



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
“DR ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

Score Khorana como predictor de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer en el hospital SOLCA-Manabí, periodo enero-marzo 2019.

**TÍTULO ACADÉMICO:**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

**AUTOR:**

DANIELA ALEJANDRA VILLACRESES LARREA

**TUTOR:**

DRA. LOURDES GONZÁLEZ-LONGORIA BOADA

**SAMBORONDÓN, febrero de 2021**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>1. CAPÍTULO 1</b>	<b>4</b>
1.1. Antecedentes.	5
1.2. Planteamiento del Problema.	5
1.3. Justificación.	6
1.4. Objetivo general.	7
Objetivos específicos.	7
1.6. Hipótesis.	7
<b>2. CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.</b>	<b>8</b>
2.1. Definiciones	8
2.1.1. Tromboembolismo Pulmonar	9
2.1.2 Trombosis venosa profunda	9
2.2. Etiología	10
2.3. Fisiopatología	8
2.3.2 Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer	8
2.4. Clínica	14
2.4.1. Tromboembolismo Pulmonar	15
2.4.2. Trombosis Venosa Profunda	15
2.5. Diagnóstico	12
2.5.1. Tromboembolismo Pulmonar	12
2.5.2. Trombosis Venosa Profunda	17
2.6 Score Khorana	18
2.6.1 Variables del estudio Khorana y su relación con el riesgo de ETV.	20
2.6.2 Validación externa del Score Khorana	22
<b>3. CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.</b>	<b>24</b>
3.1. Diseño de Investigación.	24
3.1.1. Lugar de investigación.	24
3.1.2. Diseño.	24
3.1.3. Operacionalización de variables.	24
3.2. Población y muestra.	28
3.2.1. Población.	28
3.2.2. Muestra.	28

3.2.3.	Criterios de inclusión.	28
83.2.4.	Criterios de exclusión.	28
3.3.	Métodos e instrumentos.	28
3.3.1.	Procedimiento.	28
3.3.2.	Recursos humanos y cronograma de actividades.	29
3.3.3.	Recursos materiales.	29
3.3.4.	Análisis de datos.	29
3.4.	Aspectos éticos y legales.	29
<b>4.</b>	<b>CAPÍTULO 4: ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>29</b>
4.1	Resultados	29
4.2	Discusión	33
4.3	Conclusiones	36
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	<b>37</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>45</b>
	<b>Índice de tablas</b>	
	Tabla 1: Características sociodemográficas de los pacientes	27
	Tabla 2: Características clínicas y de laboratorio de los pacientes	30
	Tabla 3: Riesgo de evento tromboembólico de los pacientes según Score Khorana	31
	Tabla 4: Asociación de la presencia de eventos trombóticos con respecto al Score Khorana	32
	Tabla 5: Medición de la utilidad del Score Khorana	32
	<b>Índice de gráficos</b>	
	1. Frecuencia de Sexo	28
	2. Frecuencia de Edad	28
	3. Frecuencia de IMC	29
	4. Localización del cáncer	29
	5. Frecuencia de eventos trombóticos	30

## CAPÍTULO 1

### 1.1. Antecedentes Científicos

El desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación muy frecuente a lo largo de la historia natural del cáncer.<sup>1</sup> Este riesgo es de 12 veces el de una persona sin cáncer y se incrementa a 23 veces el riesgo en pacientes en tratamiento activo con quimioterapia.<sup>1</sup> Esta relación es estrecha, dado que se ha encontrado que hasta el 20% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) tienen diagnóstico de cáncer.<sup>2</sup> Es más, se ha encontrado que hasta en el 10% de los pacientes con TEP se les diagnostica cáncer en el seguimiento al año del episodio.<sup>3</sup>

Se ha determinado que el desarrollo de ETV en pacientes con cáncer incrementa la morbimortalidad, afecta negativamente la calidad de vida y puede alterar el tratamiento quimioterapéutico del paciente.<sup>4</sup> Aun cuando se conocen que esta relación es significativa, el uso de trombo profilaxis es controversial debido al riesgo de sangrado y la incomodidad de inyecciones intradérmicas diarias.<sup>4</sup> Dado estos factores, se ha desarrollado la escala de Khorana, herramienta útil para la detección de pacientes con cáncer con alto riesgo de TEP que ameriten el uso de profilaxis anticoagulante.<sup>5</sup>

El uso de la escala de Khorana ha logrado demostrar utilidad al encontrar que pacientes con puntuaciones mayores a 2 disminuyen significativamente el riesgo de desarrollo de ETV cuando inician tratamiento anticoagulante.<sup>5</sup> Además de esto, dos recientes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que inclusive el uso de los nuevos anticoagulantes orales disminuye el desarrollo de TEP en pacientes con cáncer con una puntuación en la escala de Khorana mayor o igual a dos.<sup>6</sup>

A pesar de su amplia aceptación, se ha puesto en duda su validez y se ha comparado con otras escalas de predicción de ETV, como la 5-SNP o PROTECHT, pero se ha determinado que la escala de Khorana tiene una superioridad significativa sobre estas.<sup>7</sup> Debido a esto, se ha encontrado, en base a resultados de metaanálisis, que el uso de trombopprofilaxis con apixaban, rivaroxaban o HBPM a pacientes ambulatorios de alto riesgo con cáncer siempre que no haya factores de riesgo significativos de hemorragia.<sup>8</sup>

## **1.2. Planteamiento del problema**

Los eventos tromboembólicos son una complicación frecuente en pacientes con cáncer que reciben tratamiento quimioterapéutico, tiene una incidencia de 52 eventos por cada 1000 personas al año en Reino Unido <sup>9</sup>. Es una complicación grave en tanto que entre la tromboembolia venosa y los embolismos arteriales representan el 9% de las causas de muerte en paciente oncológicos, las trombosis están asociadas a mortalidad temprana durante la quimioterapia. La presencia de enfermedad oncológica aumenta 47 veces el riesgo de muerte por tromboembolia venosa <sup>10</sup>.

Los mecanismos detrás de esta patología incluyen disfunción endotelial causada por cascadas inflamatorias, sustancias procoagulantes secretadas por las células tumorales y los cambios asociados a quimioterapia, radiación, y efecto mecánico (estasis) <sup>11</sup>, dados estos antecedentes es de vital importancia reconocer pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento profiláctico oportuno para evitar esta complicación.

El score Khorana fue creado y validado para ser usado como un predictor de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer que estén recibiendo tratamiento con quimioterapia tanto hospitalaria como ambulatoria, incluye el análisis de 5 ítems con una puntuación máxima de 6. Se calcula que la incidencia de tromboembolismo venoso en los primeros

seis meses de tratamiento es del 5,0% en pacientes con una puntuación de Khorana de bajo riesgo (0 puntos), del 6,6% en aquellos con una puntuación de Khorana de riesgo intermedio (1 o 2 puntos) y 11,0% en pacientes con alto riesgo, (3 puntos o más)<sup>10</sup>.

A pesar de los resultados prometedores de la escala Khorana, estos solo reflejan la realidad de pacientes hospitalizados que reciben quimioterapia, sin embargo, los pacientes que reciben esta terapia de forma ambulatoria por lo general no son valorados a través de esta escala para definir el riesgo de desarrollar ETV.<sup>12</sup> Por este motivo, se propone investigar el impacto diagnóstico de la escala Khorana en el desarrollo de ETV en pacientes con cáncer atendidos de manera ambulatoria.

### **1.3. Justificación**

A pesar de que las guías internacionales definen claramente cuáles son los pacientes oncológicos que se pudiesen beneficiar del uso de profilaxis para evitar complicaciones tromboembólicas venosas durante su tratamiento utilizando el Score de Khorana, en nuestro medio no existe un protocolo establecido que se utilice de manera rutinaria para este fin, el empleo de esta puntuación con los cinco elementos clínicos a todos los pacientes con cáncer posibilita poner atención especial en pacientes con un riesgo elevado de desarrollo de enfermedad tromboembólica y así, enfatizar y promover el correcto uso de las medidas anticoagulantes.<sup>13</sup>

El desarrollo de este estudio nos permitirá caracterizar nuestra población de acuerdo al SCORE KHORANA y determinar que pacientes serian tributarios de anticoagulantes, pero a la vez se identificaría cuales pacientes desarrollaron un evento tromboembólico.

Así mismo, este estudio puede ser empleado como piloto y servir para la realización de estudios con mayor impacto, como metaanálisis.

