

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown and a cross. The seal is surrounded by Latin text: "CAROLINA ACADEMIA COACTIVA MATENSIS INTER CETERAS ORBIS CONSPICUA".

**RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

**JUNIOR JOSUE MORALES SANTOS**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

**Julio 2021**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.330.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Junior Josue Morales Santos

Registro Académico No.: 201790038

No. de Pasaporte: F536993


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.**


Que fue asesorado por: Dra. Claudia Cáceres.

Y revisado por: Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Julio 2021**

Guatemala, 24 de junio de 2021.

  
JULIO 13, 2021  
Dr. Rigoberto Velásquez Páez, MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr

Guatemala, 18 de noviembre de 2020

Doctora  
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Hospital General San Juan de Dios  
Presente

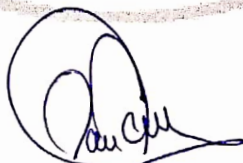
Respetable Dra. Cifuentes:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan el doctor **JUNIOR JOSUE MORALES SANTOS**, Carné No. 201790038 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula: "**RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA**".

Luego de la asesoría, hago constar que el doctor **Morales Santos** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Claudia L. Cáceres M.  
Oncología  
Coleg. 16645

Dra. Claudia Cáceres  
MSc. Oncología Clínica y Medicina Interna  
Asesor de Tesis

Guatemala 13 de enero 2021

Doctora Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Hospital General San Juan de Dios  
Presente.

Respetable Dra. Cifuentes:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el doctor **JUNIOR JOSUÉ MORALES SANTOS**, carné No. 201790038, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **Morales Santos**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

  
Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou, MSc  
Revisor de Tesis

Dr. Luis Carlos Barrios L.  
Médico y Cirujano  
Colegiado No. 3693

Doctora

Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital General San Juan de Dios

Doctora Cifuentes Alvarado:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

## JUNIOR JOSUE MORALES SANTOS

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, registro académico 201790038. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

**“RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS VENOSOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Responsable

Unidad de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo  
LARC/karin -

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Página

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Cáncer de mama .....	13
2.2 Enfermedad tromboembólica venosa .....	17
III. OBJETIVO.....	20
IV MATERIAL Y METODOS .....	21
4.1 Tipo de estudio.....	21
4.2 Población y muestra.....	21
4.3 Criterios de selección .....	21
4.4 Variables estudiadas .....	22
4.5 Operacionalización de variables.....	22
4.6 Instrumento utilizado para la recolección de la información .....	25
4.7 Procedimiento para la recolección de la información .....	25
4.8 Procedimiento de análisis de la información .....	26
4.9 Aspectos éticos de la investigación .....	26
V.    RESULTADOS .....	27
VI.    DISCUSIÓN Y ANALISIS.....	30
6.1 Conclusiones .....	32
6.2 Recomendaciones.....	33
VII.    REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34
VIII.    ANEXOS.....	37

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1 .....	27
Características generales de pacientes con cáncer de mama.	
Tabla 2 .....	29
Respuestas a la escala de Khorana aplicada.	
Tabla 3 .....	29
Caracterización según la escala de riesgo Khorana y resultados.	

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
Gráfico 1.....	28
Distribución por grupos etarios.	
Gráfico 2 .....	28
Tiempo de diagnóstico de la enfermedad.	



## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente diagnosticada en las mujeres y la segunda causa de muerte en este grupo poblacional a nivel mundial, siendo la enfermedad tromboembólica venosa la segunda causa de muerte en mujeres con esta neoplasia. **Objetivo:** Identificar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General San Juan De Dios. **Método:** Estudio descriptivo transversal. Se seleccionó en forma aleatoria simple 183 pacientes y se estimó el riesgo mediante el índice de Khorana. **Resultados:** La edad promedio fue 51.1 años, el 72.1% se encontraba entre los 40 y 70 años, el peso promedio 120.5 libras, talla 1.7 metros, índice de masa corporal 19.9 kg/mt<sup>2</sup>, 17.5% con hipertensión arterial, el promedio de plaquetas fue 299,900.9/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 12.8 g/dl, leucocitos 8,145/mm<sup>3</sup>, el tiempo promedio de evolución desde el diagnóstico de cáncer fue 2.3 años, el 59.0% en estadio clínico III. Según la escala Khorana 16.9% se encontraba en riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa, ninguno de ellos usaba medidas de tromboprofilaxis. **Conclusiones:** La enfermedad tromboembólica venosa es causa de muerte en pacientes con cáncer de mama, por lo que es importante identificar el riesgo en este grupo de pacientes para tomar las medidas preventivas correspondientes.

**Palabras Clave:** Cáncer de mama, tromboembolia venosa, anticoagulantes.

## I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas sólidas están asociadas a un estado hipercoagulable como resultado de varios mecanismos fisiopatológicos como la liberación de citosinas mediadoras de la inflamación, la activación del sistema de coagulación, una disminución del nivel de los anticoagulantes naturales y una disminución de la fibrinólisis (1).

Los pacientes con cáncer tienen entre cuatro y seis veces mayor riesgo de trombosis comparados con individuos sin cáncer (2,4). La frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes neoplásicos se ha estimado entre un 1 y un 8% y en cáncer de alto riesgo puede llegar hasta el 20% (5).

La enfermedad tromboembólica venosa que incluye la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar es la segunda causa de muerte en individuos con cáncer ambulatorios y hospitalizados, lo que representa cerca del 10% al 20% de las defunciones en estos pacientes (2,3,6).

Dentro de las neoplasias más frecuentes asociadas se encuentra el cáncer de mama, el cual es un problema de salud pública por su alta frecuencia y su mortalidad, constituyéndose como una de las neoplasias sólidas malignas más importantes (7,8); actualmente continúa siendo la principal neoplasia diagnosticada en la mujer con un alto índice de mortalidad (8,9).

Por lo antes mencionado se elaboró un instrumento de estimación del riesgo de tromboembolismo venoso identificando cinco parámetros clínicos y de laboratorio que independientemente predicen el riesgo de sufrir un episodio de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer; este se estableció mediante la elaboración de la puntuación de Khorana (10).

Se recomienda la aplicación del índice de Khorana porque permite identificar a los pacientes ambulatorios con neoplasia sólida que tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa y que se pueden beneficiar de medidas más exhaustivas de tromboprofilaxis para evitar complicaciones (11).

Mediante la aplicación de dicho índice se permite establecer como sugerencia que aquellos pacientes con bajo riesgo de enfermedad tromboembólica venosa no se benefician del uso de tromboprofilaxis; en pacientes con riesgo intermedio queda a criterio del médico tratante el uso de la misma y en los pacientes con riesgo alto se recomienda invariablemente el inicio de tromboprofilaxis farmacológica lo antes posible para evitar las complicaciones antes

descritas (6,12) y al evitarlas reducir el riesgo de mortalidad y mejorar la calidad y esperanza de vida en dicha población.

En el Hospital General San Juan de Dios no se tiene dentro del protocolo diagnóstico y de manejo de los pacientes con cáncer de mama el establecimiento del grado de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa a través del índice de Khorana, lo cual limita realizar conductas preventivas de tromboprofilaxis y evitar sus complicaciones.

El objetivo de esta investigación fue identificar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con cáncer de mama del Hospital General San Juan De Dios. Se seleccionó de forma aleatoria simple 183 expedientes de pacientes con cáncer de mama, a los cuales se les aplicó la escala predictiva de Khorana. Dentro de los resultados se encontró que el 16.9% presentaban riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa y ningún paciente usaba medidas farmacológicas de tromboprofilaxis.

Estos resultados sirven para identificar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General San Juan de Dios, lo que es importante ya que el retraso en la identificación del riesgo y del inicio de dichas medidas conduce a mayor riesgo de complicaciones y muerte en este grupo de pacientes.

## II. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente diagnosticada en las mujeres y la segunda causa de muerte en este grupo de población en todo el mundo. Constituyéndose en un problema de salud pública tanto por su frecuencia como por su alta mortalidad; significando un tercio de muertes de los nuevos casos y la mayor tasa de mortalidad de todos los tipos de cáncer diagnosticados en el año 2012 a nivel mundial (13,14). Siendo así una de las neoplasias sólidas malignas más importantes de nuestro tiempo (7).

Guatemala no es la excepción, según un estudio realizado por el Dr. Eduardo Garzoussi aun en proceso de publicación, nos revela que el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente diagnosticada en el país, con 1709 casos nuevos entre los años 2013 a 2015 lo que representa el 23% de las neoplasias diagnosticadas en mujeres durante ese tiempo, solo superado por el cáncer de cuello uterino con 2,364 casos.

Entre los tipos de cánceres diagnosticados en las diferentes poblaciones nacionales encontramos que el cáncer de mama supera a todos los tipos de cánceres en número de diagnósticos en los diferentes municipios nacionales en ese mismo periodo de tiempo; lo que se ve reflejado en la incidencia de asistencia por esta patología al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), donde en el año 2003 se documentaban 257 casos y en los años siguientes su número aumenta a 466 casos documentados para el año 2012.

