



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**“TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS”**

Requisito previo para optar por el Título Médico

Modalidad: Artículo científico

Autora: Morales Luzuriaga Ruth Carolina

Tutor: Md. Esp. Morales Solis Jorge Marcelo

Ambato – Ecuador

Septiembre - 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS” desarrollado por Morales Luzuriaga Ruth Carolina, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre del 2023

EL TUTOR

Md. Esp. Morales Solis Jorge Marcelo

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Septiembre del 2023

LA AUTORA

Morales Luzuriaga Ruth Carolina

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Morales Luzuriaga Ruth Carolina con Cedula: 1726260126 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**”, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Septiembre del 2023

.....
Morales Luzuriaga Ruth Carolina

C.I.: 1726260126

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Morales Solis Jorge Marcelo con Cedula: 1801663780 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Septiembre del 2023

.....
Dr. Esp. Morales Solis Jorge Marcelo

C.I.: 1801663780

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación:“ **TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**”, de Morales Luzuriaga Ruth Carolina , estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Septiembre del 2023

Parar su constancia firma

.....

Presidente

.....

1er Vocal

.....

2 do Vocal



CER-MQR-UIO-V7_3_ART_114

Quito DM, 2023-06-29

CERTIFICATION

MQR® editorial certifies, that this article:

Title:

Thromboembolism in cancer patients.

Tromboembolismo en pacientes oncológicos.

BLIND PEER REVIEW

Fechas de recepción: 01-JUN-2023 aceptación: 29-JUN-2023 publicación: 15-SEP-2023

Authors:

Morales-Luzuriaga, Ruth Carolina

Dr. Morales-Solis, Jorge Marcelo

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Internista de medicina
Ambato-Ecuador

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente – Tutor
Ambato – Ecuador



rmorales0126@uta.edu.ec



jorgemmorales@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0001-8020-9407>



<https://orcid.org/0000-0003-3212-7279>

Published:

Vol. 7 Núm. 3 (2023): Revista Científica MQRinvestigar: pag. 99-114.

DOI: <https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.99-114>

Indexado en Latindex 2.0 ISSN-L 2588-0659

<http://www.mqrinvestigar.com/>

Cordially yours,

MQRInvestigar - Director



Firmado electrónicamente por:
MARCO ANTONIO
QUINTANILLA
ROMERO



Oficio Nro. SENESCYT-SDIC-DAI-2019-0275-O

Dr. Marco Quintanilla Romero, Ph.D.



Editorial <http://revistamqr.com>

mqrinvestigar@revistamqr.com

Nuñez de Vela E2-56. CP 170135 Phone +593-998396831

Quito - Ecuador

DEDICATORIA

Este trabajo de titulacion y mi trayectoria universitaria se la dedico a dios quien ha sido mi guia y fortaleza en cada paso que doy; y de igual manera dedico este articulo de revision a mis padres, hermana y abuelos que siempre me han ofrecido su apoyo, y todos los dias me recuerdan que soy capaz de lograr todo lo que me propongo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a dios porque me ha regalado la sabiduria y fortaleza para ser mejor cada dia, gracias padre amado por cuidarme y permitirme aprender de las personas y tu maravillosa naturaleza.

Tambien quiero agradecer a mi familia, mis padres, hermana y sobrina, que han estado conmigo en todo momento ofreciendome animos. Agradezco a mis amigos y colegas con los que he vivido muchas experiencias, ademas me han permitido aprender y han llenado mi corazon de alegria.

De igual manera agradezco a mis docentes y tutor de este trabajo por guiarme a lo largo de mi carrera universitaria.

TROMBOEMBOLISMO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con cáncer activo tienen un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso, lo que puede conducir a una morbilidad, mortalidad y costos de atención médica significativos. La profilaxis reduce el riesgo de tromboembolismo venoso, pero no es factible para todos los pacientes con cáncer ambulatorios debido al mayor riesgo de hemorragia.

Objetivo: Describir los mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, escalas de riesgo y el manejo del tromboembolismo en pacientes con cáncer.

Metodología: se realizó una revisión sistema de literatura médica indexada para lo cual se tomaron en cuenta 36 artículos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, se utilizó los descriptores en ciencias de la salud y plataformas medicas con investigaciones de alto impacto.

Conclusión: La puntuación de Khorana (rango de 0 a 6, donde las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo de tromboembolismo venoso) ha sido validada para identificar a los pacientes con cáncer con alto riesgo de esta complicación y puede ayudar a seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de la trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular según la evidencia científica por un periodo de 3 a 6 meses.