### **1.4. Objetivos generales y específicos**

#### **1.4.1. Objetivo general**

Determinar la utilidad del Score Khorana para predecir ETV durante el tratamiento ambulatorio de pacientes con cáncer.

#### **1.4.2. Objetivos específicos**

- Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con tratamiento quimioterapéutico ambulatorio.
- Determinar el riesgo de eventos tromboembólicos de acuerdo al score Khorana.
- Determinar la presencia de ETV de acuerdo al Score Khorana en pacientes con tratamiento quimioterapéutico ambulatorio.

#### **1.5. Formulación de hipótesis o preguntas de investigación**

La puntuación del Score Khorana tiene una relación directamente proporcional al desarrollo de TEV en pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico ambulatorio.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Enfermedad Tromboembólica Venosa**

El tromboembolismo venoso (TEV) es una afección en la que la sangre se coagula de manera inapropiada formando un coágulo. El término TEV incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP), los coágulos en las venas profundas del cuerpo; y la embolia pulmonar (EP), que ocurre cuando un coágulo se libera y entra en las arterias de los pulmones.<sup>16</sup>

#### **2.1.1. Tromboembolismo Pulmonar**

Un émbolo pulmonar se refiere a la obstrucción de la arteria pulmonar o de una de sus ramas por material; ya sea un trombo, aire o grasa que se origina en otra parte del cuerpo, en el tromboembolismo pulmonar la obstrucción está causada por un trombo.

El TEP se puede clasificar por patrón de presentación, la presencia de estabilidad hemodinámica, la localización anatómica del trombo, y la presencia o ausencia de síntomas.

Los pacientes con TEP agudo presentan síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares, un TEP subagudo se da cuando el paciente presenta síntomas días o semanas luego del evento y un TEP crónico desarrollan síntomas de manera progresiva a lo largo de años, y se puede manifestar como hipertensión pulmonar crónica.<sup>17</sup>

TEP por localización se divide en central y periférico; TEP es diagnosticado cuando el trombo se visualiza en el tronco principal de la arteria pulmonar y o en las arterias pulmonares principales derecha o izquierda. Se diagnosticó EP periférica cuando se



observaron trombos exclusivamente en arterias pulmonares segmentarias o subsegmentarias.<sup>18</sup>

En los pacientes con TEP es importante determinar la estabilidad hemodinámica ya que un paciente con inestabilidad hemodinámica o de "alto riesgo" tiene más probabilidades de presentar un shock obstructivo y fallecer.

La muerte por TEP hemodinámicamente inestable a menudo ocurre dentro de las primeras dos horas, y el riesgo permanece elevado hasta 72 horas después de la presentación.<sup>19</sup>

La incidencia global es mayor en hombres que en mujeres, y aumenta conforme avanza la edad<sup>(20)</sup>, existen factores de riesgo heredados asociados a la enfermedad tromboembólica venosa en general, como el factor V de Leyden o la mutación del gen de la protrombina.<sup>21</sup>

### **2.1.2 Trombosis Venosa Profunda**

El término trombosis se refiere a la formación de un coágulo en el sistema vascular de un ser vivo, cuando esto ocurre en venas profundas se le llama trombosis venosa profunda, esta se presenta generalmente en miembros inferiores, afectando las venas de la pantorrilla, vena femoral y vena poplítea pero puede ocurrir también en las venas de los brazos, venas cerebrales y mesentéricas.

La trombosis venosa profunda que se genera en miembros inferiores se clasifica en proximal y distal, la TVP distal involucra venas de la pantorrilla y la proximal a venas poplíteas o femorales, la TVP proximal tiene mayor importancia clínica ya que es más probable que resulte en tromboembolismo pulmonar y está asociada a

enfermedades crónicas como cáncer y falla cardíaca congestiva, los factores asociados a TVP distal son cirugía reciente e inmovilización.<sup>22</sup>

## **2.2 Etiología**

La etiología de la enfermedad tromboembólica está constituida por un conjunto de factores tanto genéticos como ambientales, es decir, es de causa multifactorial, adicional a esto se sabe que la presencia de un solo factor de riesgo no es suficiente para causar un evento, generalmente es la interacción de varios factores lo que ocasiona un TEV.<sup>16</sup>

El TEV es una enfermedad peligrosa cuya mortalidad al año es del 20%, lo cual se debe principalmente a su estrecha relación con el cáncer, sin embargo, incluso cuando se han excluido pacientes con cáncer, la mortalidad al año es del 10%.<sup>23</sup>

La historia familiar está relacionada con TEV, enfermedades hereditarias como trombofilias se han identificado, estas incluyen; factor V de Layden, mutación del gen G20210A de la protrombina, y deficiencia de los anticoagulantes naturales proteína C, S y antitrombina.<sup>21</sup>

Los factores de riesgo adquiridos más importantes pueden asociarse a enfermedades y cirugía, drogas y comportamiento, de todas las condiciones médicas, el cáncer es por mucho el factor de riesgo más fuerte, aumentando el riesgo de trombosis en más de 50 veces en los primeros seis meses después del diagnóstico.<sup>23</sup>

La hospitalización es un factor de riesgo especialmente importante ya que es durante ésta cuando varios factores de riesgo de riesgo pueden concurrir para causar un TEV como cirugía, trauma, catéteres intravenosos, inmovilización, embarazo, enfermedades crónicas, etc.

Se ha estimado que la mitad de los TEV fuera del hospital pueden ser relacionados a una hospitalización previa.<sup>24</sup>

La cirugía es otro factor de riesgo notable para TVP, en particular en cirugía ortopédica por lo que las guías recomiendan trombo profilaxis para cirugías mayores y toda cirugía ortopédica.

Varias drogas aumentan el riesgo de TVP como los anticonceptivos orales y en la terapia de reemplazo posmenopáusica, los anticonceptivos orales combinados; que contienen un estrógeno y una progestina, aumentan el riesgo de trombosis venosa de 2 a 4 veces.<sup>23</sup>

## **2.3. Fisiopatología**

### **2.3.1 Mecanismos de trombosis asociada al cáncer**

Los mecanismos moleculares que predisponen a los pacientes con cáncer a tener enfermedades tromboembólicas no son completamente comprendidos sin embargo se han descrito varios mecanismos que promueven un estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes con cáncer lo que provoca un aumento de riesgo para eventos tromboembólicos.

Existen mecanismos directos e indirectos que participan en la trombosis del paciente con cáncer<sup>25</sup>:

- La molécula crucial en la activación de la cascada de coagulación es el factor tisular el cual se expresa abundantemente en células subendoteliales como fibroblastos, pericitos y células del músculo liso vascular, y desencadena la hemostasia tras la lesión vascular. El tejido inactivo normal no expresa factor tisular, sin embargo lo

opuesto ocurre con tejido maligno el cual normalmente expresa FT, activando la cascada de coagulación y predisponiendo al paciente con cáncer a eventos trombóticos. La asociación de la expresión de factor tisular tumoral con el riesgo de TEV se ha observado en pacientes con cáncer de páncreas y ovario.

Además, se ha demostrado que la expresión de factor tisular aumenta con los estadios avanzados del cáncer de páncreas conllevando a un pronóstico más precario.

- Las células cancerosas liberan micropartículas las cuales sirven como contribuyentes directos e indirectos al mecanismo protrombótico en el cáncer. La actividad procoagulante de las micropartículas se ha atribuido a la expresión superficial del factor tisular activo, así como a la presencia de fosfatidilserina, que proporciona una superficie cargada negativamente que apoya el ensamblaje de complejos de coagulación.
- El PAI-1 o inhibidor del activador de plasminógeno 1 es una sustancia que inhibe las proteasas tPA y urokinasa, y por lo tanto inhibe la fibrinólisis, se ha demostrado que es secretada por células cancerosas en el cáncer de páncreas, aumentando su concentración en el plasma y por lo tanto aumentando el riesgo de trombosis.
- El ADP y la trombina son agonistas de agregación plaquetaria que se sabe son secretadas por células cancerosas, provocan activación y agregación plaquetaria mediante los receptores P2Y<sub>12</sub> Y P2Y<sub>1</sub>, la trombina es otra sustancia generada por tumores pancreáticos y se ha encontrado incrementada en el plasma de pacientes con cáncer pancreático.
- Las células tumorales sintetizan y secretan varias citoquinas inflamatorias que son trombogénicas, capaces de promover un

fenotipo procoagulante en las células endoteliales del huésped, adicionalmente, la presencia de células tumorales causa una respuesta inflamatoria provocado una liberación de citoquinas que ejercen efectos protrombóticos, entre estas están el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), ambos pueden inducir la expresión de factor tisular y factor de von Willebrand en células endoteliales.

