

## **Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa a los 90 días de la hospitalización en pacientes con enfermedad oncológica avanzada**

**María Camila Luna Benitez**

Programa Medicina de Dolor y Cuidado Paliativo

### **Tutores Clínicos**

Luisa Fernanda Patiño  
Médica especialista en Medicina Interna  
Clínica Universitaria Colombia

Diana Catalina Borda Restrepo  
Médico especialista en Medicina de Dolor y Cuidado Paliativo  
Clínica Universitaria Colombia  
Fundación Universitaria Sanitas

Marcela Erazo Muñoz  
Coordinadora de Servicio Cuidado Paliativo  
Clínica Reina Sofía

### **Tutor metodológico**

Johana Benavides Cruz MSc.  
Epidemiología Clínica  
Fundación Universitaria Sanitas

Grupo de investigación ESDOPAL  
Línea de Investigación: Control de síntomas y síndromes clínicos  
Enero de 2026

## **Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional**

**La Fundación Universitaria Sanitas no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo.**

## Contenido

Resumen .....	6
Abstract .....	7
1. Planteamiento del problema .....	8
1.1. Pregunta de investigación .....	9
2. Justificación .....	10
3. Marco teórico.....	11
3.1. Definición de Tromboembolismo venoso .....	11
3.2. Clasificación.....	11
3.2.1. Trombosis provocada .....	12
3.2.2. Trombosis no provocada .....	12
3.3. Epidemiología .....	12
3.4. Factores de riesgo .....	13
3.5. Prevención primaria .....	14
3.6. Tratamiento.....	15
3.7. Sangrado y recurrencia .....	16
3.8. Cuidado paliativo .....	16
3.8.1. Marco legal en Colombia .....	17
3.8.2. Habilitación en Colombia .....	18
3.9. Cáncer activo.....	18
4. Estado del arte .....	19
5. Objetivos .....	24
5.1. Objetivo general.....	24

5.2.	Objetivos específicos .....	24
6.	Metodología.....	25
6.1.	Tipo y diseño de estudio .....	25
6.2.	Ubicación espaciotemporal .....	25
6.3.	Población blanco.....	25
6.4.	Población de estudio.....	25
6.5.	Criterios de inclusión.....	25
6.6.	Criterios de exclusión.....	25
6.7.	Tamaño de la muestra .....	25
6.8.	Selección de la muestra .....	25
6.9.	Matriz de variables .....	25
6.10.	Fuentes de información.....	31
6.11.	Estandarización de mediciones.....	31
6.12.	Sistematización de la información .....	33
6.13.	Control de calidad de la información.....	33
6.14.	Conducción del estudio.....	33
6.15.	Análisis de la información.....	34
6.16.	Control de sesgos.....	35
7.	Consideraciones éticas.....	36
9.	Cronograma de actividades.....	38
10.	Presupuesto .....	38
11.	Resultados .....	39
12.	Discusión .....	43
13.	Conclusión .....	45

14. Referencias ..... 46

## Resumen

**Introducción:** La asociación entre el cáncer y el tromboembolismo venoso (TEV) ha sido ampliamente reconocida en cuanto a su contribución a la morbilidad y mortalidad en pacientes con diagnóstico oncológico. La incidencia y factores de riesgo del tromboembolismo venoso en la población con cáncer en cuidados paliativos no ha sido bien investigados y los reportes son escasos.

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a la enfermedad tromboembólica venosa a los 90 días en pacientes hospitalizados con diagnóstico de enfermedad oncológica avanzada pertenecientes al programa contigo en dos instituciones de salud de alta complejidad en Bogotá, Colombia.

**Metodología:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que incluyó a adultos con cáncer avanzado inscritos en un programa de cuidados paliativos que fueron hospitalizados entre 2018 y 2024 en dos centros de atención terciaria en Bogotá, Colombia. Se excluyó a los pacientes que requerían anticoagulación previa (por ejemplo, TEV previa, fibrilación auricular o válvulas cardíacas mecánicas). Se recopilaron datos sobre la localización de los tumores, el estado funcional, el tratamiento oncológico activo y los parámetros de laboratorio basales, entre otras variables. Se calculó la incidencia de TEV y se identificaron los factores de riesgo clínicos mediante modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 782 pacientes (edad media de 61 años; 58,7 % hombres). Se produjo TEV en 81 pacientes (10,3 %) en los 90 días posteriores al ingreso, lo que corresponde a una densidad de incidencia de 2,3 eventos por cada 1000 días-paciente. La embolia pulmonar representó el 40,7 % de los eventos de TEV. En el análisis multivariante, el cáncer de pulmón se asoció con la TEV (HR 2,78, IC del 95 %: 1,44-5,36;  $p = 0,002$ ), y un mayor peso corporal mostró un aumento modesto del riesgo (HR 1,02;  $p = 0,044$ ). La mortalidad a los 90 días fue del 66,3 %.

**Conclusión:** La TEV fue una complicación frecuente entre los pacientes hospitalizados con cáncer avanzado que recibían cuidados paliativos. El cáncer de pulmón y un mayor peso corporal se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo trombótico, mientras que varios predictores de uso común no lo hicieron. Estos hallazgos sugieren que la tromboprofilaxis puede ser más relevante durante la hospitalización y debe guiarse por una evaluación individualizada del riesgo en entornos de cuidados paliativos.

**Palabras clave:** Tromboembolismo venoso; Trombosis Venosa; Anticoagulantes; Factores de Riesgo; Neoplasias; Cuidado Paliativo; Análisis de Supervivencia.

## Abstract

**Introduction:** The association between cancer and venous thromboembolism (VTE) has been widely recognized in terms of its contribution to morbidity and mortality in patients diagnosed with cancer. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in the cancer population receiving palliative care have not been well researched, and reports are scarce.

**Objective:** To determine the risk factors associated with venous thromboembolic disease at 90 days in hospitalized patients diagnosed with advanced cancer belonging to the Contigo program at two high-complexity health institutions in Bogotá, Colombia.

**Methodology:** A multicenter retrospective cohort study was conducted that included adults with advanced cancer enrolled in a palliative care program who were hospitalized between 2018 and 2024 at two tertiary care centers in Bogotá, Colombia. Patients requiring prior anticoagulation (e.g., previous VTE, atrial fibrillation, or mechanical heart valves) were excluded. Data on tumor location, functional status, active cancer treatment, and baseline laboratory parameters, among other variables, were collected. The incidence of VTE was calculated, and clinical risk factors were identified using multivariable Cox proportional hazards models.

**Results:** A total of 782 patients (mean age 61 years; 58.7% men) were included. VTE occurred in 81 patients (10.3%) within 90 days of admission, corresponding to an incidence density of 2.3 events per 1,000 patient days. Pulmonary embolism accounted for 40.7% of VTE events. In multivariate analysis, lung cancer was associated with VTE (HR 2.78, 95% CI: 1.44-5.36;  $p = 0.002$ ), and higher body weight showed a modest increase in risk (HR 1.02;  $p = 0.044$ ). The 90-day mortality rate was 66.3%.

**Conclusion:** VTE was a common complication among hospitalized patients with advanced cancer receiving palliative care. Lung cancer and higher body weight were independently associated with increased thrombotic risk, whereas several commonly used predictors were not. These findings suggest that thromboprophylaxis may be more relevant during hospitalization and should be guided by individualized risk assessment in palliative care settings.

**Keywords:** Venous Thromboembolism; Venous Thrombosis; Anticoagulants; Risk Factors; Neoplasms; Palliative Care; Survival Analysis.

## 1. Planteamiento del problema

La asociación entre el cáncer y el tromboembolismo venoso (TV) ha sido ampliamente reconocida a nivel mundial, en cuanto a su contribución en la morbimortalidad del paciente con diagnóstico oncológico. Los pacientes con cáncer avanzado en manejo quimioterapéutico inmunosupresor tienen un riesgo 6 veces mayor de diagnóstico de tromboembolismo venoso comparado con aquellos sin cáncer, significando que el diagnóstico de tromboembolismo venoso se correlacione con antecedente oncológico en el 20% de los casos (2,3,4), alcanzado a ser esta la segunda causa de fallecimiento en pacientes con cáncer (5). El riesgo protrombótico aumenta con la progresión de la patología maligna, y se ha encontrado presente hasta en el 50% de los pacientes postmortem (6).

Se calcula que aproximadamente del 4 al 20% de los pacientes con cáncer presentan trombosis venosa (4,7). Para un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) del 2018, se incluyeron 253 pacientes, encontrándose que los tumores con mayor incidencia fueron próstata, pulmón, cuello uterino, estómago y ovario y el 62.4% se encontraban en etapas avanzadas de enfermedad (8).

Teniendo en cuenta lo anterior, la patología oncológica corresponde a un factor independiente para eventos trombóticos, sin embargo otros componentes de riesgo propios del paciente relacionados con el diagnóstico de enfermedad venosa tromboembólica incluyen la edad, obesidad y raza negra, con riesgos adicionales relacionados respecto al tipo de tumor primario y el subtipo histológico, encontrándose mayor riesgo en el diagnóstico de tumores primarios en cerebro, pancreático, y linfoma, respecto a la patología hematológica. Por otro lado, el uso de quimioterapia sistémica activa aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica, correspondiendo a un 13% de la carga de tromboembolismo venoso para esta población (4,9). Para la población de cuidado paliativo, aunque es escasa la evidencia, se ha encontrado que el antecedente de tromboembolismo venoso, la dependencia funcional en las últimas 12 semanas y el edema de la extremidad inferior fueron predictores independientes de trombosis venosa profunda, sin encontrarse una asociación o correlación con la tromboprolifaxis y la albumina (10).

En un estudio retrospectivo, aproximadamente el 10% de 712 pacientes hospitalizados en cuidado paliativo se encontró que tenían trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, sin reflejarse un dato de prevalencia veraz pues en este estudio, se llevaron a confirmación diagnóstica aquellos con sospecha clínica, y por lo tanto, la incidencia y prevalencia exacta del tromboembolismo venoso en la población con cáncer en hospicios o en cuidados paliativos no ha sido bien investigada y los reportes son escasos. Entre los especialistas se ha encontrado que en esta población se han subestimado las cifras y en un estudio se calculó una prevalencia entre 1-5%, sugiriendo que en el hospicio este no se percibe como un problema clínico común (1,11,12), sin datos encontrados en la literatura nacional para esta población.

Los ensayos clínicos que evalúan la tromboprofilaxis en TV en el paciente oncológico, usualmente excluyen aquellos pacientes con en contexto oncológico o en hospicios (1). Las recomendaciones relacionadas con tromboprofilaxis en el contexto del paciente oncológico, en guías de manejo, consideran que debería ofrecerse la tromboprofilaxis en pacientes con malignidad activa y enfermedad aguda o movilidad reducida, en escenarios donde no exista contraindicación para la misma, sin embargo en el contexto del paciente paliativo, el beneficio es incierto bajo la consideración de expectativa de vida limitada, sin claridad del impacto de esta medida respecto al control sintomático, siendo el rol de la tromboprofilaxis primaria en el contexto paliativo del paciente hospitalizado un tema controversial y poco claro en cuanto a la toma de decisiones con falta de recomendaciones oficiales al respecto (13), por lo que en el ámbito clínico representa un reto relacionado con la toma de decisiones que incluyen varios factores, entre los que se encuentra el componente ético, lo cuestionado respecto al control sintomático y costos relacionados (1).

Al momento no se conoce literatura nacional relacionada con la estimación de la incidencia del tromboembolismo venoso en el paciente con patología oncológica avanzada en cuidado paliativo, y se desconocen factores de riesgo específicos de esta población que puedan correlacionarse con la indicación de la tromboprofilaxis. A través de este trabajo se aportó a la toma de decisiones en conjunto con los equipos multidisciplinarios respecto al manejo anticoagulante en la población mencionada, para la adecuada y segura intervención de estos pacientes impactando adicionalmente en calidad de vida, costos, así como en la generación de guías de práctica clínica que permiten el ejercicio médico más cerca a la evidencia, y abrir el camino a próximas investigaciones que fortalezcan aún más este escenario.

### **1.1. Pregunta de investigación**

(P) Pacientes con enfermedad oncológica avanzada pertenecientes al programa de cuidado paliativo, sin diagnóstico de enfermedad tromboembólica

(E) Factores de riesgo

(C) No aplica

(O) Diagnóstico de enfermedad tromboembólica, mortalidad.

