calvo D, Iglesias-Gutiérrez E, Llorente-Cortés V. Epigenetic Biomarkers and Cardiovascular Disease: Circulating MicroRNAs. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(9):763-769. doi:10.1016/j.rec.2017.05.013.
- 252.** Rodriguez-Rius A, Lopez S, Martinez-Perez A, Souto JC, Soria JM. Identification of a Plasma MicroRNA Profile Associated With Venous Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1392-1399. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314092.
- 253.** J. Oto, A. Fernández-Pardo, E. Plana, et al., A validated profile of 6 miRNAs as predictor of early incidental post-surgical pulmonary embolism in glioma patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019; 3 Suppl 1: 1-891. <https://doi.org/10.1002/rth2.12229>.
- 254.** J. Oto, A. Fernández-Pardo, E. Plana, et al., Role of microRNAs in venous thromboembolic disease of patients with lung cancer. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019; 3 Suppl 1: 1-891. <https://doi.org/10.1002/rth2.12229>.
- 255.** Sussman T, Abazeed M, McCrae K, Khorana AA. RNA Sequencing Approaches to Identify Novel Biomarkers for Venous Thromboembolism (VTE) in Lung Cancer. *Blood.* 2017; 130 Suppl 1: 554. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.554.554.

256. Navarro Rosales S., Fernández-Pardo Á., Martos L., Oto J., Plana E., Solmoirago M. J., España F., Medina P., Navarro S. Proteómica y metabolómica en la identificación de nuevos biomarcadores del riesgo trombótico: más allá del genoma. *Haematologica*. 2018 ; 103 Suppl 2:1-375. <https://doi.org/10.3324/%25x>
257. Rubio-Terrés C, Soria JM, Morange PE, et al. Economic analysis of thrombo inCode, a clinical-genetic function for assessing the risk of venous thromboembolism. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(2):233-242. doi:10.1007/s40258-015-0153-x.
258. Mantha S, Dunbar A, Bolton K et al. Machine Learning for Prediction of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Blood*. 2020; 136 Suppl 1: 37. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-138579>.
259. Jin S, Qin D, Liang BS, et al. Machine learning predicts cancer-associated deep vein thrombosis using clinically available variables. *Int J Med Inform*. 2022; 161:104733. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2022.104733.
260. Muñoz AJ, Huerga Domínguez S, Souto JC et al. Predicting recurrence of venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients using real-world data and machine learning. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 40: Suppl 16: abstr e18742. 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18742.
261. Muñoz AJ, Palacios ML, Souto JC et al. Predicting major bleeding events in anticoagulated cancer patients with venous thromboembolism using real-world data and machine learning. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 40: Suppl 16: abstr e18744. 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18744.



8. ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta de enmienda del promotor referida al estudio:

Código ONCOTHROMB12-01

TÍTULO: "Predictores genómicos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario"

Protocolo versión 1.0 30 Noviembre 2012. **Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado** versión 1.0 30 Noviembre 2012.

Promotor: Grupo de Trabajo Trombosis y Cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC actuando como comité evaluador, acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal que se relaciona a continuación:

Dr. Andrés Jesús Muñoz Martín / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 08 de febrero de 2013

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero



**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**
Comunidad de Madrid



Código ONCOTHROMB12-01

TÍTULO: "Predictores genómicos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario"

Protocolo versión 1.0 30 Noviembre 2012. **Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado** versión 1.0 30 Noviembre 2012.

Promotor: Grupo de Trabajo Trombosis y Cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

D. FERNANDO DÍAZ OTERO, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **04 de febrero de 2013, acta 02/2013** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

D. MANUEL SÁNCHEZ LUNA (Pediatría –Presidente)
 D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Vicepresidente)
 D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)
 Dª MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
 Dª MARÍA ANTONIA BELTRÁN LÓPEZ (Enfermería)
 D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
 Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica)
 D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
 D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
 Dª LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
 Dª CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
 Dª MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
 Dª ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
 D. LUIS PUENTE MAESTU (Neumología)
 Dª MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
 D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Madrid, a 08 de febrero de 2013

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero
 Secretario CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón

ANEXO 2. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO ONCOTHROMB: PREDICTORES GENÓMICOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN UN MEDIO EXTRAHOSPITALARIO

Este formulario forma parte del proceso del consentimiento informado. Usted no tiene por qué tomar parte en este estudio si no lo desea, y su atención médica no va a depender del hecho de que tome parte en él o no. Este estudio podría no ayudarle directamente a usted, pero esperamos que nos permitan ampliar nuestros conocimientos para poder ayudar a otras pacientes en el futuro. La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) a través del Grupo de Trabajo de Cáncer y Trombosis junto con la Unitat d'Hemostàsia i Trombosi del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) está realizando un estudio para conocer cómo afectan los genes al riesgo de padecer trombosis en los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia.

INFORMACIÓN GENERAL

La enfermedad tromboembólica (trombosis venosa, infarto de miocardio, embolia cerebral) provoca problemas de salud muy serios a muchas personas. Sabemos que el riesgo de padecerla se relaciona con factores como el cáncer, la quimioterapia, la cirugía, la dieta, el ejercicio, el tabaco entre otros y también la constitución genética. El propósito principal de este estudio es detectar los factores genéticos que influyen sobre el riesgo de trombosis. Esto nos ayudará en el futuro a conocer qué personas son susceptibles y a desarrollar medidas preventivas adecuadas. Usted pertenece a un grupo de personas (pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento con quimioterapia) con alto riesgo de padecer una complicación trombótica, por este motivo le pedimos su colaboración.

DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA

Los glóbulos blancos de una muestra de su sangre serán analizados para estudiar los genes implicados en el desarrollo de trombosis. A continuación se relacionarán las diferentes variantes genéticas con el riesgo de desarrollar un episodio de trombosis.