- Factores de crecimiento pro angiogénicos como factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento básico fibroblasto y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) juegan un papel en la regulación de la actividad procoagulante procoagulante en las células huésped, el VEGF se secreta por varias células tumorales y puede inducir la expresión de factor tisular en macrófagos, se ha mostrado que el G-CSF provoca un aumento de marcadores de activación endotelial (trombomodulina y factor de Von Willebrand) y de marcadores de coagulación, sugiriendo un aumento de la activación hemostática, el factor de crecimiento básico fibroblasto aumenta la expresión de factor tisular en células endoteliales.<sup>25</sup>

### **Factores anatómicos**

Ciertos tumores aumentan el riesgo de TEV al comprimir o invadir externamente grandes vasos, como ejemplo, el carcinoma de células renales que infiltra la vena cava inferior en los pacientes, de la misma manera el carcinoma hepatocelular puede comprimir o invadir la vena hepática.

### **Factores específicos del paciente**

El riesgo de TEV aumenta en pacientes con TEV previa, edad avanzada, obesidad y trombofilia hereditaria.

## **Tratamiento quimioterapéutico**

Las terapias contra el cáncer más comúnmente asociadas con la trombosis incluyen L-asparaginasa, usado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) tamoxifeno y raloxifeno, progestionas, talidomida y sus análogos, cisplatino y agentes antiangiogénicos.<sup>26</sup>

## **2.4 Clínica**

### **2.4.1 Clínica de Tromboembolismo Pulmonar**

El tromboembolismo pulmonar tiene variedad de presentaciones clínicas, desde asintomático hasta shock o muerte súbita, el síntoma que más comúnmente se presenta es disnea, seguido de dolor torácico (causado por irritación pleural debido a émbolos distales que causan infarto pulmonar) y tos, otras presentaciones menos comunes son arritmias (fibrilación auricular), síncope, presíncope, e inestabilidad hemodinámica.<sup>27</sup>

Además de los síntomas, el conocimiento de los factores predisponentes de TEV es importante para determinar la probabilidad clínica de enfermedad, que aumenta con el número de factores predisponentes presente; sin embargo, en el 40% de los pacientes con TEP no se encuentran factores predisponentes.<sup>28</sup>

Esto puede realizarse mediante el score Geneva, que calcula la probabilidad pretest de un tromboembolismo pulmonar en cuyos ítems se incluye; historia previa de trombo embolismo y trombosis venosa profunda, cirugía o fracturas, hemoptisis, cáncer, entre otros.<sup>29</sup>

La escala de Wells modificada para embolia pulmonar es otra herramienta utilizada para calcular la probabilidad de tener un TEP.<sup>30</sup>

## **2.4.2 Clínica de Trombosis Venosa Profunda**

De la misma manera que en el tromboembolismo pulmonar, las manifestaciones de la trombosis venosa profunda son inespecíficas, y en la mayoría de los casos los pacientes son asintomáticos, no obstante, se debe sospechar TVP en pacientes que se presenten con inflamación, dolor, calor o eritema en miembros inferiores, generalmente unilateral aunque también puede ser bilateral, en pacientes con TVP distal los síntomas se limitan a la pantorrilla, mientras que los pacientes con TVP proximal pueden tener síntomas en la pantorrilla y en toda la pierna.

En la TVP también es importante conocer los factores de riesgo del paciente y su probabilidad pretest, al igual que para tromboembolismo pulmonar está la escala de Wells modificada para DVT que permite calcular esta probabilidad.<sup>31-32</sup>

## **2.5 Diagnóstico**

### **2.5.1 Diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar**

La combinación de síntomas y hallazgos clínicos con la presencia de factores predisponentes para TEV permite la clasificación de pacientes con sospecha de TEP en distintas categorías de probabilidad clínica previa a la prueba, que corresponden a una prevalencia real creciente de TEP confirmada.

Esta evaluación previa a la prueba se puede realizar mediante juicio clínico (empírico) o mediante el uso de escalas de predicción (Wells y Ginebra). La probabilidad de TEP posterior a la prueba (es decir, después de una pruebas de imagen) depende no solo en las características de la prueba diagnóstica en sí, pero también en la probabilidad previa a la prueba por lo

que este es un paso clave en todos los algoritmos de diagnóstico de TEP.

28

Según la escala de Wells de probabilidad clínica los pacientes se pueden clasificar de probabilidad baja/intermedia a probabilidad alta, a partir de esto se continúa el algoritmo diagnóstico con pruebas de laboratorio e imagen.

### **Gases Arteriales**

En los gases en sangre la hipoxemia se considera un hallazgo frecuente, pero el 40% de los pacientes tienen una saturación de oxígeno normal y un 20% tienen un gradiente A-a normal; la hipocapnia puede ser el único signo sugestivo de TEP y es ocasionado por la taquipnea.<sup>33</sup>

### **Dímero D**

Los niveles de dímero D están elevados en plasma en presencia de trombosis aguda debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo de la prueba del dímero D es alto y un nivel normal de dímero D hace que sea improbable la TEP aguda o la TVP.

### **Angiografía Pulmonar Tomográfica Computarizada (CTPA)**

La CTPA es el método de elección para obtener imágenes de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar. Permite una adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta niveles subsegmentarios.

### **V/Q scan**

La exploración de ventilación / perfusión [V / Q (gammagrafía pulmonar)] es una prueba diagnóstica establecida para sospecha de EP. El propósito de la exploración de ventilación es aumentar la especificidad: En la EP



aguda, se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos (no coincidentes).<sup>28</sup>

### **Eco Doppler**

Con una sospecha clínica de TEP, el eco doppler se utiliza para diagnosticar trombosis venosa profunda, el diagnóstico de TVP es una manera indirecta de determinar la posibilidad de TEP, en el 50 a 70% de casos de TEP, la TVP es positiva, la presencia de una vena no colapsable confirma el diagnóstico, con una sensibilidad mayor del 90% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de trombosis proximal.<sup>33</sup>

### **2.5.2 Diagnóstico de la Trombosis Venosa Profunda**

El diagnóstico de la TVP empieza en el reconocimiento de signos y síntomas, que aunque inespecíficos y variables, son la piedra angular de la estrategia diagnóstica.

El primer paso en el algoritmo diagnóstico al igual que en TEP, es la evaluación de la probabilidad clínica pretest usando el score de Wells, la sensibilidad y la especificidad de los síntomas clínicos son bajas cuando se consideran individualmente; sin embargo, su combinación, utilizando reglas de predicción, permite la clasificación de probabilidad clínica previa a la prueba en dos (probable o improbable TVP) o tres categorías. (probabilidad clínica baja, intermedia o alta).

Un dímero D normal generalmente hace que el TVP sea improbable, los ensayos ELISA cuantitativos tienen una sensibilidad mayor al 95%, que permite descartar, en caso de ser negativo, TVP. El dímero D de ELISA negativo puede excluir la TVP sin más pruebas en el 30% de los pacientes con riesgo tromboembólico a los 3 meses <1% sin tratamiento.

En pacientes con una probabilidad de TVP no es necesario el dímero D, por lo que se debe iniciar con estudio de imágenes, para esto se utiliza el ultrasonido venoso (VUS) ya que es el método de diagnóstico de primera línea, los criterios de diagnóstico de TVP por imagen son; Los criterios de diagnóstico de la TVP son la incompresibilidad de la vena, imágenes directas del trombo con agrandamiento de las venas y flujo anormal espectral y Doppler color.

Ante la sospecha clínica de TVP, el ultrasonido tiene una sensibilidad del 94.2% para trombo proximal, y 63.5% para TVP distal aislado, con una especificidad de 93.8%.<sup>34</sup>

## **2.6 Score Khorana**

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es elevado en el cáncer, pero los factores de riesgo individuales no pueden identificar un grupo de pacientes ambulatorios de riesgo suficientemente alto para la trombopprofilaxis. En el año 2008 Khorana et al. desarrolló un modelo simple para predecir el TEV asociado a la quimioterapia utilizando variables clínicas y de laboratorio iniciales.