(T) A los 90 días del ingreso hospitalario

¿Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de enfermedad tromboembólica venosa a los 90 días del ingreso hospitalario, de pacientes con enfermedad oncológica avanzada?

## 2. Justificación

La mayoría de los pacientes atendidos en cuidado paliativo tienen una enfermedad oncológica avanzada, y por lo tanto un alto riesgo de enfermedad tromboembólica, por lo que, según las guías de recomendación relacionadas, estos pacientes requerirían trombopprofilaxis, sin embargo, esta decisión es difícil ya que tales indicaciones se encuentran extrapoladas de población general con cáncer y habitualmente la población de pacientes paliativos es excluida en estudios clínicos que investigan el tema (14). A partir de este vacío en conocimiento se ha encontrado una subestimación de la prevalencia del tromboembolismo venoso en contexto del hospicio y cuidado paliativo, sin considerarse esta situación como una prioridad clínica, lo que podría llevar a una limitación de acceso a métodos diagnósticos relacionados al mismo y respecto a la valoración clínica atribuir síntomas asociados con tromboembolismo venoso a otras patologías como la hipoalbuminemia (15). A pesar de lo anterior, la decisión de inicio de trombopprofilaxis en este grupo de pacientes no debería subestimarse, ya que las perspectivas en cuidado paliativo se han transformado, y en encuestas al personal médico este es un asunto del que se desea ampliar en investigación (1,15).

Varios modelos de predicción del riesgo de tromboembolismo venoso se han desarrollado para pacientes con cáncer, entre los que se incluye el puntaje Khorana que identifica aquellos pacientes ambulatorios con diagnóstico oncológico que tienen un riesgo elevado de tromboembolismo venoso durante la quimioterapia. Respecto al score de Khorana se cuestiona su aplicabilidad en pacientes en cuidado paliativo o en hospicios, teniendo en cuenta que varios no continúan con tratamiento quimioterapéutico activo y aproximadamente el 91.6% de los pacientes estudiados para la producción de esta escala tenían un ECOG entre 0 a 1, el cual usualmente en el paciente paliativo es mayor, haciendo que su validez en este grupo no sea clara (1).

En los estudios de tromboembolismo venoso en cáncer el desenlace primario de seguimiento es la supervivencia, mientras que, en el cuidado paliativo, la calidad de vida es el desenlace más relevante en la práctica clínica, pero los avances en estrategias oncoespecíficas terapéuticas transforman las perspectivas relacionadas. Teniendo en cuenta la carga sintomática en el contexto del tromboembolismo venoso se resalta la importancia de la discusión sobre la trombopprofilaxis en pacientes con enfermedad oncológica avanzada y en los que se acercan al final de la vida, pues si bien la trombopprofilaxis es recomendada en los pacientes con cáncer hospitalizados que no tengan contraindicación, esta estrategia no se ha usado comúnmente en los cuidados paliativos y en los hospicios, por la falta de recomendaciones oficiales al respecto (1).

De acuerdo a lo anterior, en la toma de decisiones respecto al inicio de la trombopprofilaxis confluyen distintos cuestionamientos, entre los que se incluye el elemento ético, al

teorizarse que esta estrategia pospone la muerte natural, adicional al principio de proporcionalidad terapéutica que plantea que las decisiones que se tomen deben mostrar una razonable relación entre los medios empleados disponibles, y el fin previsible para el paciente, frente al que se contraponen cuestionamientos respecto a la potencial mejoría de la carga sintomática y evidencia en la disminución del distrés psicológico relacionado con el tromboembolismo venoso al evitar este desenlace (1,16). Otro elemento identificado en la toma de decisiones es la preocupación del personal médico respecto al impacto en la calidad de vida tras la aplicación diaria del medicamento en consideración del dolor y la producción de hematomas, sin embargo, en contradicción se ha encontrado en algunos estudios que la tromboprolifaxis resulta ser una intervención aceptable por los pacientes y la reconocen como una práctica normal, mostrando ser mejor percibida que las medias de compresión. Finalmente, la evaluación del costo beneficio es compleja por la evidencia limitada, no obstante, se calcula un aumento de costos del 28% derivados de la aplicación de heparinas de bajo peso molecular en hospicios. Por lo anterior la postura del personal médico ha tenido una tendencia a tener en cuenta las preferencias del paciente en la toma de decisiones sobre la continuidad de la estrategia de tromboprolifaxis, pero como ya se ha mencionado es necesario definir criterios más certeros respecto al asunto (1,15).

### **3. Marco teórico**

Hace más de 150 años desde que Armand Trousseau primero describió la tromboflebitis como un signo de malignidad visceral, el efecto del cáncer en la coagulación se ha convertido en un reto para los médicos. Los eventos tromboembólicos frecuentemente complican el curso de la enfermedad maligna, incluyendo en este espectro la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, como las complicaciones más frecuentemente relacionadas, que significan para el paciente mayores estancias hospitalarias y para el sistema de salud un aumento de los costos asociados al tratamiento de cáncer (9).

#### **3.1. Definición de Tromboembolismo venoso**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es un proceso patológico que se caracteriza por la coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis). El tromboembolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) son dos presentaciones clínicas de la ETEV y comparten los mismos factores predisponentes. Este fenómeno surge en la mayor parte de los casos en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (TVP). En ocasiones se sigue de un desprendimiento de todo o una parte del trombo, que se desplaza hasta fijarse en el árbol arterial pulmonar, lo que provoca una embolia de pulmón (EP) (17).

#### **3.2. Clasificación**

Las trombosis venosas profundas (TVP) se pueden dividir en provocadas o no provocadas, dependiendo de la existencia de un factor desencadenante de la misma (17).

### **3.2.1. Trombosis provocada**

Las TVP provocadas son aquellas en las cuales existe un factor causante, el cual puede ser transitorio o persistente. Los factores transitorios son aquellos que se resuelven o desaparecen después de haber provocado la TVP, que a su vez podemos dividir en mayores o menores.

Los factores transitorios mayores son aquellos que se producen en los 3 meses previos al diagnóstico de la TVP. Éstos aumentan por 10 el riesgo de presentar una primera TVP y, además, representan la mitad de riesgo de recurrencia de TVP después de parar el tratamiento anticoagulante comparado con las TVP sin factor transitorio asociado.

Los factores persistentes más representativos son la enfermedad oncológica (tanto en tratamiento activo, como con recidiva o con progresión de la enfermedad y sin tratamiento curativo). Estas situaciones se asocian al doble de riesgo de recurrencia de TVP al parar la anticoagulación.

### **3.2.2. Trombosis no provocada**

La trombosis no provocada es aquella en la que no encontramos un factor desencadenante o de riesgo claro. La ausencia de dicho factor identificable debe hacer pensar, en un primer momento, en la presencia de una enfermedad maligna o un estado procoagulante (p.ej. trombofilia) subyacente.

## **3.3. Epidemiología**

La ETEV es una enfermedad altamente prevalente y potencialmente fatal. Es la tercera causa más común de muerte cardiovascular, después de la enfermedad arterial coronaria aguda y el accidente cerebrovascular; es responsable de más de 3 millones de muertes por año en todo el mundo. Actualmente se estima que la incidencia anual de la ETEV en pacientes con cáncer es del 0,5% en comparación con el 0,1% en la población general. El cáncer activo representa el 20% de la incidencia global de ETEV. Más importante que eso, el cáncer es una de las principales causas de muerte en pacientes con ETEV y viceversa (17).

La trombosis puede preceder al diagnóstico de malignidad por meses, o puede ocurrir solo durante el tratamiento o la hospitalización y presentarse como trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP), aunque la mayoría de las personas con cáncer no desarrollan ETEV.

### **3.4. Factores de riesgo**

El tipo de tumor, la ubicación, el estadio y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico influyen en el riesgo de ETEV, junto con las comorbilidades del paciente y ciertos tratamientos contra el cáncer. Nuestro enfoque para estimar el riesgo de ETEV distingue entre personas hospitalizadas o ambulatorias. Dentro de esos grupos, el riesgo se ve afectado por los siguientes factores (17):

*Factores específicos del tumor:* El proceso de generación trombótica en el paciente con cáncer se debe a que el factor tisular, juega un papel tanto en la progresión oncológica como en la formación de ETEV. Es producido de manera anormal por las células cancerosas y desempeña el papel de un activador de la vía de la coagulación extrínseca que da como resultado la activación del factor X, en consecuencia, la síntesis de fibrina y la activación plaquetaria. Además del factor tisular, algunas células cancerosas también pueden producir otras sustancias, como distintos factores procoagulantes del cáncer que estimulan directamente el factor Xa, citocinas inflamatorias que median en la disfunción endotelial y otras sustancias producidas por tumores, como las mucinas del carcinoma, que también interfieren en la coagulación. cascada. El sistema fibrinolítico también es inhibido por el inhibidor-1 del activador del plasminógeno sintetizado por las células cancerosas. Este desequilibrio en el balance coagulación conduce a la generación de una trombosis asociada al cáncer y sus repercusiones clínicas (17).

Se describe el mayor reporte de eventos trombóticos en pacientes con tumores cerebrales, pancreático, de estómago, uterino y pulmón, así como en la patología hematológica. Pacientes con cáncer del mismo sitio primario tienen cambios en la tasa de presentación de eventos tromboembólicos según el grado de diferenciación e histología, por ejemplo, en el cáncer de pulmón, los pacientes con adenocarcinoma mostraron tener una incidencia mayor de trombosis venosa comparado con el escamo celular (18).

El riesgo aumenta con la progresión de la enfermedad oncológica, queriendo decir que entre más avanzado el estadio oncológico, mayor el riesgo de evento trombótico. En una grande cohorte de pacientes, la incidencia en los primeros 6 meses después del diagnóstico de cáncer en pacientes con enfermedad metastásica fue 2 veces mayor (RR: 1,9) que en los pacientes sin enfermedad metastásica (19). La recurrencia es más frecuentemente encontrada en pacientes con leucemia, tumor cerebral y cáncer de vejiga, uréter y testículos (19).

*Factores anatómicos:* algunos tumores aumentan el riesgo de ETEV al comprimir externamente o invadir directamente los vasos grandes. Como ejemplos, el carcinoma de células renales infiltra la vena cava inferior en el 5 al 9 por ciento de los pacientes; el

carcinoma hepatocelular puede comprimir o invadir la vena hepática; y los tumores mediastínicos grandes o la linfadenopatía axilar voluminosa pueden comprimir las venas de las extremidades superiores y provocar trombosis. Los tumores abdominales/pélvicos grandes pueden comprimir las venas principales y provocar una trombosis venosa profunda en las piernas (19).

*Factores específicos del paciente:* Los factores de riesgo relacionados incluyen la edad, sexo femenino, raza, comorbilidades (aumento del riesgo proporcional al aumento de número de comorbilidades), factores genéticos (historia familiar detallada en búsqueda de posibles mutaciones), episodio previo de evento trombótico y la independencia funcional del paciente, respecto a este último, con un estudio prospectivo de pacientes con cáncer de pulmón, que encontraron en el 31% de pacientes con pobre funcionalidad diagnóstico tromboembólico. Respecto a lo mencionado en Khorana, se muestra la infección (OR=1.77), enfermedad renal (OR=1.53). Tromboembolismo arterial (OR=1.45), enfermedad pulmonar (OR=1.37) y la anemia (OR=1.35) fuertemente asociados con el riesgo de presentar un evento tromboembólico (17).

*Factores asociados al tratamiento:* La quimioterapia aumenta el riesgo 2.2 veces de evento tromboembólico comparado con la población general, y la hormonoterapia conlleva un aumento de 1.6 veces mayor riesgo, comparado con aquellos que no utilizan esta modalidad de tratamiento (19). Algunos agentes quimioterapéuticos confieren mayor riesgo, entre los que se incluyen la lenalidomida y bevacizumab. El catéter venoso central es ampliamente utilizado para administración de quimioterapia y se ha reportado en población general incidencia de trombosis en catéter del 0.3 al 28% (17).

Adicionalmente, se reconoce en el contexto de procedimientos quirúrgicos y en periodo posoperatorio prolongado, que el riesgo es particularmente mayor en paciente oncológicos, mayores de 60 años, con episodio previo de tromboembolismo, estadios avanzados de cáncer, periodo anestésico mayor de 2 horas y reposo en cama mayor a 3 días (20).