PALABRAS CLAVES: CÁNCER; TROMBOEMBOLIA VENOSA; EVALUACIÓN DEL RIESGO; BIOMARCADORES; PROCOAGULANTE DEL CÁNCER

ABSTRACT

Introduction: Patients with active cancer are at increased risk of developing venous thromboembolism, which can lead to significant morbidity, mortality, and health care costs. Prophylaxis reduces the risk of venous thromboembolism, but is not feasible for all ambulatory cancer patients because of the increased risk of bleeding.

Objective: To describe the pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic methods, risk scales and management of thromboembolism in cancer patients.

Methodology: a systematic review of indexed medical literature was carried out, taking into account 36 articles that met the inclusion and exclusion criteria, using the descriptors in health sciences and medical platforms with high impact research.

Conclusion: The Khorana score (range 0 to 6, where higher scores indicate a higher risk of venous thromboembolism) has been validated to identify cancer patients at high risk of this complication and may help to select patients who would benefit from thromboprophylaxis with low molecular weight heparins according to scientific evidence for a period of 3 to 6 months.

KEY WORDS: CANCER; VENOUS THROMBOEMBOLISM; RISK ASSESSMENT; BIOMARKERS; CANCER PROCOAGULANT.

INTRODUCCIÓN

El cáncer se asoció por primera vez con la enfermedad tromboembólica venosa (TEV) en 1865, cuando el Dr. Armand Trousseau describió el síndrome del que proviene este nombre; ocurre en hasta 20 pacientes con cáncer y el riesgo es de hasta 7 veces mayor en pacientes con cáncer que en pacientes sin patología tumoral. Clásicamente, la enfermedad tromboembólica venosa se considera una de las más comunes y complicaciones graves en pacientes oncológicos y representa una consecuencia importante para su desarrollo, aumentando significativamente la morbimortalidad a corto plazo, tal y como describe la Sociedad Española de Oncología Médica. El riesgo de recurrencia anual de TEV es superior al 20%, por lo que representa un reto médico, debido a las circunstancias clínicas, que provocan retrasos en la quimioterapia, consumo sanitario, recursos y potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes. (1) El TEV es una complicación grave y frecuente en pacientes con cáncer activo, lo que lleva a un alto riesgo de recaída y sangrado asociado con la terapia anticoagulante. (2) A nivel mundial fallecen alrededor de 10 millones de personas con cáncer y la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo reducir en un 15% esta tasa de mortalidad. (3) (4) El TEV es la segunda causa de muerte en pacientes que padecen tumores malignos; de estos los pacientes con cáncer de páncreas presentan el mayor riesgo de TVP entre todos los pacientes oncológicos y la embolia pulmonar es una de las causas más frecuentes de mortalidad en esta cohorte. (5)

La incidencia general estimada a los 12 meses es de aproximadamente 6 a 8 %, pero varía ampliamente entre los tipos de tumores. (6) La prevalencia de TEV clínico en pacientes con cáncer es del 15 % y se asocia con malos resultados, con una tasa de supervivencia seis veces menor, en comparación con pacientes con cáncer sin TEV, la incidencia anual de TEV es de 1-2/1.000 individuos en la población general, pero en pacientes con cáncer es 6,5 veces mayor. (7) De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Censos en el Ecuador, el cáncer representa la segunda causa de mortalidad y la incidencia es de 157,2 casos por cada 100000 habitantes, predominando en pacientes de sexo femenino. (8) (9)

Esta institución, para el año 2013 reporto un total de 1.940 pacientes diagnosticados con trombosis venosa y otras embolias, de los cuales el 39% son hombres y el 61% mujeres. Un total de 31 personas fallecieron a causa de ella, y la tasa de mortalidad hospitalaria por cada 100 dados de alta es de 1,59. (10)

El TEV se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables, disminuye la calidad de vida, y puede conducir a la interrupción o suspensión del tratamiento del cáncer. Aunque la tromboprolifaxis reduce eficazmente el riesgo de TEV, las guías actuales desaconsejan su uso rutinario en pacientes oncológicos ambulatorios, probablemente debido al elevado número de pacientes que requieren tratamiento, el miedo a la hemorragia y la carga considerable asociada con las inyecciones diarias de medicamentos de bajo peso molecular. Las herramientas de estratificación de riesgo pueden ayudar a reducir el número que requiere tratamiento al guiar la selección de pacientes con cáncer con alto riesgo de TEV. Una puntuación de riesgo ayudaría a identificar tanto a los pacientes con un riesgo insignificante como a aquellos con un riesgo muy alto que necesitan intervención, para ello se utiliza la herramienta de estratificación de riesgo más conocida es el puntaje de Khorana, que se introdujo en 2008. La puntuación de Khorana está respaldada por las últimas actualizaciones de las guías de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y la Red Nacional Integral del Cáncer para seleccionar pacientes con cáncer ambulatorios para trombo profilaxis. (6)