La asociación de TEV con múltiples variables se caracterizó en una cohorte de derivación de 2701 pacientes ambulatorios con cáncer de un estudio observacional prospectivo. Se derivó y validó un modelo de riesgo en una cohorte independiente de 1365 pacientes del mismo estudio.

Se identificaron cinco variables predictivas en un modelo multivariado: sitio del cáncer (2 puntos para el sitio de muy alto riesgo, 1 punto para el sitio de alto riesgo), recuento de plaquetas de  $350 \times 10^9 / L$  o más, hemoglobina menor de  $100 \text{ g} / L$  ( $10 \text{ g} / dL$ ) y / o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, recuento de leucocitos superior a  $11 \times 10^9$

(9) / L e índice de masa corporal de 35 kg / m (2) o más (1 punto cada uno ). Las tasas de TEV en las cohortes de derivación y validación, respectivamente, fueron 0,8% y 0,3% en riesgo bajo (puntuación = 0), 1,8% y 2% en riesgo intermedio (puntuación = 1-2) y 7,1% y 6,7 % en la categoría de alto riesgo (puntuación > / = 3) durante una mediana de 2,5 meses.

Este modelo puede identificar a pacientes con un riesgo a corto plazo de casi el 7% de TEV sintomático y puede usarse para seleccionar pacientes ambulatorios con cáncer para estudios de tromboprofilaxis.<sup>35</sup>

### **2.6.1 Variables del estudio Khorana y su relación con el riesgo de ETV.**

Las variables incluidas en el score Khorana han sido estudiadas y su relación con TEV ha sido descrita en la literatura, recientemente, en un estudio de casos y controles realizado con una muestra de 732 pacientes, la obesidad, una de las variables incluida en el score, asignando un punto, por un IMC mayor a 35, se asoció con un riesgo 6,2 veces mayor de TEV<sup>48</sup>.

El riesgo de TEV asociado a la obesidad fue mayor en pacientes mayores de 50 años y en los casos incluidos en las clases II y III de obesidad. La interacción entre la obesidad y otro factor de riesgo adquirido casi duplica el riesgo de TEV. El análisis de regresión logística multivariable mostró que la obesidad es un factor de riesgo independiente de TEV tanto para pacientes femeninos como masculinos.

La obesidad se asocia con inactividad, aumento de la presión intraabdominal, un estado inflamatorio crónico de bajo grado, alteración de la fibrinólisis, niveles altos de fibrinógeno, factor de von Willebrand y factor VIII, lo que conduce a una condición protrombótica y un riesgo elevado de TEV<sup>48</sup>.

En cuanto a la edad, en el estudio Khorana (2008) no se encontró asociación significativa con TEV cuando la población se dividió en 65 años o cuando se categorizó como menor de 40 años, 40 a 65 años y de 65 años o más. Sin embargo, se ha demostrado relación entre la edad y el riesgo de TEV tanto en relación al cáncer, como independientemente de la enfermedad. Un gran estudio prospectivo encontró que las personas de 85 años o más tienen una tasa de incidencia casi 10 veces mayor en comparación con las personas de 45 a 54 años<sup>49</sup>.

Asimismo, el aumento de la edad es un factor de riesgo de TEV en la población oncológica. En estudios de cohortes retrospectivos, los pacientes con cáncer de edad  $\geq 65$  años tienen una mayor probabilidad de desarrollar TEV en comparación con los pacientes más jóvenes.<sup>50</sup>

El envejecimiento es un proceso natural que conduce a una disminución de las funciones físicas y posiblemente mentales. Estos cambios predisponen a los ancianos a desarrollar enfermedades como el cáncer. Por lo tanto, la senescencia per se puede, al menos en parte, explicar la mayor incidencia de accidentes de ETV en pacientes tratados con quimioterapia y el aumento de la mortalidad relacionada con la ETV. Está bien establecida la disminución del metabolismo y eliminación de los fármacos en los ancianos en comparación con las personas más jóvenes por lo que las dosis de quimioterapia suelen ajustarse según la edad; sin embargo, el envejecimiento puede impactar con un aumento en los efectos secundarios de la terapia, como puede demostrarse por la diferencia significativa en creatinina entre pacientes jóvenes y pacientes ancianos que se encontró en un estudio del año 2013.<sup>51</sup>

Tal como refiere Khorana, varios estudios han demostrado la asociación en mayor o menor medida de TEV con el sitio de cáncer, el sitio de cáncer primario es frecuentemente identificado como un factor de riesgo por TEV, siendo el cáncer de páncreas, útero, pulmón, y tracto gastrointestinal

relacionados a una mayor incidencia de TEV.<sup>52</sup> Por el contrario, las tasas de aumento de TEV en pacientes con cáncer pueden reflejar la frecuencia de cáncer dentro de la población en general, observándose una mayor incidencia en mujeres con cáncer de ovario, mama y pulmón y una mayor incidencia observada en hombres con cáncer de próstata, cáncer colorrectal y de pulmón. Independientemente de estas diferencias, se acepta universalmente que la incidencia de TEV no es equivalente en diferentes tipos de cáncer, lo que puede sugerir mecanismos específicos del cáncer que desempeñan un papel en la trombosis asociada al cáncer.<sup>52</sup>

Durante el estudio Khorana fue posible observar una asociación importante en una hemoglobina menor a 10 g/dl y el uso de AEE, dentro del estudio se encontró que 75% de los pacientes con hemoglobina < 10 g/dl recibieron tratamiento con AEE así que por este motivo se analizaron ambas variables como una misma categoría.

La relación temporal entre la trombocitosis en el momento de la administración de quimioterapia y el inicio clínico de los eventos trombóticos sugiere que la trombocitosis juega un papel en el desencadenamiento de complicaciones trombóticas.<sup>53</sup> De la misma se investigó la relación entre el conteo de leucocitos y los eventos isquémicos, y se encontró que en relación con el cuartil con el recuento de leucocitos más bajo al inicio (<5,9 × 10<sup>9</sup>/L), los pacientes en el cuartil superior (>8,2 × 10<sup>9</sup>/L) tenían un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (riesgo relativo 1,30; P = 0,007), infarto de miocardio (riesgo relativo 1,56, P <0,001) y muerte vascular (riesgo relativo 1,51; P <0,001) después del ajuste por otros factores de riesgo.<sup>54</sup>

### **2.6.2 Validación externa del Score Khorana**

Nick Vans Es et al, realizaron en el año 2020 un meta-análisis donde se buscó examinar el rendimiento de la puntuación de Khorana en la evaluación del riesgo de TEV a los 6 meses, y la eficacia y seguridad de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con puntuación de

Khorana de alto riesgo. Vans Es et al, encontraron que, entre aquellos con otros tipos de cáncer, una puntuación de alto riesgo se asoció con un riesgo tres veces mayor de TEV en comparación con una puntuación de riesgo bajo a intermedio, sin embargo, la puntuación de Khorana no pudo estratificar a los pacientes con cáncer de pulmón en función de su riesgo de TEV.<sup>55</sup>

El estudio prospectivo CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study) aplicó el Score Khorana en una población de 819 pacientes con diferentes tipos de cáncer, dicho estudio concluyó que la sensibilidad y especificidad alcanzadas por el score fueron similares a las obtenidas por Khorana et al, por lo que el estudio podía ser replicable, sin embargo CATS encontró una mayor incidencia de ETV, esto debido a que el seguimiento se realizó por período de 6 meses comparado a los 2,5 meses del estudio original de Khorana. Dentro del mismo estudio se propuso una versión ampliada del score Khorana implementando dos nuevos parámetros, dímero D y P selectina, sin embargo, este score no ha sido validado y tampoco puede implementarse de forma sencilla en la práctica clínica.<sup>56</sup>

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en pacientes con cáncer recién diagnosticados mostró tasas significativamente más altas de TEV con un mayor SK, lo que confirma su capacidad predictiva. Más del 25% de los pacientes con cáncer tenían un KS de 2, y estos pacientes tenían aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar un TEV en comparación con los pacientes con KS = 0.<sup>36</sup>

Otro estudio de cohorte retrospectivo del año 2019 con una muestra de 339 pacientes de los cuales 277 pacientes fueron elegibles, encontró que en comparación con los que tenían un SK bajo (0), los que tenían un SK alto ( $\geq 3$ ) tenían un riesgo significativamente mayor de TEV, además una puntuación Khorana intermedia – alta se asoció estadísticamente con un aumento de la mortalidad durante el período de estudio de 2,5 años.<sup>37</sup>

En un metanálisis se incluyeron un total de 45 artículos y ocho resúmenes, que comprenden 55 cohortes que inscriben a 34 555 pacientes ambulatorios con cáncer se mostró que la puntuación de Khorana puede seleccionar pacientes de alto riesgo para la tromboprofilaxis en general. Estos hallazgos indican que la puntuación de Khorana puede ayudar a los médicos a seleccionar pacientes con alto riesgo de TEV para la tromboprofilaxis, lo que respalda las sugerencias presentadas en algunas guías y podría acelerar su implementación en la práctica clínica.<sup>10</sup>

## CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1 Diseño de Investigación

Se procedió a realizar un estudio observacional, descriptivo y analítico de tipo transversal. Los datos se extrajeron a partir de historias clínicas de pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterapéutico ambulatorio.