*Biomarcadores:* El conteo plaquetario elevado es un factor que se asocia de forma independiente con eventos trombóticos, con un estudio que reporta 3.5 veces mayor riesgo si el conteo plaquetario es mayor o igual a  $443 \times 10^9/L$  comparado con aquellos que tenían valores menores (21). Otros biomarcadores incluyen el conteo de leucocitos elevado y bajos valores de niveles de hemoglobina con una fuerte asociación para los valores menores a 10 g/dl. Otros biomarcadores incluyen la P-selectina, F1+2 y el Dímero D.

### **3.5. Prevención primaria**

Dado que la trombosis asociada a cáncer (CAT) conlleva un alto riesgo de recurrencia de ETEV, y alto riesgo de hemorragia mayor con anticoagulación, se debería evaluar el riesgo individual de ETEV en pacientes con cáncer y en pacientes de alto riesgo, para promover la anticoagulación en dosis bajas de profilaxis primaria (17).

Las guías actuales recomiendan la profilaxis antitrombótica para pacientes con cáncer hospitalizados por enfermedad médica aguda, dejando de lado a todo el grupo de pacientes ambulatorios que reciben terapias anticancerígenas, para quienes no se recomienda la profilaxis de rutina, excepto en categorías seleccionadas de pacientes con tumores sólidos con alto riesgo de trombosis después de una cuidadosa evaluación y discusión con los propios pacientes. Esto subraya la importancia de gestionar herramientas de predicción clínica precisas, basadas en variables clínicas y/o biomarcadores asociados, para predecir el riesgo de ETEV relacionado con el cáncer (17).

En los últimos diez años, se han diseñado varios modelos de decisión clínica para guiar a los médicos en la evaluación del riesgo de ETEV en el entorno oncológico. Entre ellas, la primera y más utilizada es la partitura de Khorana cuyo objetivo es identificar a los pacientes con cáncer ambulatorios con mayor riesgo de ETEV durante la quimioterapia. Este modelo tiene en cuenta el sitio del cáncer (distinguido en sitios de cáncer de muy alto riesgo, alto riesgo y otros de bajo riesgo), trombocitosis, leucocitosis, niveles bajos de hemoglobina y un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35\text{kg/m}^2$ . Según la puntuación obtenida, los pacientes se clasifican en tres categorías con riesgo bajo, intermedio o alto de ETEV durante la quimioterapia. Sin embargo, aunque la puntuación de Khorana es un predictor fácil de usar, depende en gran medida del tipo de tumor y no tiene en cuenta los factores relacionados con el tratamiento que influyen en el desarrollo de ETEV. En consecuencia, su validación externa no fue unívoca, la principal debilidad está representada por una alta proporción de pacientes ( $> 50\%$ ) que caen en la categoría de riesgo intermedio que hace que su aplicabilidad clínica sea subóptima. Por lo tanto, otras puntuaciones han intentado aumentar el rendimiento predictivo de la puntuación de Khorana introduciendo diferentes variables, como biomarcadores solubles (como en el Vienna Cancer and Thrombosis Study-CATScore), características clínicas (como en la puntuación CONKO, desarrollada específicamente para el cáncer de pulmón) o el uso de regímenes de quimioterapia específicos (como en la puntuación PROTECHT) (17).

### **3.6. Tratamiento**

Respecto a lo abordado en la guía NICE, hay poca evidencia disponible sobre la duración de la anticoagulación para Trombosis Venosa Profunda (TVP) o Embolia Pulmonar (EP) y cáncer activo. Se debe ofrecer a los pacientes con cáncer activo y TVP o EP confirmada anticoagulación por 3 a 6 meses. Al elegir el anticoagulante a utilizar tener en cuenta el sitio del tumor, interacción con otros medicamentos, y el riesgo individual de sangrado. Si el anticoagulante directo es inadecuado considere HBPM (22).

La efectividad de los anticoagulantes orales directos comparado con otros anticoagulantes en el tratamiento de pacientes con cáncer activo no ha sido suficientemente estudiada, para arrojar conclusiones firmes. La evidencia de los estudios de pacientes sin cáncer no debería ser aplicables. En estudios que reclutaron pacientes con cáncer activo y tromboembolismo venoso, el rivaroxabán, edoxaban y Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) se

encontraron efectivos de manera similar, sin embargo, las complicaciones de sangrado fueron más frecuentes en los anticoagulantes orales directos. La evidencia sugiere una mayor tasa de sangrado gastrointestinal o genitourinario en pacientes con cáncer activo con anticoagulantes directos que aquellos con anticoagulantes de bajo peso molecular. Las HBPM son la única opción autorizada para el tratamiento de eventos tromboembólicos venoso en cáncer activo, a pesar de la evidencia de que no es una opción costo-efectiva (22).

Una mirada respecto a otras guías sobre el manejo de eventos tromboembólicos muestra lo siguiente:

Guía	Tratamiento agudo	Duración extendida del tratamiento
ASCO (13)	Heparina de bajo peso molecular (HBPM) por lo menos 6 meses.	Pacientes con cáncer activo (ej. Enfermedad metastásica o que se encuentran recibiendo quimioterapia) pueden continuar más allá de 6 meses
ESMO	Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Por el tiempo en que se evidencie enfermedad maligna activa
NCCN (23)	Se prefiere HBPM	Continuar por más de 3 meses o por el tiempo en que se encuentre activo el cáncer o el factor de riesgo persista

### **3.7. Sangrado y recurrencia**

La tromboprolifaxis primaria de tromboembolismo venoso sería beneficioso si la incidencia de sangrado mayor en el curso del tratamiento profiláctico es menor que la incidencia de eventos trombóticos. Para los pacientes con cáncer, la incidencia de sangrado mayor es entre el 4-7.5% en los 6 meses durante el tratamiento con HBPM (19).

En pacientes en una unidad de cuidado paliativo con cáncer avanzado o enfermedad pulmonar, cardíaca o neurológica terminal. Se encontró de 1199 pacientes, tras 4 semanas de admisión, el 6.7% experimentaron un evento tromboembólico, respecto a los que el 6.6% y el 8.2% presentaron episodio de sangrado mayor o menor, respectivamente (24).

### **3.8. Cuidado paliativo**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se define los cuidados paliativos como “el enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que enfrentan los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana y la evaluación rigurosa y el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales”. Los cuidados paliativos se centran en el alivio del dolor y el sufrimiento, y en el apoyo emocional, y

espiritual para el paciente y su familia (25).

Se basa en una atención interdisciplinaria, que involucra a médicos, enfermeros, trabajadores sociales, psicólogos entre otros, cuyo objetivo principal es mejorar la calidad de vida, aunque no sea posible la cura de la enfermedad. Vale la pena resaltar que los cuidados paliativos se pueden proporcionar en cualquier momento durante el curso de una enfermedad avanzada e incluye en algunos casos el tratamiento onco-específico (quimioterapia y/o radioterapia paliativa) (25).

### 3.8.1. Marco legal en Colombia

En Colombia surge en el 2010 la Ley 1384- Sandra Ceballos, que establece las acciones para el control integral del cáncer en la población, con el objetivo de reducir morbilidad y mortalidad en el adulto, y mejorar la calidad de vida, incluyendo bajo este precepto la prevención, detección temprana, tratamiento integral, rehabilitación y cuidado paliativo (26).

Posteriormente mediante la ley 1733 de 2014 - Consuelo Devis Saavedra, “se regulan los servicios de cuidados paliativos para el manejo integral de pacientes con enfermedades terminales, crónicas, degenerativas e irreversibles en cualquier fase de la enfermedad de alto impacto en calidad de vida” (27) (Figura 1).

Figura 1. Marco legal de los cuidados paliativos en Colombia.



Fuente: Elaboración propia (27—30)

### **3.8.2. Habilitación en Colombia**

Teniendo en cuenta lo anterior, se han habilitado 113 servicios de cuidado paliativo en Bogotá, desarrollándose los mismos bajo contextos de prestación de atención en escenarios que incluyen la atención en hospital día, ambulatorio, domiciliario y hospitalización (31).

### **3.9. *Cáncer activo***

Cuando se encuentra recibiendo tratamiento antimitótico; o ha sido diagnosticado en los últimos 6 meses; o es recurrente o metastásico; o inoperable. Excluye el cáncer escamocelular y basocelular de piel.

#### 4. Estado del arte

Se realizaron tres búsquedas en la base de datos de PubMed incluyendo en la primera, los siguientes términos: “(“Palliative Care”[Mesh]) AND ((advanced cancer) OR (advanced neoplasm))) AND (“Venous Thromboembolism”[Mesh])”, respecto a la cual se utilizó como único límite para la misma la revisión de los artículos publicados en los últimos 10 años, obteniendo a partir de esta búsqueda 11 artículos de los cuales se descartaron 6 textos principalmente al no incluir la población objeto respecto al diagnóstico oncológico avanzado en cuidado paliativo y desenlaces de interés, con un total seleccionado de 5 artículos para revisión. La segunda búsqueda de esta misma base de datos incluyó los términos correspondientes a: “(((advanced neoplasm) OR (advanced cancer)) AND (“Palliative Care”[Mesh])) AND (“Venous Thromboembolism”[Mesh]) OR (Thromboprophylaxis))” en la que se aplicó nuevamente como filtro la obtención de artículos publicados durante los últimos 10 años, alcanzando en esta búsqueda 15 artículos de los cuales se encontraron 5 de ellos repetidos respecto a la primera búsqueda y 8 de los mismos se excluyeron por no contener la población de interés, incluir pacientes con enfermedad no oncológica en cuidado paliativo y estudiar desenlaces que no se ajustan con los objetivos, incluyendo de esta 1 artículo para revisión. Posteriormente se realizó otra búsqueda en PubMed, incluyendo los términos: (“Palliative Care”[Mesh]) AND ((advanced cancer) OR (advanced neoplasm))) AND (((“Venous Thromboembolism”[Mesh]) AND (“Risk Factors”[Mesh]))), de la cual se obtuvieron 6 resultados, sin la aplicación de filtros, encontrando 2 resultados repetidos respecto a búsquedas previas y 3 de ellos que no se ajustaban a los objetivos, por lo que se seleccionó 1 para revisión. Finalmente se realizó una búsqueda en BVS, con los términos: “(palliative care) AND (advanced cancer) AND (venous thromboembolism) AND (year\_cluster:[2013 TO 2023])” arrojando como resultado 19 estudios de los cuales 7 se encontraban repetidos respecto a anteriores búsquedas y 10 fueron descartados por no ajustarse a la población y desenlaces de interés, por lo que finalmente de esta búsqueda se incluyeron 2 artículos.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Límites	Resultados	Seleccionados
PubMed	((“Palliative Care”[Mesh]) AND ((advanced cancer) OR (advanced neoplasm))) AND (“Venous Thromboembolism”[Mesh])	Últimos 10 años	11 artículos	Thromboprophylaxis for inpatient with advanced cancer receiving palliative care: A retrospective study  Medical oncologists’ and palliative care physicians’ opinions towards thromboprophylaxis for inpatients with advanced cancer: a cross sectional study. Thromboprophylaxis for inpatients with advanced cancer in palliative care setting: A systematic review and narrative synthesis.

				Thromboprophylaxis in cancer patients in hospice.  Venous thromboembolism and palliative care
PubMed	((advanced neoplasm) OR (advanced cancer)) AND ("Palliative Care"[Mesh]) AND ("Venous Thromboembolism"[Mesh]) OR (Thromboprophylaxis))	Últimos 10 años	15 artículos	Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): A prospective longitudinal observational study.
PubMed	("Palliative Care"[Mesh]) AND ((advanced cancer) OR (advanced neoplasm))) AND (((Venous Thromboembolism"[Mesh]) AND ("Risk Factors"[Mesh])))	Sin filtros	6 artículos	Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice
BVS	(palliative care) AND (advanced cancer) AND (venous thromboembolism) AND (year_cluster:[2013 TO 2023])	Últimos 10 años	19 artículos	Thromboprophylaxis in the End- of-Life Cancer Care: The Update  Thromboembolic disease in the advanced cancer patient: Incidence, complications, primary thrombo-prophylaxis and patient perception

Al-Ansari Ameena, Abd-El-Gawad y colaboradores, publicaron en el 2022 un estudio de cohorte retrospectiva en un centro de cuidado paliativo en Kuwait, entre el 2015 al 2018, en el que se incluyeron 719 pacientes, sin tratamiento oncológico activo, en su mayoría con diagnóstico de primario gastrointestinal, seguido por el de mama. Encontraron que la incidencia de tromboembolismo fue del 5.4%, mientras que la prevalencia fue de 23.6%. Al momento de la admisión a la unidad el 31.3% tenían tromboprofilaxis primaria, y tras las 72 horas de admisión el 25.7% recibían tromboprofilaxis, encontrándose que durante la admisión al 66% de los pacientes con tromboprofilaxis se les suspendió. El sangrado mayor ocurrió en el 1.8% de los pacientes. Al fallecimiento el 17.5% se encontraban con tromboprofilaxis principalmente mediante enoxaparina y se sospechó el curso de tromboembolismo como causa de muerte en el 6.5% de los pacientes, siendo estadísticamente mayor en los tromboprofilaxis correspondiendo al 16.7%. Este estudio sin embargo presenta limitación teniendo en cuenta que los resultados se basan en sospecha clínica de tromboembolismo venoso, el cual está condicionado al juicio clínico, sin confirmación diagnóstica imagenológica (32).