Así mismo el Instituto Nacional de Estadística informó que entre 2013-2015 el cáncer de mama representó la cuarta causa de muerte en la población general entre las causas neoplásicas, superada solo por cáncer de cérvix, próstata y neoplasias hematológicas; siendo las mujeres las de mayor mortalidad entre los de origen mamario.

Al indagar en las diferentes fuentes de información mundial como GLOBOCAN Guatemala, GLOBOCAN mundial, Hispanos USA y registros nacionales se muestra como el cáncer de mama sigue siendo la segunda causa en incidencia de neoplasia en mujeres a nivel mundial y la cuarta causa de muerte de origen neoplásico en el mundo (5).

Esta neoplasia continúa siendo una de las principales neoplasias diagnosticada en la mujer, diagnosticándose 1.2 millones de casos por año y causando 500,000 muertes por año (7,15). La mortalidad asociada al cáncer de mama ha disminuido en 20-30% a partir de los años ochenta, tanto por incremento en la detección de las neoplasias mamarias en estadio

temprano como por el uso creciente de la mastografía y el establecimiento de sistemas de detección estandarizado (16); de ahí su importancia como una neoplasia maligna de alto impacto con complicaciones fatales como ser la enfermedad tromboembólica venosa de no manejarse adecuadamente (15,17). Todo lo anterior lo convierte en un problema de salud pública y hace necesaria ampliar la investigación en el mismo.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial en la que los factores genéticos y ambientales contribuyen a su aparición, así como factores nutricionales, actividad física, la historia y duración de la lactancia materna, la obesidad en la postmenopausia, el fumar, consumo de alcohol, exposición a radiación ionizante, son factores importantes en la predisposición para su desarrollo (16).

Por lo cual cada día se estudian y desarrollan métodos diagnósticos tempranos y específicos, así como formas de tratamiento eficaces y rápidas con el menor número de efectos adversos y así disminuir el riesgo de complicaciones del mismo (7,13).

Todo lo anterior ha llevado a dejar en segundo plano las complicaciones médicas secundarias presentadas a corto y largo plazo que son propias de esta patología y sus graves consecuencias, así como su diagnóstico temprano y apropiado y lo más importante su prevención.

Una de las más importantes complicaciones es el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa. La asociación entre cáncer y trombosis fue establecida desde 1865 por el francés Armand Trousseau, por lo cual a la combinación de ambas se le conoce como síndrome de Trousseau (17).

Ciertos tipos de cáncer están asociados a un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa entre ellos el de mama, pancreático, gástrico, colon, cerebro, riñón, ovario, próstata, hematológico y de pulmón; y el cáncer metastásico tiene un mayor riesgo que los tumores primarios (1,15).

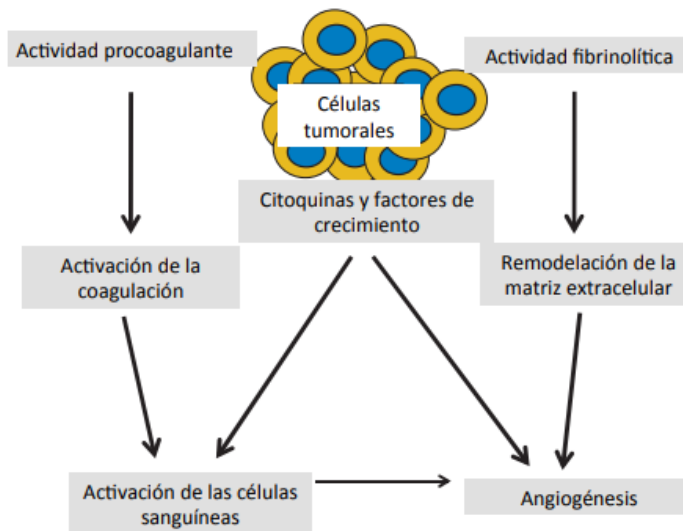
La neoplasia maligna está asociada a un estado hipercoagulable como resultado de la liberación de citocinas mediadoras de la inflamación, con aumento de activación del sistema de coagulación, una disminución del nivel de los anticoagulantes naturales y una disminución de la fibrinólisis (1,18,19).

Esto fundamentado ya que las células tumorales producen determinados factores biológicos que están implicados en el mecanismo de la trombosis, factores procoagulantes como el

factor tisular, el procoagulante del cáncer, micropartículas, moléculas de adhesión y citocinas. El factor tisular es el nexo entre la enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer. Este es una glucoproteína transmembrana que se une al factor VIIa formando el complejo FT/VIIa, lo que conduce a la generación de trombina y fibrina tras activar a los factores X y IX, dando lugar a la formación de trombina y fibrina (8). Además del aumento del factor VIIa del complejo trombina-antitrombina, del factor tisular, del factor de von Willebrand y protrombina y disminución de las proteínas C y S (17,18).

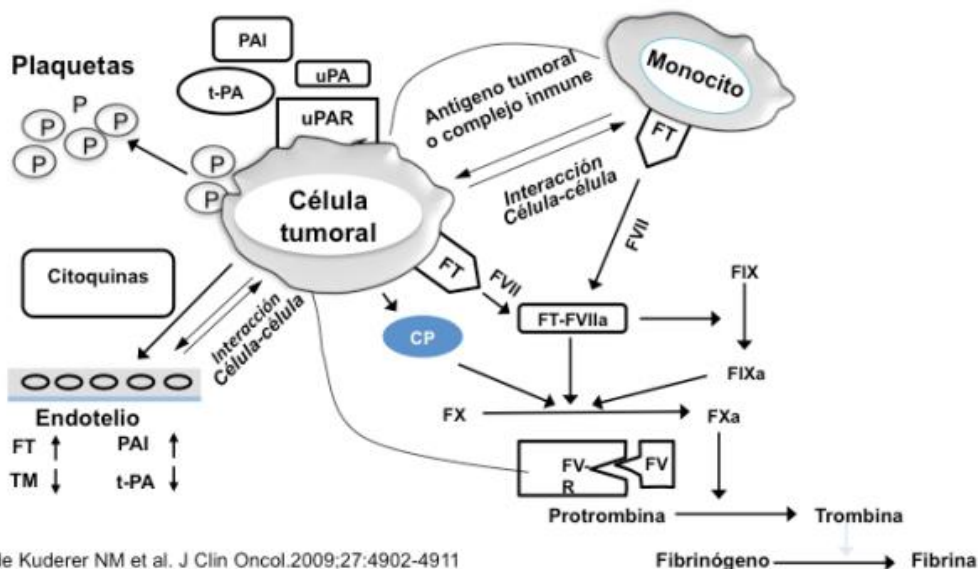
Se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad relacionada con la activación del sistema hemostático, describiéndose una estrecha relación entre la activación de la coagulación, el crecimiento de las células tumorales y mayor generación de trombina con la progresión metastásica por la actividad proangiogénica de las neoplasias (11,20); dando como resultado final la formación de fibrina y trombina y en último lugar la formación del coágulo (31).

#### Fisiopatología de enfermedad tromboembólica venosa en cáncer



1. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Am Hear Assoc Inc [Internet]. 2003 [cited 2020 Feb 4];1-7. Available from: <http://www.circulationaha.org>

## Interacción entre célula tumoral y célula vascular



La enfermedad tromboembólica venosa engloba en su definición la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Entre un 20 y un 30% de la enfermedad tromboembólica venosa está asociada a cáncer (11). La tromboembolia pulmonar es la forma de presentación clínica más grave de la enfermedad tromboembólica venosa, constituyendo en los pacientes oncológicos una causa frecuente de morbimortalidad. Actualmente se considera la segunda causa de muerte en los pacientes oncológicos (4,11).

Los pacientes con cáncer tienen entre cuatro y seis veces mayor riesgo de trombosis comparados con individuos sin cáncer (2). Su aparición supone un factor de riesgo independiente que se asocia a una elevada morbilidad, un riesgo aumentado de hemorragia comparado con los pacientes sin cáncer y su mortalidad (5).

La frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes neoplásicos se ha estimado entre un 1 y un 8%, y en cánceres de alto riesgo puede llegar hasta el 20%. Su incidencia va en constante aumento, con una tasa estimada de 13 por 1.000 personas cada año (5,19,20).

La trombosis asociada al cáncer afecta de manera importante a la vida de los pacientes. La enfermedad tromboembólica venosa requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo y presenta un 12% de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas, más de un 20% de riesgo anual de recurrencia incluso con tratamiento, retrasos en el tratamiento

quimioterápico, consumo de recursos sanitarios y un potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes.

La incidencia es mayor al diagnóstico en los pacientes con enfermedad metastásica (8,19,21). La incidencia es mayor en los primeros meses desde el diagnóstico, lo cual puede estar relacionado con una mayor agresividad biológica del tumor y también con intervenciones médicas como el inicio de la quimioterapia (8).