#### 3.1.1 Lugar de investigación

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Oncológico "Julio Villacreses Colmont" de Solca- Manabí.

#### 3.1.2 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Valores	Medición
<b>Sexo</b>	Condición biológica determinada por cromosomas	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Masculino</li><li>• Femenino</li></ul>	Historia clínica
<b>Edad</b>	Años transcurridos desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Expresado en años	Historia clínica
<b>Plaquetas pre-quimioterapia</b>	Concentración sérica de plaquetas	Cuantitativa discreta	Expresado en cel/mm <sup>3</sup>	Historia Clínica
<b>Leucocitos pre-quimioterapia</b>	Concentración sérica de leucocitos	Cuantitativa discreta	Expresado en cel/mm <sup>3</sup>	Historia Clínica
<b>Hemoglobina</b>	Concentración sérica de hemoglobina	Cuantitativa continua	Expresado en g/dl	Historia Clínica



<b>IMC</b>	Razón obtenida a través de la relación entre el peso y la talla	Cuantitativa continua	Expresado en kg/m <sup>2</sup>	Historia clínica
<b>Localización del cáncer</b>	Localización anatómica del cáncer	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mama</li> <li>• Estómago</li> <li>• Testículo</li> <li>• Pulmón</li> <li>• Páncreas</li> <li>• Colon</li> <li>• Hematológico</li> <li>• Otros</li> </ul>	Historia clínica
<b>Score Khorana</b>	Escala de predicción de desarrollo de ETV en pacientes con cáncer	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo bajo: 0</li> <li>• Riesgo intermedio: 1 – 2</li> <li>• Riesgo alto ≥ 3</li> </ul>	Historia clínica
<b>ETV</b>	Diagnóstico de Enfermedad Tromboembólica	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia clínica
ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa				

### 3.2 Población y Muestra

**3.2.1. Población:** Pacientes con diagnóstico de cáncer en tratamiento quimioterapéutico ambulatorio del Hospital Oncológico “Julio Villacreses Colmont” Solca Manabí.

**3.2.2 Muestra:** Dado el reducido número de población, se decidió emplear a la población total y no sacar una muestra. De esta manera, incrementa la fiabilidad del estudio al reducir el error aleatorio.

### **3.2.3 Criterios de inclusión:**

1. Pacientes que hayan sido diagnosticados con cáncer que se encuentren en tratamiento con quimioterapia ambulatoria.
2. Edad mayor 18 años.
3. Pacientes que cumplan su esquema de quimioterapia rutinariamente.

### **3.2.4 Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con cáncer sin sitio primario conocido.
2. Pacientes con diagnóstico concomitante de una enfermedad infecciosa.
3. Pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes.

## **3.3 Métodos e instrumentos**

### **3.3.1 Procedimiento**

Se realizará una revisión de las historias clínicas y exámenes de los pacientes en tratamiento con quimioterapia ambulatoria del hospital de Solca Manabí, de las cuales se extraerán datos como demográficos como sexo y edad. Se aplicará el score Khorana en cada caso el cual incluye parámetros como recuento de plaquetas, leucocitos pre-quimioterapia, hemoglobina, IMC y sitio de cáncer.

La tabulación de los datos brutos se realizará en el programa de Microsoft Excel. Posteriormente se realizará la base de datos y análisis estadístico empleado el programa SPSS V.26.0.

### **3.3.2 Recursos humanos y cronograma de actividades**

- Tutor: Dra. Lourdes González-Longoria Boada
- Estudiante: Daniela Villacreses

Actividad	Responsable	Meses											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Elaboración de la ficha técnica.	Daniela Villacreses	x	x	x									
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Daniela Villacreses				x	x							
3. Solicitud de permiso por escrito al hospital.	Daniela Villacreses				x	x							
4. Elaboración de anteproyecto	Daniela Villacreses					x	x						
5. Entrega del primer borrador	Daniela Villacreses						x						
6. Aprobación de anteproyecto	Daniela Villacreses						x						
7. Recolección de datos	Daniela Villacreses				x	x	x	x	x				
8. Procesamiento de datos	Daniela Villacreses								x	x			
9. Elaboración final del trabajo de titulación	Daniela Villacreses								x	x	x	x	
10. Entrega final de tesis	Daniela Villacreses											x	x
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación	Daniela Villacreses												x
12. Sustentación de tesis	Daniela Villacreses												x

### 3.3.3 Recursos Materiales

- Hojas para fichas de recolección de datos

- Laptop
- Internet
- Impresora

### **3.3.4 Análisis de datos**

Se elaborará una base de datos en Excel, y posteriormente utilizaremos el programa SPSS versión 26.0 para realizar el análisis estadístico pertinente. Dentro del análisis descriptivo, las variables cuantitativas de distribución paramétrica se reportaron con la media  $\pm$  desviación estándar, las variables cuantitativas de distribución no paramétrica con mediana  $\pm$  rango intercuartil y las variables cualitativas con frecuencia y porcentaje. Se utiliza el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables cuantitativas (ver Anexo 3).

Para la determinación del impacto del score Khorana en el desarrollo de ETV se empleó el uso del test de Chi cuadrado. Posteriormente para determinar el riesgo de sufrir una ETV en base al score Khorana se empleó el uso de una regresión log ística binaria. La significancia estadística se obtuvo con niveles  $<0.05$ , empleando intervalos de confianza del 95%.

### **3.4 Aspectos éticos y legales**

La investigación cumplirá con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos.

El estudio fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Debido a que la información será recolectada mediante las historias clínicas de forma anónima, no será necesario realizar un documento de consentimiento informado para poder incluir a los pacientes con cáncer en tratamiento quimioterapéutico ambulatorio.

La información obtenida será codificada con numeración con el objetivo de mantener la confidencialidad de los participantes del estudio.

La información que proporcionará el presente estudio será fidedigna y segura, se descarta cualquier tipo de intervención o alteración de la información, con el propósito de lograr los objetivos y confirmar la hipótesis.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

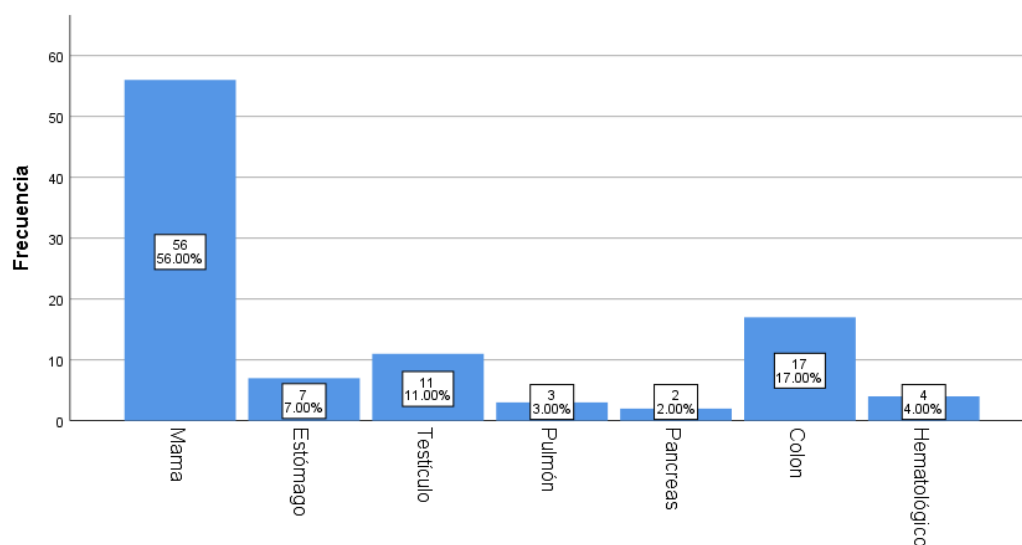
### 4.1 Resultados

**Tabla 1. Características descriptivas de la población**

Variable	Valor (n = 100)
Edad (años)	53.95 ± 16.03
Sexo (n; %)	
Masculino	30 (30)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.75 (24.13 – 30.78)
ETV (n; %)	15 (15)
Sí	
Las variables cualitativas están expresadas como porcentaje; las variables continuas de distribución normal como media ± desviación estándar y las de distribución no paramétrica como mediana (rango intercuartil). Autora: Daniela Villacreces.	