Hannon B, Tabach N y colaboradores, desarrollaron una encuesta a oncólogos y especialistas en cuidado paliativo mediante la que evaluaron el impacto de factores

relacionados con el paciente oncológico, para definir el inicio de tromboprofilaxis en este grupo poblacional. En este participaron 62 oncólogos y 73 especialistas en cuidado paliativo, encontrando que los especialistas tenían mayor probabilidad de iniciar tromboprofilaxis en pacientes jóvenes en comparación a los mayores (OR: 1.35, p: 0.02), a pacientes admitidos en un contexto de causas reversibles (OR: 2.48, p<0.001), a aquellos con mejor ECOG frente a los que presentaban un ECOG “pobre” (OR: 1.79, p<0.001) y a los pacientes con menor riesgo de sangrado determinado por HAS-BLED (OR: 2.38, p<0.001). Como limitación de este estudio se anota que la información se encuentra basada en las encuestas realizadas sobre casos hipotéticos y en un grupo de especialistas específico (33).

En una revisión sistemática y síntesis narrativa desarrollada por Cai Runting, Zimmermann Camilla, y colaboradores, desarrollaron una búsqueda en el 2018 que incluyó artículos de pacientes adultos con cáncer avanzado en cuidado paliativo, con enfoque en información relacionada con tromboprofilaxis primaria, incidencia de tromboembolismo venoso y sangrado. Se incluyeron 22 estudios, de los cuales la mitad correspondían a resúmenes. A partir de estos encontraron que en general la tromboprofilaxis se inició entre el 4 al 53% de los pacientes admitidos en unidades de cuidado paliativo, con una incidencia de tromboembolismo venoso entre el 0.5 al 20% y de sangrado entre el 0.01 al 9.8%. Tres estudios y tres resúmenes mostraron que la adherencia a las guías NICE y ASCO tras admisión se encontraba entre el 4% al 71%. Se reporta en esta revisión la preocupación relacionada con el sangrado como una barrera para la iniciación de tromboprofilaxis. Adicionalmente incluyeron estudios que revisaban la percepción de los especialistas respecto a la tromboprofilaxis y la aceptación por el paciente de tales medidas (34).

Zabrocka E, Wojtukiewicz M, y Sierko E, desarrollaron una revisión que incluía el contexto de la enfermedad tromboembólica venosa del paciente en cuidado paliativo, las actitudes del personal de salud y el paciente respecto a la anticoagulación en el hospicio, la selección del método trombo-profiláctico y adicionalmente reunieron las recomendaciones sobre guías internacionales relacionados con la tromboprofilaxis primaria en el paciente con diagnóstico oncológico avanzado. Frente al mismo se concluye que la tromboprofilaxis debe ser indicada bajo la individualidad, aclarando respecto al cuidado paliativo que este no se limita al final de la vida e incita a interpretar los datos de manera disgregada, finalmente sugiriendo como conducta la inclusión del paciente en la toma de decisiones (35). En otra revisión realizada por Noble S, se recogen los datos relacionados con la presentación, diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso principalmente en cuanto al paciente oncológico y con datos escasos en contexto paliativo. Se incluye un estudio de análisis multivariado, que incluyó 2431 pacientes, de los cuales 929 pacientes tenían diagnóstico oncológico metastásico, con incidencia acumulada a 3 meses de trombosis venosa profunda del 0.5%, pero con alta incidencia de sangrado que alcanza el 9.8%, asociando el mismo a tromboprofilaxis. Por último, menciona los desafíos relacionados en pacientes con pobre funcionalidad y pronóstico (36).

Para el 2019, White C, Noble S, y colaboradores, realizan un estudio observacional prospectivo en 5 unidades de cuidado paliativo en Inglaterra, entre el 2016 y el 2017, con la finalidad de encontrar la prevalencia de trombosis venosa profunda tras 48 horas de admisión a la unidad de cuidado paliativo. Se reclutaron 343 pacientes a quienes se les realizó estudios imagenológicos, de los cuales, según la evaluación de los mismos el 27% mostraron trombosis venosa profunda (TVP). De 273 pacientes con estudio imagenológico e información disponible, 92 pacientes tenían trombosis venosa femoral y 28 tenían historia previa de trombosis venosa profunda. Cuatro pacientes al ingreso no mostraron en sus estudios imagenológicos diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP), no obstante, en el un curso clínico máximo de 3 semanas de seguimiento se diagnosticaron con TVP. El diagnóstico de tromboembolismo venoso previo (OR:2.06 (1.16-3.69), la dependencia funcional en las últimas 12 semanas (OR: 2.37(1.29-4.35) y el edema de miembro inferior (OR:2.07(1.24-3.44)) predijo de forma independiente la presencia de TVP. La albumina sérica, la tromboprolifaxis (OR:1.51 (0.84-2.71), y la sobrevida no se relacionó con TVP en este grupo de pacientes (10).

Soto-Cárdenas MJ, Pelayo-García G, y colaboradores, para el 2008 publicaron una serie retrospectiva de casos, de una Unidad de Cuidado Paliativo (UCP) que incluyó a los pacientes con diagnóstico objetivo de tromboembolismo venoso (TV) con antecedente de cáncer avanzado y expectativa de vida menor de 6 meses. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) mediante ecografía Doppler y tromboembolismo pulmonar (TEP) mediante estudio tomográfico o gammagrafía ventilación/perfusión. En la UCP se atendieron 712 pacientes de los cuales 71 (9.8%) presentaron tromboembolismo venoso, y 63 de ellos atendieron por esta razón a hospitalización. Al diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa 43 pacientes tienen diagnóstico de enfermedad metastásica y los demás enfermedad localmente avanzada, siendo el cáncer de pulmón el más frecuente. Respecto a los pacientes con TV, 40 (56.3%) tuvieron diagnóstico de TVP y el resto de TEP. El 60% de pacientes diagnosticados con TV presentaron 1 o más factores de riesgo adicionales al cáncer: Dependencia funcional (39%), cirugía oncológica reciente (7%) e historia previa de ETV (33%). La tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se administró en el 23.2% de los 43 pacientes con al menos un factor de riesgo ETV. Después del diagnóstico de TV todos recibieron tratamiento con HBPM, la recurrencia se observó en el 8.5% de ellos, la muerte por eventos tromboembólico ocurrió en 11 pacientes y complicaciones por sangrado secundario al tratamiento con HBPM se presentó en el 11.3%, con 3 pacientes que fallecieron por esta causa. La supervivencia media de los pacientes fue del 64%, 20% y 15% a los 1, 3 y 6 meses, respectivamente (12).

Zabrocka E y Sierko E, en el 2020 publican un resumen de evidencia disponible respecto a la tromboprolifaxis en el paciente con cáncer en el final de la vida, partiendo de las controversias que rodean el tema, mediante una introducción que resalta la importancia de la problemática, para posteriormente reunir la evidencia de otros estudios disponibles de

distintas instituciones sobre la prevalencia de tromboprofilaxis en contexto paliativo. Posteriormente se realiza una revisión sobre la disponibilidad de escalas para la valoración del riesgo, sin claridad de su aplicabilidad y validez en pacientes con enfermedad oncológica avanzada en cuidado paliativo. Finalmente, realiza un abordaje sobre la selección de la tromboprofilaxis, adicional a mostrar las recomendaciones realizadas en guías de práctica clínica, entre las que se incluye NICE, ACCP, ASCO, ESMO, NCCN, concluyendo con los riesgos y desafíos relacionados a la toma de decisiones bajo el contexto anotado (1).

Finalmente, en el 2013, Garzon-Rodriguez C, Porta-Sales J y colaboradores, publicaron un estudio prospectivo en el que incluyeron 140 pacientes que ingresaron a la unidad de agudos de cuidado paliativo, de quienes se obtuvieron variables demográficas, PPS, PPI, datos sobre patología oncológica, factores de riesgo, el conocimiento de los pacientes sobre el objetivo de la tromboprofilaxis (TP) primaria, grado de molestia percibida respecto a la misma, datos sobre el criterio médico, complicaciones relacionadas con sangrado, conteo plaquetario en los días 7 y 14 posterior al ingreso y en caso de fallecimiento reportando la probabilidad de que la causa relacionada con tal desenlace fuera por enfermedad tromboembólica (ETE), realizando adicionalmente un seguimiento a los 15 de egreso a los pacientes. A partir de la recolección mencionada de variables, se encontró que el 45.7% de la muestra de pacientes recibió tromboprofilaxis primaria con dalteparina. En 4 pacientes la enfermedad tromboembólica fue el motivo de ingreso, en 4 pacientes ocurrió el evento tromboembólico durante la hospitalización, y 2 pacientes presentaron el diagnóstico dentro de los 15 días post-alta. De los 4 pacientes que fueron diagnosticados con ETE durante la hospitalización, 3 pacientes se encontraban recibiendo tromboprofilaxis primaria. Pocosefectos secundarios se reportaron, encontrando que el 55% de los pacientes reportaron hematoma no doloroso en sitio de punción y solo el 3% hematoma doloroso, sin observarse trombocitopenia atribuible al manejo anticoagulante. De los 10 pacientes con ETE, 6 pacientes fallecieron durante la hospitalización siendo la causa de muerte muy probablemente relacionada con la ETE. Respecto al malestar relacionado con la administración de TP el 92% de los pacientes percibió discomfort relacionado (37).

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo general**

Determinar los factores de riesgo asociados a la enfermedad tromboembólica venosa a los 90 días en pacientes hospitalizados con diagnóstico de enfermedad oncológica avanzada pertenecientes al programa contigo en dos instituciones de salud de alta complejidad en Bogotá, Colombia.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población en estudio.
- Estimar la densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en la población de estudio.
- Estimar la supervivencia global en la población de estudio a los 90 días del ingreso hospitalario.
- Estimar los eventos de sangrado activo mayor y clínicamente relevante en la población de estudio a los 90 días del ingreso hospitalario.
- Identificar los factores de riesgo para la ocurrencia de enfermedad tromboembólica venosa a los 90 días del ingreso hospitalario mediante un modelo multivariado.

## 6. Metodología

### 6.1. *Tipo y diseño de estudio*

Estudio de cohorte analítico y retrospectivo.

### 6.2. *Ubicación espaciotemporal*

El estudio se llevó a cabo en la Clínica Universitaria Colombia y Clínica Colsanitas 103, entre enero de 2018 a agosto 2024.

### 6.3. *Población blanco*

Pacientes con enfermedad oncológica avanzada.

### 6.4. *Población de estudio*

Pacientes con enfermedad oncológica avanzada que sean atendidos por el programa de cuidado paliativo.

### 6.5. *Criterios de inclusión*

- Pacientes con enfermedad oncológica avanzada mayores de 18 años hospitalizados en Clínica Universitaria Colombia y Clínica Colsanitas 103.
- Paciente que pertenece al Programa de Cuidado Paliativo institucional (Programa contiguo).

### 6.6. *Criterios de exclusión*

Paciente con diagnóstico de fibrilación auricular, válvula mecánica y/o enfermedad tromboembólica venosa establecida con indicación de anticoagulación.

### 6.7. *Tamaño de la muestra*

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de Freeman:  $[n = 10 * (k + 1)]$  (35); por lo que, al incluir 7 variables explicativas al modelo multivariado, se debe tener 80 casos de eventos tromboembólicos. Al tener en cuenta una incidencia del 10% (31), se incluyó un total de 782 pacientes para tener los 80 eventos en el modelo.