Entre un 20 y un 30% de todos los episodios de trombosis venosa en general están asociados a cáncer (5). La enfermedad tromboembólica venosa, que incluye trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar, es la segunda causa de muerte en individuos con cáncer ambulatorios u hospitalizados y representa cerca de 10% de las defunciones en estos pacientes, solo superada por la propia progresión tumoral (2,11). El riesgo de trombosis es mayor durante el primer año después del diagnóstico de cáncer representando hasta un 8% y alcanzando un riesgo de hasta el 40% al iniciar el tratamiento con quimioterapia (1). Es por ello que cuando se diagnostica cáncer de mama se debe identificar de manera inmediata una serie de factores establecidos como de alto riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda en este grupo de pacientes, dentro de los cuales destacan los siguientes:

<b>Paciente</b>	<b>Cáncer</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Biomarcadores</b>
Edad avanzada	Localización del tumor primario	Cirugía reciente	Recuento plaquetas >350000/mm <sup>3</sup>
Obesidad		Quimioterapia	
Estado funcional pobre	Estado avanzado	Antiangiogénicos	Leucocitos >11000 /mm <sup>3</sup>
Comorbilidad médica	Enfermedad activa Tiempo desde diagnóstico 3 -6 meses	Agentes inmunomoduladores.	Hemoglobina < 11 mg/dl.
Inmovilización	Compresión vascular	Hospitalización	
Historia de TVP	Mayor riesgo en adecarcinoma/escamoso	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	
Mujer/embarazo		Catéteres venosos centrales	



Tabaco			
Mutaciones protrombóticas hereditarias		Transfusiones de sangre	
Raza		Radioterapia	

La presencia de uno o más de los anteriores eleva exponencialmente la posibilidad de un evento tromboembólico en estos pacientes; por lo que las medidas preventivas deberían ser más exhaustivas.

La administración de quimioterapia está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, como se ha demostrado en diferentes estudios, y supone un riesgo de enfermedad tromboembólica venosa hasta 6.5 veces más alto. Entre los fármacos antineoplásicos asociados a enfermedad tromboembólica venosa destaca el cisplatino que incrementa el riesgo de manera significativa. En los pacientes no hospitalizados en tratamiento con quimioterapia la mortalidad por enfermedad tromboembólica venosa aumenta 47 veces en comparación con la población general.

El tratamiento hormonal con tamoxifeno concomitante con la quimioterapia aumenta la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de mama, pero los inhibidores de la aromatasas de tercera generación como el anastrozol, presentan una menor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (4,8,21).

Dentro de los tratamientos de soporte los agentes estimuladores de la eritropoyesis como la eritropoyetina y la darbepoetina aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y muerte en los pacientes con cáncer. La presencia de catéteres venosos centrales aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en los miembros superiores como consecuencia de la estasis venosa, la agresión vascular y las infecciones relacionadas con su inserción (8,31). En la terapia coadyuvante destaca el uso de Megestrol el cual es un progestágeno sintético del que no se conoce el mecanismo de sus efectos antineoplásicos, pero se ha sugerido que la supresión de la hormona luteinizante inducida por el megestrol puede tener un efecto negativo sobre las células cancerosas. El megestrol aumenta el metabolismo de los estrógenos disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y en consecuencia suprime el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Pero

secundario a lo cual se ha visto asociación del mismo con el desarrollo de trombosis venosa profunda sin establecerse aún una fisiopatología exacta (8).

La trombosis venosa asociada a tumores sólidos es un indicador de mal pronóstico, con supervivencia significativamente menor que en pacientes con cáncer que no tienen trombosis (2). La misma es un factor pronóstico adverso en los pacientes con cáncer, es la segunda causa de muerte en esta población y provoca una importante morbilidad que ronda de un 10% a un 20%. El riesgo de muerte tras un episodio agudo de enfermedad tromboembólica venosa es 8 veces mayor en los enfermos con cáncer que en los que no lo tienen (8).

El riesgo de trombosis es bajo en poblaciones de enfermos con tumores sólidos no seleccionados cercano a 4% a corto plazo (2). Los pacientes que desarrollan trombosis venosa profunda tienen un peor pronóstico y una esperanza de vida reducida si se compara con los pacientes oncológicos sin la misma, en el mismo estadio tumoral y que reciben el mismo tratamiento antineoplásico (5).

El uso de agentes quimioterápicos se asocia a un riesgo aproximadamente 6 veces mayor que el de la población general para desarrollar eventos tromboembólicos (5,7). Los pacientes con cáncer en tratamiento activo tienen un riesgo mayor de desarrollar tromboembolismo venoso alcanzando 4.1 veces más riesgo; y en los pacientes tratados con quimioterapia el riesgo aumenta a 6.5 veces (10).

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a la aparición de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos dentro de los que destacan:

Los dependientes del paciente como la edad avanzada, raza, obesidad ( $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), sexo, comorbilidades (infección activa, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Insuficiencia Renal Crónica, Insuficiencias Cardíaca Congestiva), historia previa, mutaciones protrombóticas hereditarias.

Las dependientes del tumor como ser la localización primaria del mismo: páncreas, Sistema nervioso central, riñón, ovario, estómago, pulmón y tumores hematológicos, estadio tumoral, estadios avanzados (enfermedad metastásica), histología tumoral (mayor riesgo en adenocarcinomas que en tumores escamosos).

Dependientes del tratamiento como ser los catéter venoso central, quimioterapia, terapia hormonal, agentes eritropoyéticos, transfusiones, hospitalizaciones, agentes

antiangiogénicos, cirugía, biomarcadores como trombocitosis, leucocitosis, hemoglobina (< 10 g/dl), dímero-D elevado y algunos en proceso de investigación como la elevación de la fracción soluble de P-selectina (> 53,1ng/ml), elevación del factor VIII (> 232%), factor tisular, activación de fragmentos 1+2 de la protrombina, Valores elevados de trombina ( $\geq$  611 nM) (19,22).

El riesgo de recurrencia después de un primer episodio es más elevado en los pacientes con cáncer que en aquellos sin una neoplasia subyacente, con un 20% de riesgo anual de recurrencia (5,14).

Por todo lo antes mencionado se elaboró un modelo de riesgo para predecir la tasa de tromboembolismo venoso, identificando parámetros clínicos y de laboratorio que independientemente predicen el riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer; este se estableció mediante la elaboración de la escala Khorana en 2008 y con validación internacional (10).

Este modelo fue desarrollado en una población de 4066 pacientes en quimioterapia con neoplasia con preferencia cáncer de mama, pulmón, ovario y colon, realizado en 115 centros de Estados Unidos, de estos 2701 pacientes en el cohorte y 1365 pacientes para su validación, de los cuales 88 pacientes desarrollaron enfermedad tromboembólica venosa, con una mediana de seguimiento de 2.5 meses. En el mismo estudio se valoraron múltiples variables del paciente, su medio ambiente y social, variables propias de la neoplasia de base y de su manejo; pero quedando establecida y demostrada su asociación para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa en el análisis multivariante final únicamente: el tipo (sitio) de tumor, plaquetas prequimioterapia  $\geq$ 350-000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina <10 mg/dl, el uso de agentes estimuladores de la eritropoyetina, leucocitos >11,000/mm<sup>3</sup> y un índice de masa corporal  $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup>, por lo que se procedió a la asignación de puntos a estas variables en función de los coeficientes de regresión obtenidos para el modelo predictivo de riesgo (20,31). Posteriormente se realizó la validación de una cohorte independiente de pacientes procedentes del mismo estudio con resultados similares a los observados en la cohorte de derivación (31).

En varios estudios posteriores se procedió a la validación externa de dicha escala como se realizó por Vienna Cancer and Thrombosis Study que validó de forma independiente dicha escala en un grupo de 819 pacientes con cáncer; el estudio Moore con 932 pacientes y el estudio Mandala con 1412 pacientes; todos concluyendo que el mismo era reproducible y

que su sensibilidad y especificidad fueron similares a la cohorte de derivación y validación inicial interna (4,17,31).

Posteriormente en el estudio CATS se han agregado dos nuevos biomarcadores dentro de las variables utilizadas en la puntuación de Khorana incluyendo los valores de dímero-D y P-selectina, ya que se observó un incremento en 2.6 veces el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa con la elevación de dichos marcadores, sumándose 1 punto para cada uno de estos biomarcadores si se encuentran elevados para mejorar su sensibilidad (aún falta validación) siempre y cuando se tienen disponibles de lo contrario se usara la escala original (10,23).

La puntuación de la escala de Khorana se separa en base a la siguiente clasificación:

- Riesgo muy alto (2 puntos): páncreas y estómago.
- Riesgo alto (1 punto): pulmón, linfoma, ginecológico, mama, testicular y vesical; recuento de plaquetas prequimioterapia  $\geq 350.000/\text{mm}^3$ , nivel de hemoglobina prequimioterapia  $< 10 \text{ g/dl}$  y/o uso de agentes eritropoyéticos, recuento de leucocitos prequimioterapia  $> 11.000/\text{mm}^3$ , índice de masa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ .

Estableciendo al sumarlos un Índice de riesgo: Bajo = 0 puntos; Intermedio = 1-2 puntos; Alto  $\geq 3$  puntos (5,10).

Teniendo presente que la probabilidad de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa es 26 veces mayor en la categoría de mayor riesgo en comparación de menor riesgo; se establece como sugerencias que en aquellos pacientes con bajo riesgo no se debe de iniciar tromboprofilaxis; en pacientes con riesgo intermedio queda a criterio del médico tratante el uso de la misma, aunque se recomienda valorar su inicio lo antes posible; y en los pacientes con riesgo alto se recomienda invariablemente el inicio inmediato de tromboprofilaxis para evitar las complicaciones antes descritas (4,23).