Se pudo recolectar un total de 100 participantes que sirvieron como muestra para el presente estudio. Dentro de las variables epidemiológicas de la muestra, se determinó que la edad media fue de 53.95 años. Por otro lado, del total de la población el 30% perteneció al sexo masculino. En cuanto al desarrollo de ETV, se encontró que el 15% de los pacientes en tratamiento quimioterapéutico ambulatorio lo desarrolló. Así mismo, se encontró mediana de IMC de la población fue de 26.75, correspondiente a sobrepeso.

**Gráfico 1. Frecuencia de localización del cáncer**



Dentro de la población estudiada, se determinó la distribución de la localización de los tumores. En primera instancia, se determinó que los cánceres de origen mamario son los más frecuentes, llegando a representar el 56% de la población. Del otro extremo quedó el cáncer de páncreas, que tan sólo representó el 2% de la población. Además, se observó que el cáncer de colon y de testículo se encuentran en segundo y tercer lugar en frecuencia, respectivamente.

**Tabla 2. Frecuencia de ETV por sitio de origen tumoral**

Localización (n)	Frecuencia de ETV (n; %)
Mama (56)	3 (5.40%)
Estómago (7)	2 (28.60%)
Testículo (11)	1 (9.10%)
Pulmón (3)	1 (33.33%)
Páncreas (2)	1 (50.00%)
Colon (17)	3 (17.60%)
Hematológico (4)	4 (100%)

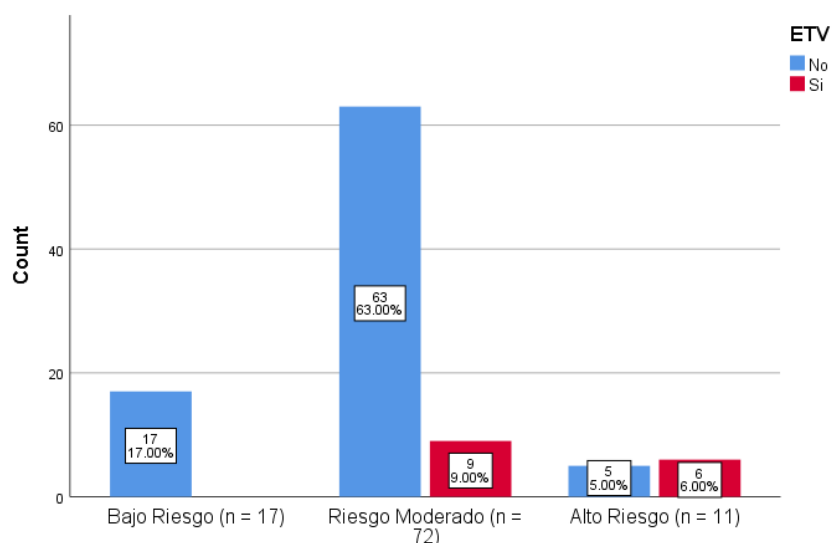
Al analizar el desarrollo de ETV según el origen tumoral, se pudo observar que el 100% de los pacientes con tumores hematológicos desarrollaron ETV. El segundo lugar lo ocupa el cáncer de páncreas, en el cual el 50% de los pacientes desarrollo un ETV. El tercer lugar lo obtuvo el cáncer de pulmón, con el 33.33%, mientras que el cáncer de mama, a pesar de ser el más prevalente, fue el que menos proporción de ETV tuvo, llegando a representar el 5.40% de la población.

**Tabla 3. Distribución de los pacientes en tratamiento ambulatorio según su score Khorana**

Score Khorana	Frecuencia (n; %)
Bajo riesgo	17 (17.00%)
Riesgo intermedio	72 (72.00%)
Riesgo alto	11 (11.00%)

Dentro de la población de 100 pacientes, se encontró que la distribución del score Khorana fue variable. En primera instancia, se pudo encontrar que el 17% de la población fue categorizada dentro del riesgo bajo de desarrollo de TEV según el score de Khorana. A parte de esto, se pudo encontrar que el 72% de la población, la mayor proporción, tuvo un riesgo intermedio. Finalmente, el riesgo elevado sólo ocurrió en el 11% de la población.

**Gráfico 2. Frecuencia de ETV según score Khorana**



Al realizar un análisis de ETV según la puntuación en el score Khorana se determinó que, entre los pacientes con riesgo bajo, ninguno desarrolló una EVT. Interesantemente se pudo encontrar que, del total de 72 pacientes categorizados con riesgo moderado, sólo el 12.5% pacientes desarrollaron un ETV. Finalmente, se pudo encontrar que de los 11 pacientes categorizados en riesgo elevado, el 54.5% desarrollaron un episodio de ETV.

**Tabla 4. Asociación entre score de Khorana y desarrollo de ETV**

Score Khorana	Desarrollo de ETV (si; %)	<i>p</i>
Riesgo bajo	0 (0)	0.164
Riesgo moderado	9 (12.5)	0.534
Riesgo alto	6 (54.5)	0.001

Se pudo determinar que los pacientes categorizados con riesgo alto en la escala de Khorana tienen mayor riesgo de desarrollo de ETV ( $p = 0.001$ ). No obstante, tanto para los pacientes de riesgo bajo ( $p = 0.164$ ) como los de riesgo intermedio ( $p = 0.534$ ), la escala pierde significancia y deja de existir asociación con el desarrollo de ETV.



**Tabla 5. Riesgo de desarrollo de ETV según score Khorana**

Score Khorana	<i>p</i>	OR
Riesgo bajo	Valor referencial	Valor referencial
Riesgo moderado	0.998	21.38
Riesgo alto	0.002	2.12

Al analizar el riesgo de ETV según la escala Khorana, se encontró que únicamente los pacientes categorizados con riesgo alto presentan un incremento de 2 veces de presentar un ETV en comparación a los pacientes con riesgo bajo. Interesantemente, los pacientes con riesgo intermedio no presentan incremento del riesgo de ETV en comparación con los pacientes con riesgo bajo ( $p = 0.998$ )

#### **4.2 Discusión**

Dentro de los resultados previamente descritos se encuentra que en los datos epidemiológicos relacionados al sexo de los pacientes, son las mujeres, quienes conforman la mayor parte de la muestra (70%), lo cual se correlaciona con un estudio realizado en una población similar en el año 2019 en el hospital SOLCA Guayaquil donde se usó una muestra de 18.800 pacientes recientemente diagnosticados con cáncer, cuyos resultados demostraron de forma similar una incidencia mayor en mujeres, (63%) frente a la incidencia en el sexo masculino la cual fue considerablemente menor (37%)<sup>40</sup>.