Si usted decide participar, le extraeremos una muestra de sangre de una vena del brazo, de forma similar a la que se realiza en una extracción rutinaria de sangre para un ciclo de quimioterapia. De esta muestra de sangre obtendremos ADN para realizar los análisis. Es posible que, transcurridos unos meses, le citemos de nuevo para realizar una segunda extracción de sangre y un seguimiento de su estado de salud.

BENEFICIOS POTENCIALES, INDIVIDUALES Y COLECTIVOS

Como ocurre habitualmente en la investigación clínica, pueden no existir beneficios potenciales para usted por su participación en este estudio. Sin embargo, un mayor conocimiento de los factores individuales que condicionan el riesgo de padecer una trombosis sería crucial para el tratamiento de futuros pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. El objetivo final de nuestro estudio es mejorar la salud pública.

POSIBLES RIESGO PERSONALES

Este estudio no tiene prácticamente ningún riesgo físico para usted, excepto las mínimas molestias derivadas del pinchazo venoso para la extracción de sangre (breve y leve dolor, hematoma superficial y muy excepcionalmente infección cutánea). Tomaremos todas las precauciones para evitar la infección. La posibilidad que alguien ajeno a los investigadores hiciera un mal uso de sus resultados o datos personales es muy pequeña. Sin embargo, para proteger su información, ni su nombre ni su dirección se guardarán junto a las muestras. En resumen, el único riesgo médico es el riesgo asociado a la propia toma de una muestra de sangre.

VOLUNTARIEDAD DE LA PARTICIPACIÓN Y POSIBILIDAD DE RETIRADA

Usted es libre de participar o no en el estudio. Si usted rehúsa participar, mantiene completamente sus derechos asistenciales médicos y no sufrirá ningún tipo de reproche o castigo. Aunque decida participar en el estudio, usted podrá retirarse en cualquier momento y sus muestras de sangre serán destruidas y la información clínica eliminada de nuestras bases de datos. Usted puede elegir que las muestras sobrantes no sean usadas en futuras investigaciones y aún así seguir formando parte del presente estudio. Puede usted solicitar una copia de esta declaración de consentimiento para sus archivos.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Si usted decide participar sólo tendrá que otorgar su consentimiento.

MANEJO DE LAS MUJESTRAS

Las muestras estarán identificadas con un código de números y letras. Al finalizar el estudio, nos gustaría mantener las muestras biológicas sobrantes para investigaciones futuras, a menos que usted nos indique lo contrario. Las muestras se mantendrán congeladas bajo el control de la Unitat d'Hemostàsia i Trombosi del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el Grupo de trabajo Cáncer y Trombosis de SEOM. En todo caso, siempre un Comité Ético similar al que ha revisado este proyecto y protege sus derechos, revisará y aprobará cualquier proyecto científico futuro que se realice con su muestra.

INTERESES COMERCIALES Y PATENTES DERIVADOS DEL ESTUDIO

Este estudio no conlleva ningún interés comercial, todos los intereses son puramente científicos. A veces, este tipo de investigación puede resultar en hallazgos que tengan valor comercial, en cuyo caso se podrían derivar patentes o licencias de explotación. Si esto ocurriera, los beneficios pueden revertir en los investigadores o en las organizaciones responsables del estudio, pero usted no recibiría ningún ingreso.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información relativa a su persona (datos clínicos y resultados de los análisis) será estrictamente confidencial. Una vez obtengamos las muestras de sangre, les asignaremos un código numérico. Mantendremos los ficheros que relacionen su código con su nombre bajo medidas de seguridad y privacidad. Ni su nombre ni ningún dato que pueda señalarle aparecerán nunca en ninguna presentación o publicación de los resultados del estudio. La información que recogemos será compartida por otros investigadores y doctores, pero siempre manteniendo la más estricta confidencialidad. Toda la información originada y el tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto,

en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose a: Dr. José Manuel Soria Fernández y/o Dr. Andrés J. Muñoz Martín.

¿A quien debo llamar si tengo preguntas o problemas relacionados con el estudio?

Para preguntas sobre el desarrollo del estudio, contactar con Dr. Andrés J. Muñoz Martín y Dr. José Manuel Soria Fernández, responsables del estudio a los teléfonos 91 5868115 y 93 2919290 de 9 a 12 h respectivamente.

Si usted tiene preocupaciones sobre sus derechos en el estudio contactar con Dr. Juan Carlos Souto de la Unitat d'Hemostàsia i Trombosi del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, al teléfono 93 2919193.

CONSENTIMIENTO Y FIRMAS

Acepto participar en el estudio ONCOTHROMB y proporcionar una muestra de mi sangre. He tenido la oportunidad de realizar preguntas y obtener explicaciones satisfactorias relativas al estudio. Comprendo que los resultados individuales de mis análisis no me serán entregados. Se me ha ofrecido una copia de este documento de consentimiento.

He leído la parte relativa al almacenamiento de mis muestras para investigaciones futuras más allá del presente estudio. Mi elección al respecto es:

- Rechazo que mis muestras se almacenen o usen para ningún tipo de investigación distinta a la actual.....
- Acepto que mis muestras se almacenen y se codifiquen para investigaciones médicas futuras.....

Nombre del Investigador.....

Fecha.....

Firma.....

Nombre del participante.....

Nombre del tutor o representante legal (en caso incapacitados)

.....

Fecha.....

Firma.....

Testigo:

He observado el proceso de consentimiento. El participante ha leído el documento, ha tenido oportunidad de realizar preguntas, ha aceptado y comprendido las respuestas y ha firmado su inclusión en el estudio.

Nombre del testigo.....

Fecha.....

Firma.....