Se concluye la aplicación del índice de Khorana para identificar a los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa y que se pueden beneficiar de medidas más exhaustivas de tromboprofilaxis (11,23).

En el caso de existir un alto grado de sospecha se ha establecido a la ecografía-Doppler como la prueba complementaria de uso más extendido para el diagnóstico de la trombosis

venosa profunda, debido a que es una prueba accesible, rápida de realizar, no invasiva y con una sensibilidad global del 89% en manos experimentadas (4,14).

Es así que, ante la alta incidencia de neoplasias sólidas malignas destacando entre ellas el cáncer de mama y ante el alto riesgo de eventos tromboembólicos en dichos pacientes el índice de Khorana es un método eficaz para identificar el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos venosos en estos pacientes e iniciar de manera temprana la trombopprofilaxis y así evitar complicaciones y mejorar la esperanza de vida en esos pacientes.

## FUNDAMENTO CONCEPTUAL

**Determinantes de la salud.** A partir de la segunda mitad del siglo XX se establece un concepto integral de salud que se enmarca en los determinantes de salud, es decir, el conjunto de factores o características que influyen en la salud y que interactuando en distintos niveles de organización determinan el estado de salud individual y de la población (24).

Los determinantes según la Organización Mundial de la Salud son un “conjunto de factores personales, sociales, económicos y ambientales que determinan el estado de salud de los individuos o poblaciones”. Comprenden los comportamientos y los estilos de vida saludables, los ingresos y la posición social, la educación, el trabajo y las condiciones laborales, el acceso a servicios sanitarios adecuados y los entornos físicos. Combinados todos ellos crean distintas condiciones de vida que ejercen un claro impacto sobre la salud (24).

**Determinantes de salud - el informe Lalonde.** El Informe Lalonde fue uno de los primeros estudios que propuso un marco comprehensivo para los determinantes de salud. Desarrolla las ideas de Laframboise en un modelo que, además de conceptualizar la salud como algo más que enfermedad, establece que la salud de un colectivo o población es el resultado de la interacción de un conjunto de factores o variables que pueden agruparse en cuatro categorías o determinantes:

La biología humana: Condicionada por las características de la especie humana, la constitución física, el desarrollo y envejecimiento, la carga genética y los factores hereditarios.

El medio ambiente: Formado por sus factores de insalubridad, contaminación del medio por factores físicos, químicos, biológicos y psicosociales. La acción individual o colectiva de cada uno de ellos origina un gran número de patologías, por tanto, el control de sus efectos reduce la proporción de enfermedad y mortalidad.

Los estilos de vida y conductas de salud: El consumo de sustancias nocivas, el sedentarismo, la inadecuada alimentación y determinadas conductas de riesgo pueden influir negativamente en la salud. Además, el ser humano se expone voluntariamente a estos factores y puede ejercer sobre ellos un control o un uso adecuado.

El sistema de cuidados de salud: recursos materiales, económicos y humanos, medios tecnológicos y servicios de forma que mediante la eficacia, efectividad y accesibilidad pretenden producir salud desde la enfermería y la medicina. Entre los productores de salud, aparte de los citados anteriormente, se consideran los cuidados odontológicos, la optometría, la psicopatología y la podología.

Estos conjuntos de determinantes de la salud no son disjuntos, a veces es difícil separarlos y asignarlos a un único grupo, de hecho, suelen estar interrelacionados, como por ejemplo la clase social del individuo y ciertos hábitos saludables o factores de riesgo.

En definitiva, los determinantes de la salud han producido cambios sociales y en las políticas de salud de los países y organismos supranacionales (25).

## **CÁNCER DE MAMA**

Es la proliferación anormal descontrolada de células del tejido mamario afectado en su origen, lo que produce la formación de masas, tumores, etcétera, que da origen a la clínica de dicha patología y sus complicaciones (21).

### **Fisiopatología**

Las neoplasias favorecen la activación del sistema de coagulación y se desarrolla un estado de hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada crónica. Las células tumorales producen determinados factores biológicos que están implicados en el mecanismo de la trombosis: factores procoagulantes como el factor tisular, el procoagulante del cáncer, micropartículas, moléculas de adhesión y citosinas. El factor tisular es el nexo entre la

enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer. El factor tisular es una glucoproteína transmembrana que se une al factor VIIa formando el complejo FT/VIIa, lo que conduce a la generación de trombina y fibrina tras activar a los factores X y IX; lo que concluye en la formación del trombo (1,18).

### **Factores de riesgo**

Entre los factores de riesgo dependientes del paciente y relacionados con la enfermedad tromboembólica venosa se encuentran las características demográficas, la comorbilidad, la inmovilización y los antecedentes de trombosis. En los pacientes con cáncer el antecedente de trombosis incrementa el riesgo entre seis y siete veces en comparación con aquellos que nunca han presentado trombosis (10,18).

Los factores relacionados con mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa son los cánceres de páncreas, estómago, cerebro, riñón, útero, pulmón y ovario; entre las enfermedades hematológicas el mieloma, el linfoma y la leucemia aguda. La enfermedad localmente avanzada y la metastásica tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa que la enfermedad localizada; respecto a la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa, el riesgo es mayor en la enfermedad avanzada que en la localizada; aunque la mayor mortalidad por dicha complicación ocurre en estadios no terminales de la enfermedad neoplásica, el mayor riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso se observa en los primeros 3 a 6 meses tras el diagnóstico del cáncer y es mayor cuando la enfermedad está activa (3,10,18).

Los factores relacionados con los tratamientos y la cirugía son factores de riesgo para presentar una enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes sin cáncer, y en aquellos con cáncer el riesgo de trombosis en el postoperatorio se incrementa dos veces; este riesgo elevado persiste más de 7 semanas. Los factores relacionados con este incremento del riesgo en el postoperatorio son: la edad mayor de 60 años, el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa, el reposo en cama superior a 72 horas, el cáncer avanzado y un tiempo de anestesia mayor de 2 horas (10).

La administración de quimioterapia está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, como se ha demostrado en diferentes estudios, supone un riesgo de hasta 6.5 veces más alto. Entre los fármacos antineoplásicos asociados a

enfermedad tromboembólica venosa destaca el cisplatino que incrementa el riesgo de manera significativa. El tratamiento hormonal con tamoxifeno concomitante con la quimioterapia aumenta la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de mama, pero los inhibidores de la aromatasas de tercera generación como el anastrozol presentan una menor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. Los agentes inmunomoduladores utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple como la talidomida y la lenalidomida combinados con doxorubicina y dexametasona se asocian a un incremento de la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa del 12% y el 8% (13,14). Dentro de los tratamientos de soporte, los agentes estimuladores de la eritropoyesis como la eritropoyetina y la darbepoetina pueden aumentar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y muerte en los pacientes con cáncer (20).

La presencia de catéteres venosos centrales aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en los miembros superiores como consecuencia de la estasis venosa, la agresión vascular y las infecciones relacionadas con su inserción (13,21).

### **Factores pronósticos**

La enfermedad tromboembólica venosa es un factor pronóstico adverso en los pacientes con cáncer, es la segunda causa de muerte en esta población y provoca una importante morbilidad, solo superada solo por la misma progresión neoplásica como causa de muerte. El riesgo de muerte tras un episodio agudo de enfermedad tromboembólica venosa es ocho veces mayor en los enfermos con cáncer que en los que no lo tienen. En los pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia el 10% de las muertes se producen por enfermedad tromboembólica venosa y esta es la causa más frecuente de muerte, 47 veces más que en la población general.

La mortalidad a 1 año es tres veces mayor en los enfermos que son diagnosticados de cáncer durante el primer año tras presentar un episodio de enfermedad tromboembólica venosa. La enfermedad tromboembólica venosa reaparece con una frecuencia tres veces mayor en los pacientes con cáncer que en los que no lo padecen y hace necesaria la anticoagulación, que a su vez da lugar a un riesgo dos veces mayor de hemorragia que en los pacientes sin cáncer (4,13).



## **Clínica**

El cáncer de mama presenta una clínica amplia que incluye: inflamación de la mama o parte de ella, irritación cutánea o piel de naranja, dolor de mama o pezón, inversión del pezón, enrojecimiento, descamación o engrosamiento del pezón o la piel de la mama, secreción del pezón, presencia de masa o adenopatías, entre otras (11,26).

La presentación clínica de la trombosis venosa profunda puede variar desde los síntomas clásicos como hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento del miembro afectado, hasta ser asintomática. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras afecciones que pueden presentarse con clínica similar como traumatismos, infecciones, arteriopatía u otras enfermedades venosas (13,14,26).