### 6.8. *Selección de la muestra*

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo.

### 6.9. *Matriz de variables*

Variable de desenlace primario: tiempo hasta el evento tromboembólico, definida como diagnóstico tromboembólico confirmado por estudios imagenológicos.

hasta 90 días de la hospitalización.

1 = Si presento el evento, 0 = No presentó el evento.

Nombre	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Años cumplidos del paciente al momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Características biológicas del individuo	Cualitativa, Nominal	Dicotómica	0=Femenino 1=Masculino
Peso	Peso del paciente al ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
<b>Estancia hospitalaria</b>				
Fecha de ingreso	Día de ingreso al ámbito hospitalario	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa
Fecha de egreso	Día de salida del ámbito hospitalario	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa
Tiempo de estancia hospitalaria	Días comprendidos entre el ingreso y egreso de clínica	Cuantitativa	Discreta	Número de días
Procedimiento quirúrgico	Requerimiento de realización de procedimiento quirúrgico durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Si 0=No
Fecha procedimiento quirúrgico	Fecha en la que se realiza procedimiento quirúrgico durante hospitalización	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa
Muerte intrahospitalaria	Ocurrencia de fallecimiento intrahospitalario por cualquier causa	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Si 0=No
Fecha fallecimiento	Fecha de fallecimiento según certificado de defunción	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa

Fecha de último contacto	Fecha en la que se evidencia la última atención del paciente	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa
Estado en último contacto	Estado del paciente en el último contacto obtenido por historia Clínica	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Muerte 0=Vivo
<b>Situación base del paciente</b>				
Tipo de tumor	Localización del tumor primario	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Gastrointestinal 2=Mama 3=Tórax- Pulmón 4=Genitourinario 5=Cabeza y Cuello 6=Hematológico 7=Sarcomas/Tejidos blando 8=Testículo/Germinal 9=Metástasis de origen desconocido
Manejo onco específico	Tratamiento oncológico activo al momento de ingreso a hospitalización	Cualitativa	Nominal politómica	1=Quimioterapia 2=Inmunoterapia 3=Quimioterapia/más radioterapia o inmunoterapia 4=Radioterapia 5=Inmunoterapia 6=Ninguno
Esquema de quimioterapia o inmunoterapia	Nombre del medicamento oncoespecífico	Cualitativa	Nominal politómica	Nombre esquema (abierto)
Presencia de catéter central	Presencia de catéter central durante la hospitalización y antes del evento trombótico si llega a suceder	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Si 0=No
Recuento de leucocitos	Valor de leucocitos al ingreso de la hospitalización	Cuantitativa	Continua de razón	Recuento: x 10(3)/uLI

Recuento de plaquetas	Valor de plaquetas al ingreso de la hospitalización	Cuantitativa	Continua de razón	Recuento x 10(3)/uL
Hemoglobina	Valor de hemoglobina al ingreso de la hospitalización	Cuantitativa	Continua de razón	gr/dl
Índice de masa corporal	Índice de masa corporal al ingreso hospitalario, que se determina por la fórmula $\frac{\text{peso}}{\text{altura}^2}$	Cuantitativa	Continua de razón	Kg/m <sup>2</sup>
Terapia hormonal	Manejo activo con hormonoterapia de patología oncológica de base, aplicada en los últimos 6 meses	Cualitativa	Nominal dicotómica	1=Si 0=No
Proteína C reactiva (PCR) en la estancia Hospitalaria	Valor de PCR medido en las primeras 72 horas de la hospitalización	Cuantitativa	Continua de razón	mg/Lt
Albúmina sérica	Albúmina sérica en las primeras 72 horas de la hospitalización.	Cuantitativa	Continua de razón	gr/dl
Creatinina	Creatinina sérica en las primeras 72 horas de la hospitalización.	Cuantitativa	Continua de razón	mg/dl
Situación clínico-funcional	Índice de Karnofsky, categorizado según las características de los pacientes respecto al grado de enfermedad y estado funcional. Al ingreso de hospitalización.	Cuantitativa	Discreta de razón	0-100
<b>Enfermedad tromboembólica venosa</b>				

Diagnóstico tromboembólico	Diagnostico tromboembólico confirmado por estudios imagenológicos desde el ingreso a hospitalización hasta 90 días.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No
Enfermedad tromboembólica	Tipo de enfermedad tromboembólica diagnosticada por estudios imagenológicos.	Cualitativa	Nominal Politómica	0= Trombosis venosa profunda 1= Tromboembolismo pulmonar 2= Trombosis visceral 3=Trombosis asociada a catéter 4= Concomitante TVP y TEP 5= Sin diagnostico TE
Fecha del diagnóstico tromboembólico	Fecha del diagnóstico de enfermedad tromboembólica	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa
Uso de medicamento trombo profiláctico intrahospitalario	Inicio de profilaxis antitromboembólica en las primeras 72 horas de ingreso hospitalario	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No
Trombo profilaxis Ambulatoria	Trombo profilaxis en la fórmula de egreso	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No
Días de tromboprofilaxis ambulatoria	Días de tratamiento con tromboprofilaxis ambulatorio	Cuantitativa	Discreta de razón	Número de días
Cirugía mayor	Corresponde a la realización de procedimiento quirúrgico durante y hasta 30 días previos de la hospitalización.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No

	Procedimiento que requiere anestesia general, involucra la manipulación de grandes cavidades corporales, alto riesgo de hemorragia severa es de riesgo vital o requiere de conocimiento anatómico especial.			
Fecha de la cirugía	Fecha de cirugía mayor realizada durante la hospitalización	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa
Tipo de cirugía	Área anatómica intervenida en cirugía mayor	Cualitativa	Nominal politómica	1=Cabeza y cuello 2= Sistema nervioso central 3=Torácica 4=Abdominal 5=Espinal 6=Ortopédica
Requerimiento de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI)	Corresponde al requerimiento de ingreso a UCI durante y hasta 30 días previos de la hospitalización.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No
Infección activa	Infección activa documentada durante la hospitalización, con requerimiento antibiótico.	Cualitativa	Nominal politómica	0=Ninguno 1=Neumonía 2=Infección de vías urinarias 3=Infección intrabdominal 4=Neutropenia febril sin foco. 5=Bacteriemia 6=Tejidos blandos
SARSCOV2 Positivo	Infección por SARSCOV2 durante la hospitalización	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No
<b>Complicación</b>				

Sangrado clínicamente relevante	Corresponde a cualquier síntoma de hemorragia que no cumple criterios de hemorragia mayor según los criterios ISTH, pero que tiene al menos uno de los criterios siguientes:  Requiere intervención médica. Causa hospitalización. Causa un incremento de la atención sanitaria. Precisa evaluación directa del paciente.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1=Si 0=No
Fecha de evento de sangrado clínicamente Relevante	Fecha en la que se presenta sangrado clínicamente relevante	Cuantitativa	Discreta	dd/mm/aaaa

#### **6.10. Fuentes de información**

La fuente de información fue primaria. Se obtuvieron los datos de los pacientes de los registros electrónicos de la historia clínica a través de los softwares Sophia y Avicena; y los datos paraclínicos e imagenológicos del software de laboratorios Athenea y Carestream, respectivamente.

#### **6.11. Estandarización de mediciones**

Las variables del estudio tuvieron una definición y operacionalización definidas en la matriz de variables para homogeneizar el registro en la base de datos.

En las variables de interés se incluyó la medición del índice de Karnofsky, para dar objetividad la medición relacionada con el desempeño funcional del paciente, en una escala del 0 al 100, representando la habilidad el paciente para desarrollar la actividad normal, la capacidad para realizar un trabajo activo y la necesidad de asistencia para tales actividades. Lo anterior permite la toma de decisiones en el contexto del paciente oncológico, siendo usado para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento instaurado, como herramienta pronostica para la planeación del tratamiento en el paciente, mostrando también el impacto de la quimioterapia en

términos de calidad de vida. Herramienta validada en Estados Unidos, con adecuada fiabilidad (39).

El Índice de Masa Corporal (IMC) es una herramienta diseñada por Quetelet, en el siglo XIX, que resulta del cálculo del peso entre el cuadrado de la talla, que es ampliamente utilizada como indicador del peso relativo y predictor de la grasa corporal. Es un indicador global del estado nutricional utilizado, para categorizar el sobrepeso y la obesidad principalmente como alteraciones nutricionales. En la práctica resulta ser un indicador fácil de ser aplicado, de bajo costo y confiable inter-observador, radicando el problema en la precisión respecto a la adiposidad corporal. Específicamente en el contexto de un IMC se asocia con varios factores de riesgo como enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, y mortalidad en edad adulta, por lo tanto, asociándose con la carga de morbimortalidad (40).

En cuanto a definir el diagnóstico de evento tromboembólico este se estableció de acuerdo con las guías de práctica clínica relacionadas, en el que se definió el estudio ecográfico con compresión, como la imagen diagnóstica de elección para la trombosis venosa profunda, siendo este un método sensible y específico, sin embargo, en el que al adicionar el método de Doppler puede aumentar la utilidad e identificar con mayor precisión el vaso comprometido. Respecto al diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), la estrategia diagnóstica de elección es Angiotomografía (AngioTac) computarizada de tórax, teniendo en cuenta la alta sensibilidad, y las recomendaciones de la guía de práctica clínica, sin embargo para los pacientes con alergia al medio de contraste o TFG menor de 30 ml/min o alto riesgo por radiación, se indicaría la realización de Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (V/Q- SPECT) que siguen siendo una prueba confiable para el diagnóstico de EP, con valor predictivo negativo muy alto. Los estudios en mención se encuentran disponibles en los centros médicos de desarrollo del estudio, y adicionalmente será necesaria la confirmación diagnóstica a través de los mismos para la operacionalización de las variables sobre confirmación del diagnóstico, adicionalmente estos estudios son realizados dentro del protocolo institucional y leídos por especialistas en radiología aumentando la precisión diagnóstica (22).

Los datos relacionados con los resultados del laboratorio clínico son confiables ya que se realizan a través de métodos de laboratorio estandarizados.

#### **6.12. Sistematización de la información**

Para asegurar la calidad y homogeneidad de la información se creó una base de datos en REDCap de acuerdo con la codificación planteada en la matriz de variables con el fin de disminuir errores de digitación. El acceso de la base de datos lo obtuvieron únicamente los investigadores. El análisis de los datos se realizó en el programa estadístico Stata v16.

#### **6.13. Control de calidad de la información**

Se realizó la recolección de datos por parte del personal de la investigación, previamente entrenado y de acuerdo con la definición y codificación de la matriz de variables, para garantizar el adecuado registro y calidad de los datos. Durante el proceso de recolección se realizó auditoría a la base de datos para identificar la presencia de datos incongruentes y poder rectificar la información. Para el registro de los datos se utilizó REDCap. Al finalizar la recolección de la información, se realizó una selección aleatoria del 10% de los pacientes para verificar la información contra los registros clínicos electrónicos. En caso de encontrarse errores en la información digitada, se corrigieron los mismos; y si hubo un mismo error presente en tres o más sujetos se verificó la totalidad de la información de la base contra los registros clínicos.

#### **6.14. Conducción del estudio**

Posterior a la aprobación del proyecto de investigación por el comité de ética en investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, se realizó lo siguiente:

- Búsqueda activa de forma retrospectiva de pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad, considerando para tal fin los datos contenidos del programa de cuidado paliativo institucional de pacientes con patología oncológica avanzada.
- Verificación de los criterios de elegibilidad.
- Recolección de la información en base de datos sobre el estudio, información será extraída de Sophia (hospitalización) y Avicena (consulta externa) de los pacientes atendidos en la red en Clínica Universitaria Colombia y Clínica Colsanitas 103.
- Revisión de datos en el seguimiento en términos de tiempo ya definido.
- Manejo de resultados en Red Cap y análisis en Stata.
- Redacción de artículo de investigación con los resultados de la investigación.

- Escritura de informe final.
- Realización de sometimiento de artículo científico.