En cuanto a los grupos etarios, el grupo con mayor porcentaje fue el de adultos y adultos mayores. La muestra de pacientes que comprenden las edades entre 51 a 60 representan el 25% total de la muestra siendo así el grupo con mayor prevalencia dentro del estudio; datos similares se encontraron en un estudio realizado en el año 2020, de igual manera en el Hospital SOLCA Guayaquil, donde se observó que en mujeres el grupo de edad más afectado fue de 50 a 54 años y en hombres el grupo de 65 a 69 años, siendo resultados similares a los encontrados en un estudio realizado

en la ciudad de Ambato, donde los hallazgos indican que la mayor incidencia de neoplasias se encuentra entre las edades de 40 a 60 años y mayores de 65 años. <sup>41</sup>

Es conocida la relación entre el cáncer y el sobrepeso, entre los resultados del presente estudio se encontró que la mayoría de pacientes pertenecen a la categoría de sobrepeso, con una mediana de 26.75. Existe evidencia que indica que un exceso de peso está relacionado con cáncer en por lo menos 13 sitios anatómicos, incluyendo adenocarcinomas endometriales, esofágicos, renales y pancreáticos; carcinoma hepatocelular; cáncer de cardias gástrico; meningioma; mieloma múltiple; cáncer colorrectal, de mama posmenopáusico, de ovario, de vesícula biliar y de tiroides. <sup>42</sup>

Estos hallazgos son respaldados por una revisión general reciente de revisiones sistemáticas y 204 metanálisis que han evaluado la relación entre la adiposidad y el riesgo de cáncer, el hallazgo más valioso de este análisis general fue la fuerte evidencia de la asociación entre la obesidad y el cáncer, predominantemente cánceres de órganos digestivos y cánceres de órganos sensibles a hormonas en mujeres. <sup>43</sup>

Al encontrar una muestra donde el sexo que predominó en mayor parte fue el femenino, se observó que el cáncer más frecuente fue el de mama. En un estudio realizado en la ciudad de Quito, en el año 2018, se encontró que durante varios años el cáncer con mayor prevalencia entre la población femenina fue el de cérvix, sin embargo en los últimos años el cáncer de mama se estaba incrementando y el de cérvix disminuyendo, los autores de dicho estudio atribuyen este fenómeno a los cambios de estilo de vida y al mayor acceso de servicios de salud y nivel educativo de las mujeres, con campañas informativas de prevención que debieron impactar en la disminución de la incidencia de cáncer de cérvix. <sup>44</sup>

La frecuencia de eventos trombóticos encontrada en el presente estudio fue del 15%. En un estudio de cohorte realizado en Estados Unidos con una muestra de 17.284, con una media de seguimiento de 3 a 12 meses, encontró que la incidencia global de ETV en la cohorte con cáncer fue del

12,6%, versus el 1.6% de incidencia en el grupo control, lo cual se relaciona con los hallazgos del presente estudio, sin embargo, cabe recalcar que dicho estudio tomó en cuenta como muestra a pacientes con neoplasias sólidas de alto riesgo, lo cual puede resultar en una incidencia más elevada comparado a otros tipos de cáncer.<sup>45</sup>

En base al análisis empleado, se pudo determinar que existe una asociación significativa entre los pacientes categorizados con riesgo alto en base al score Khorana y el desarrollo de ETV ( $p = 0.001$ ). Estos resultados no se asemejan a la mayor parte de estudios realizados. Por ejemplo, en el estudio de Overvad TF et al, se analizaron a un total de 40218 pacientes con cáncer en tratamiento ambulatorio.<sup>46</sup> Interesantemente, Overvad TF et al terminaron que el score de Khorana es una herramienta útil en el caso de predecir el desarrollo de ETV, con independencia de la categoría de riesgo de los pacientes.<sup>46</sup> No obstante, Barni S et al encontraron que el uso del score Khorana como predictor de desarrollo de ETV no es una herramienta útil en el caso de pacientes con riesgo bajo e intermedio, posterior a analizar un total de 1380 pacientes. En general, esta disociación de resultados de los distintos estudios puede deberse al tamaño de la población de estudio, en donde se ve que a medida que la población incrementa, los resultados significativos comienzan a aparecer, disminuyendo así el error aleatorio.<sup>47</sup>

El presente estudio conllevaba limitaciones, una de ellas, el tamaño de la muestra, por lo que se recomienda hacer un estudio con una población mayor que permita corroborar la utilidad del score Khorana en todas las categorías de riesgo, al disminuir el error aleatorio. Así mismo, al incluir muchos tipos de cáncer dentro del análisis, los resultados tienden a infraestimarse, por lo que se recomienda la realización de estudios que analicen el uso del score Khorana en un único tipo de cáncer y ver si su utilidad se mantiene. Finalmente, el estudio presente debe ser considerado como un estudio piloto, que abra la puerta a la realización de más estudios con el uso del score Khorana, para de esta forma encontrar si su utilidad es

importante con pacientes latinoamericanos. A parte de esto, este estudio puede servir como parte de un metaanálisis, para encontrar con mayor precisión la utilidad del score Khorana.

### **Conclusiones**

De acuerdo con las características epidemiológicas correspondientes a la edad, el grupo más predominante en la muestra fue el grupo de adultos, ya que la media de edad fue de 54 años. En cuanto al sexo, la población femenina fue la más prevalente, representando el 70% de los sujetos de estudio. La mayoría de los pacientes del estudio entraron en la categoría de sobrepeso, con una mediana de 26.75.

En cuanto a la distribución del sitio anatómico del cáncer, se pudo encontrar que los de origen mamario son los más prevalentes en la población, representando el 56%. En orden de frecuencia le siguen los tumores de origen en colon y testicular, representando el 17% y 11% de la población respectivamente. Interesantemente, el tumor menos frecuente de la población es el de páncreas, representando tan solo el 2%. A pesar de que los tumores mamaros fueron los más frecuentes, solo el 5.4% de los desarrolló una ETV. Por otro lado, hasta el 50% de los pacientes con cáncer de páncreas desarrolló un ETV, siguiendo en frecuencia de desarrollo de ETV el tumor pulmonar y el de origen estomacal.

En cuanto a la puntuación del score Khorana de los pacientes del estudio se encontró que el 17% se categorizó como bajo riesgo, mientras que el 72% fue categorizado como riesgo moderado y finalmente el 11% como riesgo alto. mayoría puntuaron un score de bajo riesgo (55%), los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo conformaron el 47% de la muestra. Entre los pacientes categorizados con riesgo bajo, ninguno desarrolló un ETV. En el caso de los categorizados con riesgo moderado, el 12.5% desarrolló ETV y en el caso de los de riesgo alto, el 54.5% lo desarrolló.

En el estudio se pudo determinar que el uso del score Khorana se asocia significativamente con el desarrollo de ETV únicamente en los pacientes que se encuentran categorizados como riesgo alto ( $p = 0.001$ ). En el caso

de pacientes de riesgo bajo o intermedio, el uso del score Khorana no se asocia al desarrollo de ETV ( $p > 0.050$ ). Finalmente se pudo encontrar que existe dos veces el riesgo de desarrollo de ETV en pacientes con un score de Khorana alto.

## Bibliografía

1. Gimbel IA, Mulder FI, Bosch FTM, Freund JE, Guman N, Es N, et al. *Pulmonary embolism at autopsy in cancer patients. J Thromb Haemost. 2021 May;19(5):1228–35. Maneyro AJ. Trombosis y cáncer. ¿Quién complica a quién? Trombosis incidental. XIII Congreso del Grupo CAHT.2018;22:311-5*
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005; 293(6): 715-722.*
3. Noble S, Pasi J. *Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. Br J Cancer. 2010; 102 Suppl 1: S2-9.*
4. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. *The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1277–87.*
5. Sanfilippo KM, Carson KR, Wang T, Luo S, Edwin N, Kuderer N, et al. *Evaluation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma. Res Pract Thromb Haemost [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 May 17];6(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rth2.12634>*
6. Khorana AA, Kuderer NM, McCrae K, Milentijevic D, Germain G, Laliberté F, et al. *Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by khorana score risk levels. Cancer Med. 2020 Nov;9(21):8062–73.*
7. Guman NAM, van Geffen RJ, Mulder FI, van Haaps TF, Hovsepjan V, Labots M, et al. *Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-*

- SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer. *J of Thrombosis Haemost.* 2021 Dec;19(12):2974–83.
8. Li A, Kuderer NM, Garcia DA, Khorana AA, Wells PS, Carrier M, 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):2141–51
  9. Mulder F, Candeloro M, Kamphuisen P, Di Nisio M, Bossuyt P, Guman N 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.
  10. Murthy S, Cushman M, Bobrow D, Kamel H, E. Merkler A, S. V Elking M et al. Ability of the Khorana Score to Predict Recurrent Thromboembolism in Cancer Patients with Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2018;57:111-115.
  11. Key N, Khorana A, Kuderer N, Bohlke K, Lee A, Arcelus J et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(5):496-520.
  12. Ahmed G, Nasir HG, Hall K, Weissmann L. Validation of the Khorana Score to Assess Venous Thromboembolism and Its Association with Mortality in Cancer Patients: A Retrospective Community-based Observational Experience. *Cureus [Internet].* 2020 Apr 29 [cited 2022 May 17]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/31146-validation-of-the-khorana-score-to-assess-venous-thromboembolism-and-its-association-with-mortality-in-cancer-patients-a-retrospective-community-based-observational-experience>
  13. Martin K, Molsberry R, Khan S, Linder J, Cameron K, Benson A. Preventing venous thromboembolism in oncology practice: Use of risk assessment and anticoagulation prophylaxis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(7):1211-1215.