## **Diagnóstico**

Ante la sospecha clínica de cáncer de mama se deberá realizar un examen físico completo para orientar el diagnóstico; posterior al mismo se deberá proceder a la realización de marcadores biológicos como velocidad de eritrosedimentación, lactato deshidrogenasa, entre otros, y de constatar su positividad se procederá a realización de estudios de imagen como ser la mamografía, ultrasonografía, tomografía computarizada, así como marcadores tumorales y estudios de extensión (14). Ante la sospecha de una complicación secundaria a cáncer de mama (entre ellas la enfermedad tromboembólica venosa) existen varios modelos clínicos para estimar la probabilidad de cursar con enfermedad tromboembólica venosa como complicación en dichos pacientes, el más conocido e importante de ellos es el índice de Khorana, ya previamente descrito; el cual debe ser aplicado en todos los pacientes con dicho diagnóstico y así ser catalogados y manejados de acuerdo al mismo (3).

## **Tratamiento**

El tratamiento de cáncer de mama es multifactorial, basado en múltiples factores personales, sociales, clínicos entre otros; existen múltiples opciones terapéuticas como ser manejo quirúrgico, quimioterapéutico, inmunoterapia, entre otros basados en los datos ya mencionados y presentan diferentes efectos adversos a los cuales se les debe tomar mucha importancia (13,23).

Las complicaciones del cáncer de mama como ser la trombosis venosa profunda se deberá manejar con base en su presentación y condición clínica con los recursos anticoagulantes disponibles y necesarios para el control de sus complicaciones (2).

### **Prevención de complicaciones**

Las estrategias de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa se dividen en dos amplias categorías prevención mecánica y prevención farmacológica. Los métodos mecánicos suelen utilizarse en combinación con los farmacológicos en los pacientes ingresados, sólo se utilizan como monoterapia cuando los métodos farmacológicos están contraindicados (27). Las distintas estrategias farmacológicas incluyen el empleo de heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, fondaparinux, ácido acetilsalicílico y antagonistas de la vitamina K; actualmente se considera a las heparinas de bajo peso molecular como el fármaco de elección en las principales indicaciones de profilaxis en pacientes oncológicos (19,23,27).

La mayor parte de los eventos tromboembólicos en el contexto oncológico se produce en pacientes que están recibiendo tratamiento oncoespecífico sistémico de forma ambulatoria. La quimioterapia incrementa el riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso que puede ser hasta 6.5 veces mayor (20).

Un metaanálisis de la Colaboración Cochrane publicado en 2012 que incluye nueve estudios y 3.538 pacientes analiza la tromboprofilaxis primaria en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia en un medio ambulatorio. Las heparinas de bajo peso molecular cuando se comparan con la observación reducen significativamente la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa sintomática, sin diferencias en la mortalidad a 1 año. La última actualización de la guía de trombosis de la ACCP recoge la recomendación de valorar la tromboprofilaxis en los pacientes con factores de riesgo adicional que define como antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, inmovilización, terapia hormonal y tratamiento con inhibidores de la angiogénesis talidomida o lenalidomida (19,20,27).

### **ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA**

Es la formación de un coágulo intravascular a nivel venoso lo que genera obstrucción al flujo sanguíneo fisiológicos y cambios en las características propias naturales del mismo. Lo que finaliza en complicaciones sistémicas que pueden llevar al compromiso de diferentes miembros, sistemas o incluso la vida (4).

## **Clínica**

Se caracteriza por síntomas y signos

síntomas: Aumento del volumen de la extremidad, edema con fovea al principio del proceso y duro después, calor local, cambios en el color de la piel, circulación colateral, y cordón venoso palpable ocasionalmente, disnea, estado de choque, muerte (4).

Signos

- Signo de Mahler: dolor que causa impotencia funcional, puede afectar todo el miembro, es de gran valor la taquicardia sin fiebre.
- Signo de Homans: presencia de dolor en la parte alta de la pantorrilla al realizar la dorsiflexión forzada del pie con la rodilla flexionada en un ángulo de 30°.
- Signo de Neuhoff: empastamiento, infiltración o sensibilidad a nivel de los gemelos a la Palpación
- Signo de Olow: dolor a la compresión de la masa muscular contra el plano óseo.
- Signo de Rosenthal: dolor a la extensión pasiva del pie a 45° o menos.

En los pacientes con síntomas sugestivos de trombosis venosa profunda se debe determinar inicialmente la probabilidad clínica, para ello es importante la confección de una historia clínica precisa y detallada. La ultrasonografía sería asimismo la prueba de elección para el diagnóstico de manera rápida, si no es posible se puede recurrir a la angiotomografía como una opción diagnóstica de la misma.(4)(6) Ante la sospecha de tromboembolia pulmonar se deberá proceder de inmediato a la realización de una angiotomografía pulmonar para confirmar dicho diagnóstico (21).

## **Manejo ambulatorio**

Se debe seguir las guías de manejo de enfermedad tromboembólica venosa internacionales con base en la condición presentada y sus factores asociados.

Se recomienda la tromboprolifaxis farmacológica en los pacientes oncológicos sometidos a intervención en ausencia de contraindicación (23,26).

### **Heparina de bajo peso molecular**

Son derivados de la heparina no fraccionada obtenidos mediante la degradación enzimática o química de ésta y tienen un tamaño heterogéneo. La principal ventaja sobre la heparina no fraccionada estriba en su menor unión a proteínas, lo que les da un efecto anticoagulante más predecible; tienen también una vida media más larga y permite una administración cada 12 h. Se unen también a la antitrombina para ejercer su efecto anticoagulante y son mejores inhibidores del FX<sub>a</sub> que la heparina no fraccionada (4,6).

### **Nuevos Anticoagulantes Orales: Rivaroxabán**

Además de inhibir el factor Xa II produce la inhibición in vitro del factor Xa unido al complejo de la protrombinasa, lo que permite suponer que podría inhibir el factor Xa unido al coágulo, a diferencia de las heparinas de bajo peso molecular que actúan sobre sus respectivas dianas de forma directa, al igual que sucede con los parenterales y en contraposición al mecanismo de acción indirecto de la heparina, que actúa como cofactor de la antitrombina III que es el inhibidor fisiológico de la trombina. Es importante hacer notar que el rivaroxabán es el único aprobado para el manejo y profilaxis de la trombosis venosa profunda secundaria a patología maligna (27).

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con cáncer de mama con manejo ambulatorio que acuden a la consulta externa de oncología del Hospital General San Juan De Dios.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo transversal.

### 4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

**4.2.1 Población:** Pacientes con cáncer de mama, tratados en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

**4.2.2 Muestra:** para una población estimada de 350 pacientes, una proporción estimada de 50%, precisión del 5%, más 10% por posibles pérdidas, la muestra fue de 183 pacientes, que se seleccionó de forma aleatoria simple.

### 4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 4.3.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con cáncer de mama diagnosticado.
- Pacientes inscritos en la consulta externa de oncología.

#### 4.3.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con información incompleta solicitada en el instrumento.
- Paciente con historia de trombofilias: Hereditarias (Deficiencia de antitrombina, Deficiencia de Proteína C y S, Factor V de Leiden, Protrombina G20210A, Hiperhomocisteinemia. Adquiridas (Síndromes Antifosfolípidos, Resistencia a la Proteína C Activada).
- Pacientes que estén usando anticoagulante prequimioterapia por una indicación diferente a enfermedad tromboembólica venosa

#### 4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICIÓN</u>	<u>DEFINICIÓN OPERACIONAL</u>	<u>TIPO DE VARIABLE</u>	<u>NIVEL DE MEDICIÓN</u>	<u>UNIDADES DE MEDICIÓN</u>
Edad	Número en años vividos por el paciente hasta la fecha.	Edad registrada en el expediente clínico.	Cuantitativa	Intervalo	Años
Sexo	Sexo al cual pertenece el paciente al nacimiento.	Sexo registrado en la hoja de ingreso hospitalario.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Peso	Medida de la masa del cuerpo humano.	Se verificó en el expediente clínico el peso del paciente previo al inicio de quimioterapia.	Cuantitativa	Razón	Kilogramos
Talla	Distancia medida desde los pies a la cabeza humana.	Se verificó en el expediente clínico la talla del paciente previo al inicio de quimioterapia.	Cuantitativa	Razón	Metros
Índice de masa corporal	Razón matemática que relaciona masa y talla corporal.	Se realizó cálculo matemático (peso/talla <sup>2</sup> ) del índice de masa corporal de cada paciente basado en peso y talla registrados en el expediente clínico previo al inicio de quimioterapia.	Cuantitativa	Razón	Kg/mt <sup>2</sup>
Tiempo de evolución de la enfermedad.	Tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad neoplásica hasta la fecha.	Se verificó en el expediente clínico el número de meses transcurridos desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha.	Cuantitativa	Razón	Meses
Estadio Clínico	Nivel de progresión o avance local y sistémico de la neoplasia.	Se revisó el estadio clínico de la enfermedad según el expediente clínico al momento de iniciar la quimioterapia.	Cualitativa	Ordinal	I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV

Uso de Anticoagulantes	Uso actual de tratamiento anticoagulante por episodio de enfermedad tromboembólica venosa previa.	Se revisó el expediente clínico para verificar el uso de anticoagulantes actualmente, por episodio de tromboembolia venosa previa al inicio de quimioterapia.	Cualitativa	Nominal	Si No
Plaquetas	Células sanguíneas producidas en la médula ósea con un papel importante en la coagulación.	Recuento plaquetario de hematología proporcionada en el expediente clínico previo al inicio de quimioterapia.	Cuantitativa	Razón	X /mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	Pigmento en los hematíes con función importante en la captación y transporte de oxígeno en la sangre.	Hemoglobina proporcionada en la hematología del expediente clínico previo al inicio de quimioterapia.	Cuantitativa	Razón	mg/dl
Leucocitos	Célula sanguínea con importancia en la defensa del sistema inmunológico ante infecciones.	Leucocitos proporcionados en hematología mediante revisión del expediente clínico previo al inicio de quimioterapia.	Cuantitativa	Razón	x/mm <sup>3</sup>
Uso de Eritropoyetina	Proteína que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea.	Se revisó el expediente clínico para verificación del uso o no de eritropoyetina por el paciente cuando se inició la quimioterapia.	Cualitativa	Nominal	Si No
Diabetes Mellitus	Afección crónica caracterizada por la elevación de la glucosa sérica.	Se revisó el expediente clínico para verificar evidencia de glucosa >126 mg/dl en ayunas; >200 mm/dl al azar. Tener el diagnóstico previo establecido; y/o el uso de medicamentos para el tratamiento de dicha patología.	Cualitativa	Nominal	Si No
Hipertensión Arterial	Afección crónica caracterizada por la presión sanguínea arterial sistémica	Al revisar el expediente clínico, evidencia una Presión sistólica ≥140 mmHg y/o presión diastólica ≥90 mmHg. Diagnóstico de	Cualitativo	Nominal	Si No



Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.	Combinación de factores predisponentes y que aumentan el riesgo de sufrir enfermedad tromboembólica venosa.	persistentemente elevada.	Hipertensión Arterial en el expediente o ingesta de medicamentos antihipertensivos.	Cualitativa	Ordinal	Riesgo bajo. Riesgo intermedio Riesgo alto.
			Aplicación del índice de Khorana previamente validado, al expediente clínico del paciente y la categorización de su riesgo.			

## **4.5 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

**4.6.1 Técnica:** Revisión de expedientes.

**4.6.2 Instrumento:** Índice de Khorana, mundialmente estandarizado (Ver anexo). Conformado inicialmente por información demográfica, características físicas personales y estadio de la enfermedad; posteriormente se aplicaron los 5 ítems ya descritos que conforman la escala predictiva Khorana. Cada ítem se evaluó de la siguiente manera: 1 = SI, 0 = NO. Para un total máximo de 5 puntos. Separando en base al puntaje el riesgo definido individual. (8)

## **4.6 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Se seleccionó en forma aleatoria simple 183 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión previamente descritos y se procedió a la aplicación del instrumento, el cual contó con información demográfica como sexo, edad (años cumplidos), meses de evolución desde el diagnóstico, talla y peso (con lo que se calculó el índice de masa corporal); y luego información específica relacionada a factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa.

Esto a través de la aplicación de la escala de Khorana que cuantifica factores como: la ubicación del tumor (la cual en este estudio solo incluye el cáncer de mama), así como otros factores como el índice de masa corporal (que se calculará con el peso y la talla obtenida del expediente clínico) mayor a 35 kg/m<sup>2</sup>, recuento plaquetario mayor a 350,000 /mm<sup>3</sup>, leucocitos mayor a 11,000 /mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor a 10 mg/dl, asociado o no a uso de eritropoyetina como coadyuvante; todos estos datos obtenidos en los resultados de laboratorio. Al aplicar el índice de Khorana se asignó un punto a cada uno, los cuales al sumarlos fueron asignados en las categorías de Bajo riesgo 0 puntos; intermedio 1 a 2 puntos y alto riesgo mayor a 3 puntos.

#### **4.7 PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Se ingresó y validó los datos en el programa Epi Info™ 3.5.4. Se usó estadística descriptiva, las variables cualitativas se presentan con frecuencias simples y porcentajes, las cuantitativas con promedio y desviación estándar.

#### **4.8 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

En el presente proyecto no se realizaron procedimientos invasivos, se llevó a cabo una revisión detallada de expedientes clínicos, donde se tomó en cuenta la confidencialidad de cada paciente, los datos de los mismos no fueron revelados a ningún personal ajeno.

Únicamente 183 pacientes fueron utilizados en el estudio.

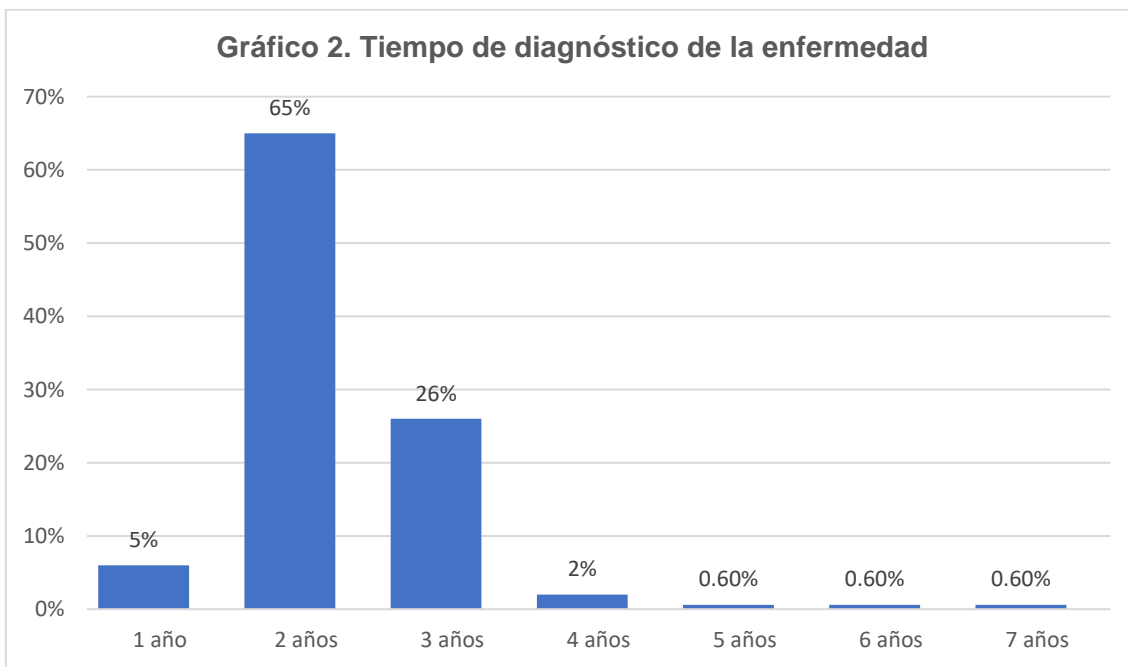
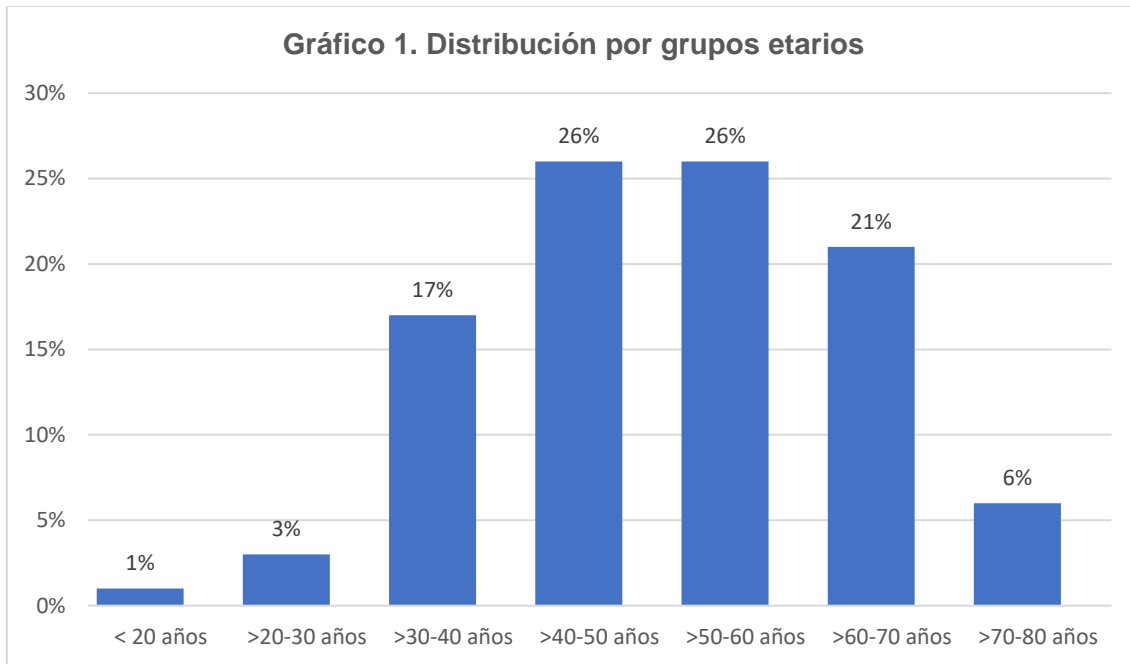
La información se divulgó a las autoridades departamentales e institucionales para poder ser valorada y utilizada de así considerarlo.