### **6.15. Análisis de la información**

Se realizó la descripción de cada una de las variables del estudio así: variables cualitativas con el uso de medidas de tendencia central y dispersión; y para variables cualitativas, uso de frecuencias absolutas o relativas. Se obtuvo la incidencia acumulada de eventos tromboembólico y eventos de sangrado mayor a través de la fórmula:  $IA = \frac{\text{número de casos de eventos tromboembólicos}}{\text{Total de la población de estudio}}$ . Se utilizó el método de Kaplan Meier para estimar la supervivencia global en la población de estudio a los 90 días. Se puede tener datos censurados debidos a que el paciente puede fallecer antes de que presente el evento o que el paciente finalice el seguimiento sin presentar el evento, serán considerados como una censura no informativa; por lo que se asume que los sujetos censurados se comportan del mismo modo que los que han sido objeto de seguimiento hasta el evento, si se hubiesen podido observar en tiempos completos, es decir, no tienen mejor ni peor pronósticos que el resto de sujetos que si presentaron el evento.

Se elaboró un análisis bivariado con cada una de las variables independientes en relación con el tiempo hasta el evento, para conocer cuáles son estadísticamente significativas, tomando como valor de referencia una  $p < 0.05$ . Sin embargo, al modelo de Cox ingresaron las variables con plausibilidad biológica y aquellas con  $p < 0,20$ . Mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox se estimó el efecto que tienen las variables independientes ajustando con potenciales variables confusoras o de interacción.

Se realizó LR test para determinar confusión o interacción. Para el diagnóstico del modelo de Cox se evaluó el supuesto de riesgo proporcional, mediante los siguientes métodos: El método grafico curvas de supervivencias log-log ajustadas a una amplia gama de situaciones como por ejemplo según comorbilidades de los pacientes, tipo de cáncer, edad y entre otras características demográficas de interés donde se demuestre que existe cruce y los gráficos sean curvas paralelas según las categorías de las variables a evaluar. Pruebas basadas en residuales de Schoenfeld para evaluar la bondad de ajuste, basado en test  $\chi^2$ , que se le realizará a cada una de las variables independientes del modelo (ajustando por las otras covariables), donde también se determinará, aparte del supuesto de riesgos proporcionales y valores influyentes. Esta prueba se realizará de la siguiente manera: se correrá un modelo de Cox y se obtendrán los residuales de Schoenfeld para cada variable independiente, luego se creó una variable que clasificó el orden en que se presentó el evento y posteriormente se probó si hay correlación entre los residuos de Schoenfeld y la nueva variable creada de tiempo a la falla, en

donde intentará no rechazar la hipótesis nula de que la correlación es cero para que no se viole el supuesto de riesgos proporcionales.

Se evaluaron variables dependientes de tiempo si se viola el supuesto de riesgos proporcionales y colinealidad para determinar si hay correlaciones entre las variables independientes. Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico Stata v16.

#### **6.16. Control de sesgos**

Sesgo de selección: Este sesgo fue controlado con el cumplimiento estricto de los criterios de inclusión y exclusión determinados para la investigación. A pesar de que los pacientes van a ser seleccionados por muestreo a conveniencia, la muestra va a ser representativa debido a que va a ser un estudio multicéntrico.

Sesgo de información: Los desenlaces y las variables independientes fueron medidos de manera objetiva y son fáciles de identificar ya que algunas van a estar presenta en los registros de historia clínica y otras son medidas a través de exámenes de laboratorio e imagenológicos. Se creó una base de datos estandarizada con respuestas relacionadas bien definidas, la cual se completó por los participantes del estudio previamente entrenados para tal fin.

Sesgo de confusión: De acuerdo con lo revisado en la literatura se midieron variables que se comportan como confusoras y fueron incluidas en el análisis multivariable.

## **7. Consideraciones éticas**

El presente proyecto de investigación se realizó teniendo en cuenta las directrices de la declaración de Helsinki que determina las recomendaciones mundiales para la investigación biomédica en personas y quienes describen como obligación del investigador el salvaguardar la salud y actuar únicamente en pro del bienestar del paciente y bajo la normativa impartida en la Resolución 1995 de 1999, por la cual se establecen las normas para el manejo de la Historia Clínica y su confidencialidad, aclarando que el acceso a la historia clínica tuvo fines investigativos y se respetó la integridad y la custodia legal de la misma. Estos datos fueron responsabilidad del investigador principal.

Adicionalmente se tienen en cuenta los principios éticos elaborados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (COIMS), la Guía ICH tripartita y la armonizada para la Buenas Práctica Clínica (BPC) en investigación, del Comité Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés).

El proyecto se acogió a la resolución 8430 de 1993 en relación a las “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud”, en la cual este proyecto se consideró como “investigación sin riesgo”, teniendo en cuenta que no se realizó ninguna intervención sobre los individuos incluidos en el estudio y se hizo retrospectivo, por lo cual no requirió de consentimiento informado. Además, según el Artículo 6 de la presente resolución, este estudio se desarrollará conforme a lo siguiente:

1. Este estudio no causó maleficencia alguna puesto que la información será privada, no se realizará intervención alguna que cause daño físico, psicológico o moral a ninguno de los participantes.
2. El conocimiento que se obtuvo de este estudio fue extraído de las historias clínicas a las que se tuvo acceso en la institución donde se llevó a cabo el estudio.
3. Se considera que el estudio no presentó riesgo físico alguno, psicológico o moral.
4. La información fue extraída principalmente por el equipo de investigación y se realizó a todos aquellos pacientes que están en el programa Contigo de cuidado paliativo con diagnóstico oncológico avanzado y atienden a los centros de atención médica mencionados.
5. La investigación se llevó a cabo cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

La investigación estuvo adherida a los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía; así, como a las normas de Buenas Prácticas de Investigación y Seres Humanos contemplado en Colombia en la Resolución 2378 de 2008.

Con la ley de Protección de Datos y las normas atinentes al secreto y confidencialidad de información bajo la ley 1581 de 2012 y el Decreto 1377 de 2013, ley Habeas data donde la información recolectada se utilizó únicamente con fines investigativos y académicos, no se les proporcionarán a terceros ni se empleó en estudios de inteligencia y/o contrainteligencia. Además, se garantizó la confidencialidad y la privacidad de la información asignando un código alfanumérico, solamente los investigadores tuvieron acceso a la base de datos y en la publicación de los resultados no reveló información sensible del participante en la investigación. Únicamente los investigadores estuvieron a cargo de completar las variables en la base de datos de RedCap creada para garantizar el manejo de la información para los fines mencionados.

Todos los investigadores declararon no tener conflictos de interés para la realización de esta investigación y el proyecto fue sometido a consideración por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas. Se obtuvo aprobación del comité de ética el 27 de diciembre de 2023 mediante acta CEIFUS 3824-23.

## 8. Productos esperados

<b>Producto esperado</b>	<b>Indicador</b>	<b>Beneficiario</b>
Generación de nuevo conocimiento	Artículo de publicación en revista indexada.	Comunidad científica y en general
Apropiación social del conocimiento	Participación en un congreso nacional o internacional a través de un póster o ponencia oral.	Comunidad científica y en general
Formación de recurso humano	Trabajo de grado de un residente de la especialidad de Dolor y Cuidados Paliativos.	Comunidad científica y en general

### 9. Cronograma de actividades

Actividades	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5-6	Mes 7-9	Mes 10-14	Mes 14-16
Construcción del protocolo	X							
Revisión y aprobación del grupo de investigadores		X						
Presentación para aprobación a la comisión y comité de ética			X	X				
Selección de los participantes y recolección de datos				X	X	X	X	
Análisis estadístico								X
Escritura de artículo								X
Divulgación								X

### 10. Presupuesto

Descripción	Hora/mes	Valor/hora	Duración (meses)	Total
<b>Personal</b>				
Luisa Fernanda Patiño	20	\$ 54,417	16	\$ 17,413,440
María Camila Luna Benítez	20	\$ 35,489	16	\$ 11,356,480
Mario Fernando Escobar	5	\$ 35,489	16	\$ 2,839,120
Diana Borda	5	\$ 35,489	16	\$ 2,839,120
Juan Felipe Combariza	5	\$ 35,489	16	\$ 2,839,120
Johana Benavides	6	\$46,373	16	\$ 4,451,808
Auxiliar de recolección de datos	240	\$ 11,830	8	\$ 22,713,600
<b>Total Personal:</b>				<b>\$ 64,452,688</b>
<b>Gastos administrativos</b>				
Equipos y software		Valor	Cantidad	Total
Equipo de cómputo		\$2,000,000	2	\$ 4,000,000
Licencia anual de Office Microsoft		\$ 360,000	2	\$ 720,000
Licencia Stata		\$1,560,000	1	\$ 1,560,000
<b>Total Gastos Administrativos:</b>		<b>\$ 3,920,000</b>		<b>\$ 6,280,000</b>
<b>Publicación</b>				
Traducción manuscrita		\$1,000,000	1	\$ 1,000,000
Publicación de Open Access		\$8,000,000	1	\$ 8,000,000
Papelaría e impresión		\$1,500	500	\$ 750,000
<b>Total publicación</b>		<b>\$9,000,000</b>		<b>\$9,750,000</b>
<b>TOTAL</b>				<b>\$ 80,482,688</b>

## 11. Resultados

### Características generales

Entre enero del 2018 y agosto del 2024, se evaluaron 1,666 pacientes, de los cuales 782 fueron incluidos. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de los participantes. La mediana de edad fue 61 años (IQR:48-74), y el 58.7% fueron hombres. El tumor primario más común es del tracto gastrointestinal (42.8%), seguido de las malignidades hematológicas (9.6%), próstata (8.3%), y pulmón (7.8%). Más de la mitad de los pacientes (54.2%) se encontraban en manejo oncológico activo al momento de la admisión hospitalaria, con quimioterapia como el tratamiento más frecuente (78.8%). El índice de Karnofsky medio es de 50 (IQR: 40-60), correspondiendo a una alteración funcional substancial (Tabla 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes

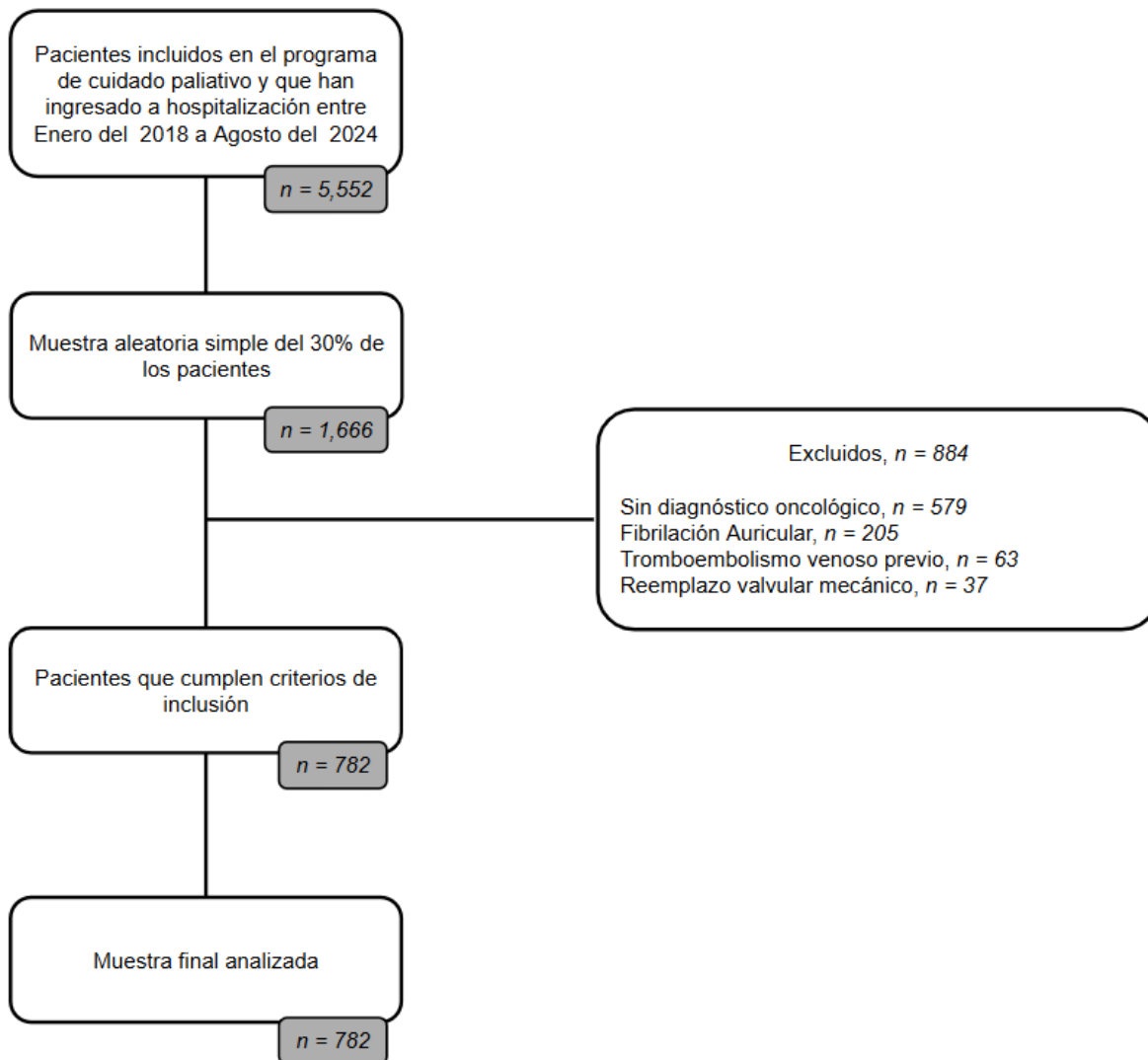


Tabla 1. Características base de los pacientes

Variable	<i>n</i> = 782
Edad (Años), mediana (Q1-Q3)	61 (48-74)
Sexo, n (%)	
Femenino	323 (41.3)
Masculino	459 (58.7)
Tumor primario, n (%)	
Gastrointestinal, Hepatobiliar	335 (42.8)
Hematológico	75 (9.6)
Próstata	65 (8.3)
Pulmón	61 (7.8)
Ginecológico	58 (7.4)
Mama	49 (6.3)
Vías urinarias	45 (5.7)
Cabeza y cuello	23 (2.9)
Sarcoma y tejidos blandos	23 (2.9)
Sistema Nervioso central	17 (2.2)
Piel	12 (1.5)
Testicular	10 (1.3)
Adrenal	2 (0.3)
Primario desconocido	13 (1.7)
Tratamiento oncológico activo, n (%)	424 (54.2)
Quimioterapia	334 (78.8)
Inmunoterapia	28 (6.6)
Radioterapia	82 (19.3)
Hormonoterapia	36 (8.5)
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	22 (19.5 - 24)
Cirugía mayor, n (%)	84 (10.7)
Karnofsky Performance Status (KPS), mediana (Q1-Q3)	50 (40-60)

\*Q1=Cuartil 1 (percentil 25); Q2=Cuartil 2 (percentil 75)

Al momento de la hospitalización, a 325 pacientes (41.6%) se les inicio tromboprofilaxis en las primeras 72 horas de admisión. Al momento del ingreso hospitalario se documentó infección activa en el 39.1% de pacientes, más comúnmente del tracto urinario (28.4%).

Solo el 3.1% requirieron admisión a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Al egreso, 3.6% de paciente continuaron con la tromboprofilaxis. La mediana de estancia hospitalaria fue de 7 días (IQR 4-13) (Tabla 2).

Tabla 2. Condiciones de la hospitalización

Variable	n=782
Duración de la estancia hospitalaria (días)	7 (4-13)
Catéter central, n (%)	166 (21.2)
Tromboprofilaxis 72 horas tras admisión, n (%)	325 (41.6)
Tromboprofilaxis al egreso, n (%)	28 (3.6)
Admisión a Unidad de Cuidado Intensivo, n (%)	24 (3.1)
Infección activa a la admisión, n (%)	306 (39.1)
Bacteriemia	20 (6.5)
Infección de vía urinaria (IVU)	87 (28.4)
Intraabdominal	68 (22.2)
Neumonía	76 (24.8)
Neutropenia Febril	21 (6.9)
Tejidos blandos	34 (11.1)
<b>Parámetros sanguíneos</b>	<b>Mediana (Rango inter-cuartil)</b>
Recuento de leucocitos	9369 (6059 - 13940)
Recuento de plaquetas	262500 (159000 - 371000)
Hemoglobina g/dl	11 (8.9 - 12.8)
Proteína C reactiva (PCR)	103.1 (44.03 - 185.0)
Albumina g/dl	3.0 (2.6 - 3.6)
Creatinina sérica mg/dl	0.8 (0.6 - 1.1)

### **Incidencia de eventos tromboembólicos (ETE), sangrado mayor, y mortalidad**

Los eventos tromboembólicos se presentaron en 81 pacientes (10.32%) a los 90 días (Densidad de incidencia 2.29 por 1000 pacientes-día). El tromboembolismo pulmonar corresponde al 40.74% de eventos, seguido de la trombosis venosa profunda (TVP) (Tabla 3). Durante el seguimiento, la supervivencia acumulada de sobrevida libre de ETE permaneció alta, con la mayoría de los eventos presentándose cercana al momento de admisión hospitalaria (Figura 2A). El análisis de Kaplan-Meier reveló menor sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón sin diagnóstico de ETE comparado con aquellos sin diagnóstico de cáncer de pulmón (Log-rank  $p < 0.001$ ) (Figure 2B). La mayoría de los

eventos se concentraron al principio del periodo de seguimiento, y las curvas de supervivencia se fueron separando cada vez más con el tiempo.

El sagrado mayor ocurrió en el 3.8% de pacientes (n=30) y fue más frecuente en el sexo masculino (80%, n=24) y pacientes con cáncer gástrico (56.7%, n=17). Estas diferencias en la presentación según sexo fue estadísticamente significativa ( $\chi^2(1) = 5.84$ ;  $p = 0.016$ ). La mortalidad a 90 días fue de 66.3% (n=519), y el 29.5% de pacientes (n=153) fallecieron antes del egreso hospitalario.

Tabla 3. Eventos tromboembólicos (ETE)

Eventos	n = 81 (%)
Tromboembolismo pulmonar	33 (40.74)
Trombosis venosa profunda	29 (35.80)
Trombosis venosa visceral	13 (16.05)
Tromboembolismo pulmonar + Trombosis venosa profunda	5 (6.17)
Trombosis asociada con catéter venosos central	1 (1.24)

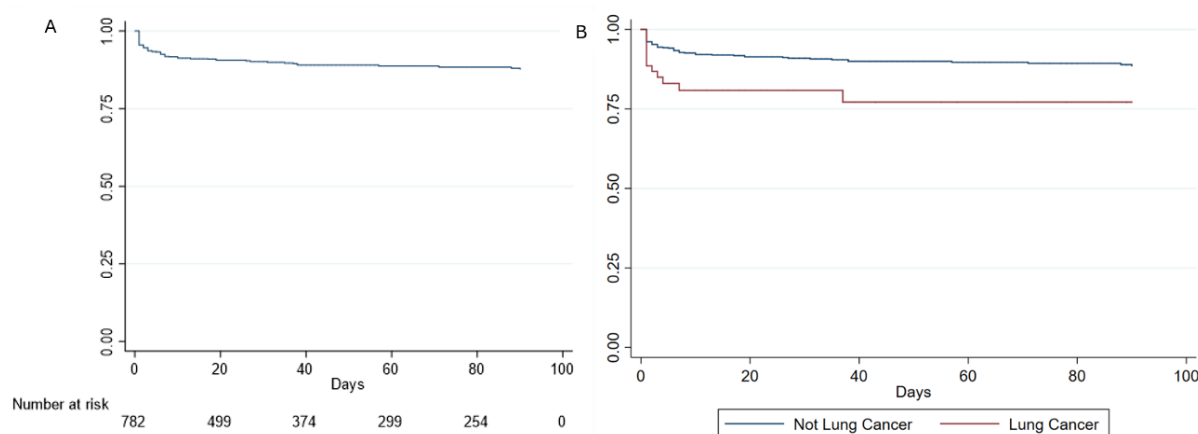


Figura 2. (A) Curva Kaplan–Meier de sobrevida libre de ETE a 90-días. (B) Curva Kaplan–Meier de sobrevida libre de ETE en presencia de cáncer de pulmón a 90-días.

### Factores de riesgo en ETE

En el análisis multivariado por regresión de Cox (Tabla 4), el cáncer de pulmón fue factor de riesgo independiente para la presentación de ETE (HR 2.78; 95% CI 1.44–5.36;  $p = 0.002$ ). A pesar de que el Índice de Masa Corporal se asoció con el riesgo de ETE, el efecto fue marginal y de magnitud limitada, ya que el límite inferior del IC del 95 % se acercaba al valor nulo. No se observó ninguna asociación significativa entre la infección activa, la albúmina sérica o el índice de Karnofsky y el riesgo de presentación de ETE.

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariado.

Variable	HR (CI 95%)	p Value
Peso	1.02 (1.00-1.038)	0.044
Cancer de pulmón	2.78 (1.44-5.36)	0.002
Masculino	0.65 (0.39-1.08)	0.096
Recuento de leucocitos	0.99 (0.99-1.00)	0.272

## 12. Discusión

En esta cohorte analítica retrospectivas dentro de una red integrada de oncología paliativa, se produjeron ETE en el 10% de los pacientes, una cifra casi idéntica al 9.98% reportado en la cohorte de Soto-Cárdenas et al (12), mientras que los eventos de sangrado en pacientes bajo anticoagulación se observaron en 3.8% de pacientes. Estos hallazgos reafirman que los eventos venosos tromboembólicos continúan siendo una complicación clínica significativa aún en los pacientes con expectativa de vida limitada. Los resultados también son consistentes con una revisión sistemática reciente en cuidado paliativo, que han reportado incidencias de ETE que oscilan entre 0.5% a 20% y de sangrado entre 0.01% a 9.8% (34).

El TEP correspondió al 40.74% de eventos, seguido de la TVP (35.8%), de acuerdo con estudios previos que han mostrado estas patologías como las más comunes dentro de los eventos trombóticos (12, 37).

A pesar de que la tromboprofilaxis primaria fue utilizada de forma rutinaria en pacientes con cáncer avanzado, es raramente iniciado o continuado en el contexto del cuidado paliativo (36). En esta cohorte, cerca de la mitad de los pacientes recibían tromboprofilaxis en las primeras 72 horas de la admisión hospitalaria, representando una proporción mayor que la reportada por Al-Ansari et al. (25.7%). Sin embargo, a una cantidad sustancial de pacientes les fue descontinuada la tromboprofilaxis al momento del egreso hospitalario (n = 297). La mayoría de los ETE ocurrieron de forma temprana después de la admisión, con relativamente pocos eventos observados al momento del egreso. Este patrón temporal sugiere que el sostener de manera prolongada la tromboprofilaxis no influye de manera significativa la ocurrencia del ETE en el contexto ambulatorio, un hallazgo congruente con las conclusiones en la cohorte retrospectiva de Al-Ansari et al (32).

Previos estudios han mostrado que el deterioro clínico es una razón frecuente para descontinuar la tromboprofilaxis, considerando está una intervención fútil en los últimos días de vida con una transición a cuidados enfocados en el confort cuando los beneficios terapéuticos derivados son marginales en ese contexto (1, 6, 32). En consecuencia, la mortalidad global a los 90 días de 66.3% de la cual 153 fallecimientos fueron intrahospitalarios, refuerza la justificación de restringir la tromboprofilaxis a largo plazo en pacientes con cáncer avanzado cuya expectativa de vida es corta y cuyo riesgo de

hemorragia es cada vez más relevante.

El riesgo de sangrado fue particularmente más alto en pacientes con cáncer gástrico, que correspondió al 56% de eventos de sangrado mayor. Este hallazgo se alinea con la evidencia que ha mostrado que más de la mitad de los pacientes con cáncer gástrico inicialmente pueden presentarse con un sangrado gastrointestinal alto mayor y la mayoría tienen enfermedad oncológica metastásica al diagnóstico (75%) (41). Esta presentación se encuentra relacionado con los mecanismos derivados del tumor que confiere un riesgo de sangrado inherente. Consistente con esta cohorte y reportes previos, los hombres estaban sobrerrepresentados entre los pacientes con cáncer gástrico, sugiriendo que la identificación de los factores de riesgo específicos del cáncer gástrico puede tener implicaciones significativas para la práctica clínica (42). Los reportes previos describieron que el primer evento de sangrado ocurría en el primer mes de anticoagulación en pacientes con cáncer, más comúnmente en el tracto gastrointestinal y en pacientes con cáncer colorrectal, seguido por cáncer de pulmón (43). Estos hallazgos subrayan la necesidad de modelos de estratificación del riesgo de hemorragia específicamente validados en oncología paliativa, en particular durante los tres primeros meses de anticoagulación.