14. Holmes CE, Ades S, Gilchrist S, Douce D, Libby K, Rogala B, et al. Successful model for guideline implementation to prevent cancer-associated thrombosis: venous thromboembolism prevention in the ambulatory cancer clinic. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(9):e868–74.
15. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deepvein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063):3060-3073. doi:[10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1)
16. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiology.* 1 de febrero de 2019;4(2):163-73.
17. Alonso Martínez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieta Echezarreta MA, García IV, Álvaro JR. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. *N Am J Med Sci.* marzo de 2016;8(3):134-42.
18. Obi M, Packer CD. Submassive pulmonary embolism: A re-evaluation of hemodynamic instability. *Cureus.* 2019;11(5):e4644.
19. Heit J, Spencer F, White R. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 1 de enero de 2016;41:3-14.
20. Hotoleanu, C. Genetic risk factors in venous thromboembolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017; 906, 253–272.
21. Waheed SM, Kudaravalli P, Hotwagner DT. Deep Vein Thrombosis. [Updated 2020 Aug 10]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/>*
22. Rosendaal F. Causes of venous thrombosis. *Thrombosis Journal [Internet].* 2016 [cited 26 January 2021];14(S1):1-5. Available from: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0108-y>

23. Balachandran R, Jensen KK, Burcharth J, Ekeloef S, Schack AE, Gögenur I. Incidence of Venous Thromboembolism Following Major Emergency Abdominal Surgery. *World J Surg.* 2020 Mar;44(3):704-710. doi: 10.1007/s00268-019-05246-x. PMID: 31646367.
24. Wong E, Chaudhry S. Venous thromboembolism (VTE) | McMaster Pathophysiology Review [Internet]. *Pathophys.org.* 2021 [cited 26 January 2021]. Available from: <http://www.pathophys.org/vte/>
25. Behraves S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR, et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. Prisco D, editor. *Thrombosis.* 5 de enero de 2017;2017:3039713.
26. B Taylor Thompson, MD Christopher Kabrhel, MD, MPH. Overview of acute pulmonary embolism in adults. *Walthman (MA): UpToDate;* 2021 [acceso 12 de enero de febrero]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
27. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 21 de enero de 2020;41(4):543-603.
28. Sabour, S., 2020. Comment on “The diagnostic value of D-dimer with simplified Geneva score (SGS) pre-test in the diagnosis of pulmonary embolism (PE)”. *Journal of Cardiothoracic Surgery,* 15(1).
29. Machado Villarroel, L. and Dimakis Ramírez, D., 2017. Enfoque diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. *Acta Médica Grupo Ángeles,* 15(1), pp.36-46.
30. Kenneth A Bauer, MD Menno V Huisman, MD, PhD. Clinical presentation and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. *Walthman (MA): UpToDate;* 2021 [acceso 12 de enero de febrero]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



31. Bernardi E, Camporese G. *Diagnosis of deep-vein thrombosis. Thrombosis Research.* 2018;163:201-206.
32. Ubaldini J, Bilbao J. *Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. Revista Argentina Cardiología.* 2016;84:74-91.
33. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R et al. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. European Heart Journal (2018) 39, 4208–4218.*
34. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood* 2008; 111:4902.
35. Khorana A, Kuderer N, McCrae K, Milentijevic D, Germain G, Laliberté F et al. *Cancer associated thrombosis and mortality in patients with cancer stratified by khorana score risk levels. Cancer Medicine.* 2020;9(21):8062-8073.
36. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten H, Mahé I et al. *Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. Haematologica.* 2017;102(9):1494-1501.
37. Haddad T, Greeno E. *Chemotherapy-induced thrombosis. Thrombosis Research.* 2006;118(5):555-568.
38. J. Munoz A, Gallardo E. *Trombopprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2016 [cited 30 April 2022];:1-12. Available from: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Articulo\\_1\\_Dr\\_Munoz\\_y\\_Dr\\_Gallardo.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Articulo_1_Dr_Munoz_y_Dr_Gallardo.pdf)*
39. Real-Cotto J, Quinto-Briones R, Tanca-Campozano J, Puga-Peña G, Jaramillo-Feijoo L. *Incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil. Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet]. 2019 [citado 2 May 2022]; 35 (2) Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/783>*

40. JARAMILLO-FEIJOO, L.; REAL-COTTO, J.; TANCA-CAMPOZANO, J.; PUGA-PEÑA, G. & QUINTO-BRIONES, R. *Incidencia y mortalidad del cáncer, en Hospital Solca - Guayaquil. J. health med. Sci.*,6(3):227-232, 2020.
41. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. *Body Fatness and Cancer-- Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med* 2016;375:794-8.
42. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. *Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. Bmj* 2017;356:j477.
43. Corral Cordero F, Cueva Ayala P, Yépez Maldonado J, Tarupi Montenegro W. *Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito - Ecuador [Internet]. Scielo. 2018 [cited 2 May 2022]. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342018000100035&script=sci\\_arttext&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342018000100035&script=sci_arttext&tlng=es)*
44. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. *Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer. 2013 Feb 1;119(3):648-55. doi: 10.1002/cncr.27772. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22893596.*
45. Mandala M, Clerici M, Corradino I, Vitalini C, Colombini S, Torri V, 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;23:1416-*
46. Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, Skjøth F, Albertsen IE, Noble S, et al. *Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. Blood Advances. 2022 May 24;6(10):2967–76.*
47. Barni S, Rosati G, Lonardi S, Pella N, Banzi M, Zampino MG, et al. *Khorana score and thromboembolic risk in stage II–III colorectal*

*cancer patients: a post hoc analysis from the adjuvant TOSCA trial. Ther Adv Med Oncol. 2020 Jan;12:175883591989985.*

48. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Medicine and Pharmacy Reports.* 2020;.
49. Tsai, A.W.; Cushman, M.; Rosamond, W.D.; Heckbert, S.R.; Polak, J.F.; Folsom, A.R. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch. Intern. Med.* **2002**, 162, 1182–1189.
50. Khorana, A.A.; Francis, C.W.; Culakova, E.; Kuderer, N.M.; Lyman, G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* **2007**, 110, 2339–2346.
51. Vergati, M.; Della-Morte, D.; Ferroni, P.; Cereda, V.; Tosetto, L.; La Farina, F.; Guadagni, F.; Roselli, M. Increased Risk of Chemotherapy-Associated Venous Thromboembolism in Elderly Patients with Cancer. *Rejuvenation Res.* **2013**, 16, 224–231.
52. Haddad, T.C.; Greeno, E.W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombo. Res.* **2006**, 118, 555–568. [CrossRef] [PubMed]
53. Zecchina G, Ghio P, Bosio S, Cravino M, Camaschella C, Scagliotti GV. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007;8:264-7.
54. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke.* 2004;35:1147-52.
55. Es N, Ventresca M, Di Nisio M, Zhou Q, Noble S, Crowther M et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(8):1940-1951.

56. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 2:S39-43. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50007-2. PMID: 24862144.

## ANEXOS

### ANEXO 1

Score Khorana	
Factor de riesgo	Puntos
Sitio primario del tumor	
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo).	1
Otros sitios	0
Conteo de plaquetas pre-quimioterapia $\geq 350,000/\text{microL}$	1
Nivel de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ o uso de AEE	1
Conteo de leucocitos pre-quimioterapia $> 11,000/\text{microL}$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
<b>Puntuación Khorana</b>	
<b>Bajo</b>	0
<b>Intermedio</b>	1-2
<b>Alto</b>	$\geq 3$

Fuente: Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111:4902.

## ANEXO 2

FICHA RECOLECTORA DE DATOS		Número:	
Edad		Hemoglobina	
Sexo		Leucocitos	
Sitio de cáncer primario		IMC	
Plaquetas		Score Khorana	
		Bajo	
		Intermedio	
		Alto	

### ANEXO 3

#### Kolmogorov-Smirnov para variables cuantitativas

Variable	$p$
Edad	0.200
IMC	0.044