## V. RESULTADOS

Se estudió a 183 mujeres; la edad promedio fue 51.1 años, la menor de 17 y la mayor de 79, el 72.1% se encontraba entre los 40 y 70 años, el peso promedio fue 120.5 libras, talla 1.7 metros, e índice de masa corporal 19.9 kg/mt<sup>2</sup>; el 25.1% presentó antecedentes de enfermedades crónicas, el 17.5% hipertensión arterial; el promedio de plaquetas fue 299,900.9/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 12.8 g/dl, leucocitos 8,145/mm<sup>3</sup>; el tiempo promedio de evolución desde el diagnóstico de cáncer fue 2.3 años, desde 1 hasta 7, el 5.5% tenía menos de 1 año; el 59.0% en estadio clínico III, con IIIA en el 29.0% (Tabla 1 y Gráficos 1 y 2).

**Tabla 1. Características generales de pacientes con Cáncer de Mama**

<b>Características</b>	<b>n = 183</b>	
<b>Edad en años, promedio (DE)</b>	51.1	(12.9)
<b>Peso en libras, promedio (DE)</b>	120.5	(18.5)
<b>Talla en metros, promedio (DE)</b>	1.7	(0.05)
<b>Índice de masa corporal en kg/mt<sup>2</sup>, promedio (DE)</b>	19.9	(3.0)
<b>Antecedentes, n (%)</b>	46	(25.1)
- Hipertensión arterial	32	(17.5)
- Diabetes mellitus	24	(13.1)
<b>Plaquetas por mm<sup>3</sup>, promedio (DE)</b>	299,900.9	(88,682.5)
<b>Hemoglobina en g/dl, promedio (DE)</b>	12.8	(1.8)
<b>Leucocitos por mm<sup>3</sup>, promedio (DE)</b>	8,145	(3,884.2)
<b>Tiempo de diagnóstico de la enfermedad en años, promedio (DE)</b>	2.3	(0.8)
<b>Estadio clínico, n (%)</b>		
- I	1	(0.6)
- IIA	21	(11.5)
- IIB	39	(21.3)
- IIIA	53	(29.0)
- IIIB	48	(26.2)
- IIIC	7	(3.8)
- IV	14	(7.7)



Al aplicar la puntuación Khorana, 29.5% tenía plaquetas > 350,000 u/mm<sup>3</sup>; el 8.2% hemoglobina < 10 mg/dl; ninguna usaba estimuladores de la eritropoyesis; 19.7% con leucocitos > 11,000 u/mm<sup>3</sup>; ninguna paciente con índice de masa corporal > 35 kg/mt<sup>2</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2. Respuestas a la escala de Khorana aplicada**

<b>Características, n (%)</b>	<b>n = 183</b>	
Cáncer de mama	183	(100.0)
Plaquetas mayores a 350,000 /mm <sup>3</sup>	54	(29.5)
Hemoglobina menor a 10 mg/dl	15	(8.2)
Uso de eritropoyetina	0	(0.0)
Leucocitos mayores a 11,000/mm <sup>3</sup>	36	(19.7)
Índice de masa corporal mayor a 35 kg/mt <sup>2</sup>	0	(0.0)

Según la escala Khorana, 16.9% se encontraba en estadio de riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa; 0.5% de ellos usaba anticoagulación por episodio previo de trombosis venosa profunda, ninguna de manera profiláctica (Tabla 3).

**Tabla 3. Caracterización según la escala de riesgo Khorana y resultados**

<b>Características, n (%)</b>	<b>n = 183</b>	
<b>Puntos en escala Khorana</b>		
- 1	110	(60.1)
- 2	42	(23.0)
- 3	30	(16.4)
- 4	1	(0.6)
<b>Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa</b>		
- Intermedio	152	(83.1)
- Alto	31	(16.9)
<b>Uso de anticoagulantes en total de pacientes</b>	2	(1.1)
<b>Uso de anticoagulantes en riesgo alto</b>	1	(0.5)
<b>Motivo para uso de anticoagulantes</b>		
- Trombosis venosa profunda previa	2	(100.0)

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En este estudio se encontró que el 83.1% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se encontraba en riesgo intermedio y un 16.9% en riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa según la escala predictiva de Khorana. Solo un paciente (0.5%) usaba medidas de trombopprofilaxis de manera terapéutica. La importancia de estos resultados es que demuestran el alto número de pacientes con riesgo alto de sufrir episodios de tromboembolismo venoso, lo que favorece la aparición de complicaciones en estos pacientes incluida su muerte.

Datos alarmantes, si se considera que el cáncer aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa entre cuatro y seis veces (2), que la frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer se estima entre 1 y 8% (5,19) y en pacientes con riesgo alto hasta un 20% (5), representando la segunda causa de muerte en individuos con cáncer, luego de la misma progresión tumoral que es cerca del 10 al 20% de las defunciones en estos pacientes (2,3,22) y con aumento en 2.2 veces si ya se presentan ambas (28). Lo que demuestra la importancia del uso de la anticoagulación en estos pacientes y los riesgos de no intervenir a tiempo.

De acuerdo a la literatura en pacientes con neoplasias sólidas la estimación del riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa va desde 15% hasta alrededor del 50% con la escala de Khorana; esto dependiendo de factores como el tipo de neoplasia, condición clínica al momento del estudio y la disponibilidad de recursos, como ser el uso de estimuladores de la eritropoyesis (28,29). La aplicación de escalas predictivas facilita la identificación de pacientes en riesgo alto de manera temprana y su manejo adecuado.

En un análisis previo del modelo predictivo de Khorana realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid España aplicado a todos los pacientes con neoplasias sólidas se encontró 48.0% en riesgo alto (29), aunque es de hacer notar que el mismo incluyó pacientes ambulatorios con todo tipo de neoplasias sólidas, lo que pudo marcar diferencias en la puntuación obtenida en los diferentes parámetros evaluados en base a condiciones en ese momento y explicar las diferencias obtenidas con el presente estudio.

En el ONCOTHROMB, que forma parte y es de los más importantes de los estudios de validación de Khorana, con 400 pacientes se encontró en riesgo alto al 17.4% (29). En un

análisis retrospectivo de estudios en pacientes con neoplasias sólidas en general, realizados por la Sociedad Española de Oncología que incluyó a 625 pacientes, concluyó que el 21.0% de los pacientes fueron considerados en la categoría de alto riesgo según la escala predictiva de Khorana (29). Ambos estudios revelaron datos similares a los obtenidos en la presente investigación, bajo características similares en la ejecución de los mismos y utilizando la misma escala.

Se debe revisar la generalización y protocolización de la estratificación de riesgo en todos los pacientes con neoplasias sólidas, en especial los pacientes con cáncer de mama y la pronta implementación de medidas de tromboprofilaxis farmacológicas en los pacientes en riesgo alto, tanto en quimioterapia como los nuevos que ingresen al programa.

Para la estimación del riesgo se empleó la escala predictiva de Khorana, una de las más usadas, es breve, fácil de aplicar e interpretar, es fiable, con alto valor predictivo positivo y confiabilidad (4)(5).

Esta investigación concluyó que el 16.9% de los pacientes con cáncer de mama manejados en el Hospital General San Juan de Dios presenta riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa, de los cuales ninguna usa medidas de tromboprofilaxis, por lo que se debe evaluar la estandarización de la estratificación del riesgo en todos los pacientes con cáncer de mama y el inicio urgente de medidas de tromboprofilaxis de estar indicado.



## 6.1 CONCLUSION

- Se identificó que el 16.9% de los pacientes tratados en el Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico de cáncer de mama presentan riesgo alto para enfermedad tromboembólica venosa según escala de Khorana. De los cuales solo el 0.5% usa medidas de tromboprofilaxis farmacológicas, todos de manera terapéutica por episodio previo.

## 6.2 RECOMENDACIONES

### **Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:**

- Intensificar las campañas educativas y de diagnóstico temprano del cáncer de mama, para así lograr una intervención oportuna y evitar sus complicaciones.
- Establecer políticas públicas orientadas a la estandarización en la aplicación de escalas predictivas de complicaciones tromboembólicas venosas, tanto en ésta como en el resto de neoplasias sólidas, con el fin de su detección y manejo temprano.
- Tomar en cuenta este y otros estudios similares con el fin de fortalecer la atención de estos pacientes y sus complicaciones.