El cáncer de pulmón fue un factor de riesgo para ETE, en el contexto de cuidado paliativo, correspondiendo al 19.6% para todos los eventos, consistente con evidencia en cohortes oncológicas no paliativas y paliativas (12, 44). La supervivencia después del diagnóstico de cáncer de pulmón es más corta al desarrollar los ETE, y varios predictores biológicos como trombocitosis, elevación del factor tisular, quimio-inmunoterapia activa y cirugía torácica reciente, se han implicado en el aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer de pulmón (45-47). A pesar de que el peso se ha asociado con el riesgo de ETE, el efecto es marginal y de magnitud limitada, en contraste con modelos de evaluación del riesgo que han incluido el índice de masa corporal como un factor de riesgo para eventos trombóticos (48-49).

No encontramos asociación entre ETE y variables frecuentemente asumidas como contribuidoras del riesgo, como el recuento de leucocitos, infección durante la hospitalización, cirugía, situación funcional y el uso de catéter venoso (12, 48-50). La condición funcional juega un rol importante en la toma de decisiones respecto a la trombotoprofilaxis. Una encuesta involucrando especialistas en cuidado paliativo indican que los clínicos estarían a favor de la trombotoprofilaxis cuando el índice de Karnofsky se encuentre sobre 40, sin recomendación de sostener la trombotoprofilaxis cuando se encuentre de 10 o menor (14, 32). En alineación con el reporte de White et al (10), este estudio no encontró que el estado funcional se asoció con la trombotosis venosa profunda. Adicionalmente, de acuerdo con White et al, la concentración de albumina sérica y antecedente de cirugía no se asoció a TVP, y a pesar de que el uso de catéter venoso es reconocido como factor de riesgo (9), solo 1.2% de eventos se observaron en esa cohorte, reflejando o poca exposición al procedimiento o vías trombóticas competitivas en esta población con enfermedades agudas.

Basados en estos hallazgos, el inicio o mantenimiento de la tromboprofilaxis durante la hospitalización puede encontrarse justificado, particularmente en pacientes con cáncer pulmonar o gastrointestinal, tipos tumorales con la mayor presentación de ETE (19.7% y 9.5%, respectivamente). Los beneficios aparecen más plausibles cuando la hospitalización es provocada por una condición reversible y se prevé una estancia en un margen adecuado para la tromboprofilaxis. A pesar de que los eventos de sangrado fueron más frecuentes en pacientes masculinos con cáncer gástrico, la literatura reporta un aumento del riesgo 4 veces mayor para ETE (48). La decisión médica debería individualizarse, incorporando la biología tumoral, estado funcional, expectativa de vida, riesgo de sangrado, carga sintomática, costos del tratamiento y el uso de herramientas predictivas como el PADUA score o una estrategia emergente conocida como el THRIFT score, a pesar de que la validación de estas en pacientes paliativos oncológicos es necesario (1,35). Actualmente no hay recomendación para el inicio o continuar la tromboprofilaxis en pacientes al final de la vida (51).

### **13. Conclusión**

En pacientes hospitalizados con cáncer avanzado recibiendo cuidado paliativo sostienen un riesgo significativo de ETE a 90 días. La tromboprofilaxis aparece justificada durante la hospitalización, particularmente en pacientes con cáncer de pulmón y gastrointestinal, mientras que la tromboprofilaxis a largo plazo después del egreso ofrece un beneficio incierto. Varias variables tradicionalmente consideradas como factores de riesgo (rendimiento funcional, cirugía, infección, uso de catéter venoso, y albumina sérica) no se asociaron con eventos trombóticos en esta cohorte.

La tromboprofilaxis continúa siendo un proceso de toma de decisiones que debe integrar otros determinantes como la histología tumoral, estado funcional, expectativa de vida, riesgo de sangrado, carga sintomática y prioridades del paciente, asegurando el alineamiento con los objetivos de cuidado y expectativa de tiempo-beneficio. Es poco probable que la continuación a largo plazo de la tromboprofilaxis en este contexto tenga un impacto clínico significativo.

#### 14. Referencias

1. Zabrocka E, Sierko E. Thromboprophylaxis in the End-of-Life Cancer Care: The Update. *Cancers*. 5 de marzo de 2020;12(3):600.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 27 de marzo de 2000;160(6):809.
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Study. *Arch Intern Med*. 10 de junio de 2002;162(11):1245.
4. Sud R, Khorana A. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Elsevier*. 2009;4(123):S18-21.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. marzo de 2007;5(3):632-4.
6. Noble S, Nelson A, Finlay I. Factors influencing hospice thromboprophylaxis policy: a qualitative study. *Palliat Med*. octubre de 2008;22(7):808-13.
7. Sosa-Quintero LS, Carrasco-Martínez IL, Mariscal-Ramírez I, García-Luna EE, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. El estado protrombótico en los pacientes con cáncer. *GAMO*. 15 de junio de 2021;20(1):5369.
8. Perilla O. Caracterización clínica de pacientes con enfermedad tromboembólica asociada a cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 2018.
9. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *The Oncologist*. 1 de febrero de 2017;22(2):199-207.
10. White C, Noble SIR, Watson M, Swan F, Allgar VL, Napier E, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *The Lancet Haematology*. febrero de 2019;6(2):e79-88.
11. Johnson M. How do palliative physicians manage venous thromboembolism? *Palliat Med*. noviembre de 1997;11(6):462-8.
12. Soto-Cárdenas M, Pelayo-García G, Rodríguez-Camacho A, Segura-Fernández E, Mogollo-Galván A, Giron-Gonzalez J. Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice. *Palliat Med*.

diciembre de 2008;22(8):965-8.

13. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 10 de febrero de 2020;38(5):496-520.

14. for the AUPACS group, Gartner V, Kierner KA, Namjesky A, Kum-Taucher B, Hammerl-Ferrari B, et al. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. *Support Care Cancer*. septiembre de 2012;20(9):2183-7.

15. McLean S, Ryan K, O'Donnell JS. Review: Primary thromboprophylaxis in the palliative care setting: a qualitative systematic review. *Palliat Med*. junio de 2010;24(4):386-95.

16. Castaño Yepes RA, Arias Nieto G, Borráz G Gaona OoA, Alejandro Nino Murcia ANM, Liliana Támara Patiño LTP, Moreno Molina J. Recomendaciones de la Academia Nacional de Medicina de Colombia para enfrentar los conflictos éticos secundarios a la crisis de COVID-19 en el inicio y mantenimiento de medidas de soporte vital avanzado. *Rev Colomb Cir*. 29 de julio de 2020;35(3):351-62.

17. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, et al. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 28 de julio de 2016 [citado 13 de marzo de 2023];3. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fcvm.2016.00024/abstract>

18. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017;117(02):219-30.

19. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. marzo de 2006;4(3):529-35.

20. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery: The @RISTOS Project. *Annals of Surgery*. enero de 2006;243(1):89-95.

21. Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguel G, Dunkler D, Schwarzinger I, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. enero de 2010;8(1):114-20.

22. NICE guideline. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and

- thrombophilia testing [Internet]. 2020. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng158](http://www.nice.org.uk/guidance/ng158)
23. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease [Internet]. 2019. Disponible en: [NCCN.org](http://NCCN.org)
24. Tardy B, Picard S, Guirimand F, Chapelle C, Danel Delerue M, Celarier T, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. marzo de 2017;15(3):420-8.
25. World Health Organization (OMS). Palliative care [Internet]. 2020 [citado 1 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
26. Departamento Administrativo de la Función Pública. Ley 1384 de 2010: Ley Sandra Ceballos [Internet]. 2010 [citado 1 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma\\_pdf.php?i=39368](https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma_pdf.php?i=39368)
27. Departamento Administrativo de la Función Pública. Ley 1733 de 2014: Ley Consuelo Devis Saavedra [Internet]. 2014 [citado 1 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma\\_pdf.php?i=59379](https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma_pdf.php?i=59379)
28. Departamento Administrativo de la Función Pública. Gestor normativo: Ley 23 de 1981 [Internet]. 1981 [citado 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=68760>
29. Ministerio de Salud. Resolución 13437 de 1991: Comités de Ética Hospitalaria y Decálogo de los Derechos de los Pacientes. 1991.
30. Ministerio de Salud. Resolución 1216 de 2015: Lineamientos para hacer efectivo a el decho a morir dignamente [Internet]. 2015. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201216%20de%202015.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201216%20de%202015.pdf)
31. Observatorio Colombiano de Cuidados Paliativos. Estado actual de los cuidados paliativos en Colombia [Internet]. Edición 5; 2022 [citado 1 de enero de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/7656/Informe%20t%C3%A9cnico%20del%20OCCP%29%202021-17-05.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Al-Ansari AM, Abd-El-Gawad WM, AboSerea SM, Ali AA, Abdullah MM, Ali FAS, et al. Thromboprophylaxis for inpatient with advanced cancer receiving palliative care: A retrospective study. *European J of Haematology*. noviembre de 2022;109(5):494-503.
33. Hannon B, Taback N, Zimmermann C, Granton J, Krzyzanowska M. Medical oncologists' and palliative care physicians' opinions towards thromboprophylaxis for

inpatients with advanced cancer: a cross-sectional study. *BMJ Support Palliat Care*. diciembre de 2022;12(e6):e826-33.

34. Cai R, Zimmermann C, Krzyzanowska M, Granton J, Hannon B. Thromboprophylaxis for inpatients with advanced cancer in palliative care settings: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med*. mayo de 2019;33(5):486-99.

35. Zabrocka E, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Thromboprophylaxis in cancer patients in hospice. *Adv Clin Exp Med*. 28 de febrero de 2018;27(2):283-9.

36. Noble S. Venous thromboembolism and palliative care. *Clinical Medicine*. 2019;19(4):315-8.

37. Garzón-Rodríguez C, Porta-Sales J, Mañas-Izquierdo V, Llorens-Torromé S. Enfermedad tromboembólica en el paciente oncológico avanzado: incidencia, complicaciones, tromboprofilaxis primaria y percepción del paciente. *Medicina Paliativa*. abril de 2015;22(2):52-9.

38. Lovell D. Applied categorical data analysis (Statistics: Textbooks and monographs). Vol. 79. Food and Chemical Toxicology. enero de 1988;26(8):737.

39. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *JCO*. marzo de 1984;2(3):187-93.

40. Martínez E. Composición corporal: Su importancia en la práctica clínica y algunas técnicas relativamente sencillas para su evaluación. 2010;26(1):98-116.

41. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, Park S, Saberi B, Keyashian K, et al. Natural history of acute upper bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jul;38(2):144–50.

42. Kiattiweerasak A, Bongkotvirawan P, Aumpan N, Yamaoka Y, Miftahussurur M, Vilaichone R korn. Predictive factors and prognosis of upper gastrointestinal bleeding in gastric cancer: A large population-based study (UGIB-GC trial). *Ang YG*, editor. *PLoS ONE*. 2023 Sep 20;18(9):e0291926.

43. Poénou G, Tolédano E, Helfer H, Plaisance L, Happe F, Versini E, et al. Assessment of bleeding risk in cancer patients treated with anticoagulants for venous thromboembolic events. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Aug 21;10:1132156.

44. Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Advances*. 2022 Jan 11;6(1):307–20.

45. Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, Stanziola AA, Mormile M, Molino A. Venous

thromboembolism and lung cancer: a review. *Multidiscip Respir Med*. 2015 Dec;10(1):28.

46. Plate TE, Trabolsi A, Kronenfeld RS, Campoverde LE, Morgenstern-Kaplan D, Mercadel AJ, et al. Association of risk factors for venous thromboembolism and overall survival in lung cancer. *Blood Vessels, Thrombosis & Hemostasis*. 2025 Aug;2(3):100074.

47. Suzuki T, Fujino S, Inaba S, Yamamura R, Katoh H, Noji Y, et al. Venous Thromboembolism in Patents With Lung Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan 1;26:1076029620977910.

48. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902–7.

49. Tsantes AG, Petrou E, Tsante KA, Sokou R, Frantzeskaki F, Domouchtsidou A, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Pathophysiology, Laboratory Assessment, and Current Guidelines. *Cancers*. 2024 May 30;16(11):2082.

50. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):809.

51. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. 2018 Mar 21; Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng89](http://www.nice.org.uk/guidance/ng89).