### **Al Hospital General San Juan de Dios y el Departamento de Medicina Interna**

- Considerar la estandarización y obligatoriedad en la aplicación temprana de escalas predictivas para enfermedad tromboembólica en pacientes con ésta y otras neoplasias sólidas, con el fin de prevenir dichas complicaciones.
- Intensificar las medidas de trombopprofilaxis, tanto en los pacientes ya en tratamiento, como en los futuros pacientes con dichas patologías, para evitar complicaciones, mejorar su pronóstico y calidad de vida.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Am Hear Assoc Inc [Internet]. 2003 [cited 2020 Feb 4];1–7. Available from: <http://www.circulationaha.org>
2. Cesarman-Maus G, Meillón L, Volkow P, Vargas-Ruiz ÁG, Cornejo P, López-Navarro O, et al. Tratamiento de cáncer y trombosis: Enfoque práctico [Internet]. Vol. 65, Revista de Investigacion Clinica. Mexico: Revista de investigacion clinica; 2013 [cited 2020 Feb 4]. p. 174–82. Available from: <https://conacyt.elsevierpure.com/es/publications/tratamiento-de-cañcer-y-trombosis-enfoque-práctico>
3. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: Diagnosis and management of deep venous thrombosis. Med J Aust [Internet]. 2005;182(9):476–81. Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2005/182/9/venous-thromboembolism-diagnosis-and-management-deep-venous-thrombosis>
4. Samuelson Bannow BR, Lee AYY, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2(4):664–9.
5. Roberto Garzucci. Cancer de Mama en Guatemala. Pendiente de publicación.
6. Olmos VP, Ramos Gallo MJ, Rebollo MA, Ortega DB, Docampo LI, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: Guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. Med Clin (Barc) [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 11];144(S1):3–15. Available from: [www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)
7. González Castillo A, Pérez Moreno J, Pérez-Ros P, Furest Carrasco I. Tromboembolismo pulmonar en el paciente con cáncer. Ther Estud y propuestas en ciencias la salud [Internet]. 2015;(7):73–84. Available from: [file:///C:/Users/hp/Downloads/Dialnet-TromboembolismoPulmonarEnEIPacienteConCancer-5297036 \(3\).pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/Dialnet-TromboembolismoPulmonarEnEIPacienteConCancer-5297036%20(3).pdf)
8. Conte GL, Figueroa GM. Frecuencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cáncer. Factores de riesgo y eficacia de la tromboprolifaxis farmacológica. Rev Med Chil [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Jan 29];136(12):1528–34. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v136n12/art04.pdf>
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer [Internet]. 2007;110(10):2339–46. Available from: [file:///C:/Users/hp/Downloads/Khorana\\_et\\_al-2007-Cancer.pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/Khorana_et_al-2007-Cancer.pdf)
10. PORTUONDO DE CASTRO JM. Embolia pulmonar en el paciente oncológico: bases para el estudio EPIPHANY. Rev Med Cubana [Internet]. 2015;67(2):93–112. Available from: [file:///C:/Users/hp/Downloads/mydokument.com\\_medicina-clinica-pulmonary-embolism-in-patients-wi.pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/mydokument.com_medicina-clinica-pulmonary-embolism-in-patients-wi.pdf)
11. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Filho RK, Novis YAS, Hoff PMG. Venous thromboembolism and cancer: A systematic review. Vol. 30, Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2010. p. 67–78.
12. Paskauskas S, Pundzius J, Barauskas G. Venous thromboembolism and prophylaxis

in cancer patients. [Internet]. Vol. 44, Medicina (Kaunas, Lithuania). Kaunas, Lithuania; 2008 [cited 2020 Jan 30]. p. 175–81. Available from: [file:///C:/Users/hp/Downloads/0803-01e \(4\).pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/0803-01e (4).pdf)

13. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy [Internet]. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. p. 1–124. Available from: [file:///C:/Users/hp/Downloads/Nisio\\_et\\_al-2016-Cochrane\\_Database\\_of\\_Systematic\\_Reviews.pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/Nisio_et_al-2016-Cochrane_Database_of_Systematic_Reviews.pdf)
14. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 [cited 2020 Feb 11];343(25):1846–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200012213432504?articleTools=true>
15. Hirsh J, Hoak J. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Circulation* [Internet]. 1996 Jun 15 [cited 2020 Feb 11];93(12):2212–45. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.93.12.2212>
16. Ugarte Fornell G, Otero Candeler R, Ferrer Galván M, Morillo Guerrero R, Elias Hernández T, Jara Palomares L. La escala predictiva de Khorana en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2013 Dec 7;141(11):479–81.
17. Kramer V, Klein M, Cevallos F, Cárcamo M. Caracterización de pacientes hospitalizados con neoplasia activa y diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa mediante la puntuación de Khorana en el Instituto Nacional del Cáncer. Vol. 144, *Revista Medica de Chile*. Sociedad Medica de Santiago; 2016. p. 593–7.
18. Casucci M, Nicolis B, Robilant D, Falcone L, Camisa B, Norelli M, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 6];122(20):3461–72. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/122/10/1712/1367602/1712.pdf>
19. Birmingham W. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. 2007;632–4. Available from: [file:///C:/Users/hp/Downloads/KHORANA\\_et\\_al-2007-Journal\\_of\\_Thrombosis\\_and\\_Haemostasis.pdf](file:///C:/Users/hp/Downloads/KHORANA_et_al-2007-Journal_of_Thrombosis_and_Haemostasis.pdf)
20. Tesselaar MET, Romijn FPHTM, 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 Mar;5(3):520–7.
21. Il Consenso SEOM sobre la Enfermedad Tromboembolica venosa en pacientes con cancer. *Soc Española Oncol Médica* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 29];(978-84-941074-8-1):1–144. Available from: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Il\\_Consenso\\_SEOM\\_enf\\_tromboembolica\\_cancer.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Il_Consenso_SEOM_enf_tromboembolica_cancer.pdf)
22. Olmos VP, Ramos Gallo MJ, Rebollo MA, Ortega DB, Docampo LI, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 Jan [cited 2020 Jan 29];144(Supl 1):3–15. Available from: [www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)

23. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Feb [cited 2020 Feb 6];128(3):291–302. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2004.05292.x>
24. World Health Organization. Reducir las inequidades sanitarias actuando sobre los determinantes sociales de la salud. Resolución WHA62.14. 62ª Asam Mund la Salud [Internet]. 2009;1–5. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A62/A62\\_R14-sp.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_R14-sp.pdf?ua=1)
25. Aguirre1 MV. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. *Theor Comput Sci* [Internet]. 2011;88(1):59–82. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n4/a11.pdf>
26. Farge-Bancel D, Bounameaux H, Brenner B, Büller HR, Kakkar A, Pabinger I, et al. Implementing Thrombosis Guidelines in Cancer Patients: A Review. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 6];5(4):e0041. Available from: [www.rmmj.org.il](http://www.rmmj.org.il)
27. Fernández López MT, Otero MJL, Álvarez Vázquez P, Delgado JA, Varela Correa JJ. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *ELSEVIER* [Internet]. 2009 [cited 2020 Feb 6];181:234. Available from: [www.elsevier.es/farmhosp](http://www.elsevier.es/farmhosp)
28. Snyder PB, Groebner RJ, Leonard AW, Osborne TH, Wilson HR. Development and validation of a predictive model for the pedestal height. *Phys Plasmas*. 2009;16(5):4902–7.
29. Muñoz A. Análisis del score de Khorana y predictores genómicos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes tratados con quimioterapia en un medio extrahospitalario [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2017. Available from: <https://eprints.ucm.es/44921/>

## VIII. ANEXOS

### Anexo No. 1

#### INDICE DE KHORANA

Características del paciente	Score de riesgo
Ubicación de tumor	
Muy alto riesgo: (páncreas , estómago)	2
Alto riesgo (pulmón, linfomas, mieloma, ginecológicos, vejiga, testículo, síndromes mieloproliferativos)	1
Plaquetas prequimioterapia $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 10\ \text{g/dl}$ y/o uso de eritropoyetina	1
Leucocitosis prequimioterapia $\geq 11\ 000\ /\text{mm}^3$	1
Índice de masa corporal $\geq 35\ \text{kg/m}^2$	1

*ETV: enfermedad tromboembólica venosa*

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
0 puntos	1 a 2 puntos	> 3 puntos

Fuente: Ugarte Fornell G, Otero Candelera R, Ferrer Galván M, Morillo Guerrero R, Elias Hernández T, Jara Palomares L. La escala predictiva de Khorana en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y cáncer. Med Clin (Barc). 2013 Dec 7;141(11):479–81

Anexo No. 2

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

**DATOS GENERALES:**

No\_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_, Historia Clínica \_\_\_\_\_

Fecha de realización \_\_\_\_\_, Edad \_\_\_\_\_ años (cumplidos)

Sexo: F\_\_\_ M\_\_\_, Peso \_\_\_\_\_ Kg, Talla \_\_\_ m, IMC\_\_\_ \_\_\_\_\_

Estadio clínico \_\_\_\_\_, Evolución desde diagnóstico: \_\_\_\_\_ meses,

Uso de anticoagulante: SI\_\_\_ NO\_\_\_ Por que \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus: SI\_\_\_ NO\_\_\_, Hipertensión Arterial: SI\_\_\_ NO\_\_\_

Las preguntas siguientes se refieren a factores de riesgo de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con cáncer de mama en el Hospital General San Juan de Dios.

CARACTERISTICAS	DATO	PUNTOS
Cáncer de mama	Si	
Plaquetas $\geq 350,000/\text{mm}^3$		
Hemoglobina $< 10\text{g/dl}$ y/o Uso de eritropoyetina	SI NO	
Leucocitos $\geq 11000/\text{mm}^3$		
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/mt}^2$		
TOTAL PUNTOS		

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para la reproducción total o parcial y por cualquier medio la tesis titulada "RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBOLICOS VENOSOS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.