El tratamiento del cáncer ha evolucionado rápidamente en los últimos años. Las nuevas terapias contra el cáncer y el aumento de las modalidades de diagnóstico condujeron a una mejor supervivencia para los pacientes con cáncer, pero pueden haber afectado el riesgo y la carga de la TEV asociada con el cáncer., como el TEV asociado con el cáncer. Sin embargo, faltan estimaciones recientes de la incidencia de TEV en la población con cáncer. Por lo tanto, aún deben tenerse en cuenta los avances recientes en el tratamiento del cáncer y su impacto en el TEV asociado con el cáncer. Varios estudios previos también pueden haber sobrestimado el riesgo al usar técnicas ingenuas de análisis de supervivencia, sin tener en cuenta el riesgo competitivo de muerte. Por lo tanto, nuestro objetivo fue proporcionar estimaciones válidas y actualizadas de la incidencia de TEV asociado con cáncer datos de registros de salud daneses basados en la población,

utilizando un enfoque de riesgo competitivo. Además, evaluamos las tendencias temporales en la incidencia y los factores de riesgo de TEV asociado con el cáncer. (11)

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, que representa el 94% de las complicaciones, siendo las más frecuentes embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Esta patología se presenta en pacientes con cáncer de pulmón, adenocarcinoma metastásico avanzado y enfermedad relacionada con el catéter venoso central o quimioterapia a largo plazo, entre otras. Debido a que la frecuencia de esta complicación es alta, se han desarrollado escalas predictivas que se correlacionan con los factores de riesgo de cada paciente, como la escala de predicción Khoran, Wells, que ayudaran a determinar si existe o no un riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso. Debido a que esta patología tiene un carácter multifactorial, es importante estudiar las características del tumor, el efecto de la terapia establecida, el estado de hipercoagulación y la identificación de factores biológicos relacionados con el mecanismo de la trombosis. (12,13,14,15,16,17)

Dada las complicaciones graves que pueden traer en pacientes oncológicos es necesario que la comunidad médica a través del historial clínico determine los factores de riesgo de cada paciente, además de una valoración completa, los exámenes de laboratorio, exámenes de imagenología serán de mucha ayuda, en conjunto con la aplicación oportuna de las escalas para valoración del riesgo del tromboembolismo. Por eso es necesario desarrollar esta investigación, debido a que se dispondrá de medicina basada en la evidencia, enfocada en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, prevención actualizado; útil para personal de salud que trabajan en áreas hospitalarias, además para los médicos de atención primaria, que vigilan como más cercanía los pacientes ambulatorios, lo que permitirá un diagnóstico oportuno, para poder transferir a áreas de mayor complejidad siendo el caso de detectar las complicaciones. Finalmente se beneficiarán y mejorarán la calidad de vida de los pacientes brindando un tratamiento adecuado.

OBJETIVO GENERAL

- Describir los mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, escalas de riesgo y el manejo del tromboembolismo en pacientes con cáncer.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Investigar los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el tromboembolismo en pacientes oncológicos.
- Identificar los factores de riesgo y manifestaciones clínicas del tromboembolismo en pacientes con cáncer.
- Describir las escalas de predicción de padecer tromboembolismo en pacientes oncológicos.
- Investigar los métodos preventivos y de manejo de tromboembolismo en pacientes oncológicos.

METODOLOGÍA

La presente investigación es una revisión bibliográfica sistémica, enfocada en la búsqueda de información actualizada a cerca de la detección y manejo del tromboembolismo en pacientes con cáncer; para lo cual se usó los descriptores de las ciencias de la salud (DeCS) relacionados con el tema: venous thromboembolism, cáncer, risk factors, diagnostics, treatment, etc. Posteriormente se ingresó en plataformas medicas de medicina basada en la evidencia, las mismas se centraron en 36 articulos localizados en: revistas médicas, libros y otros buscadores académicos especializados en el área de la salud como Pubmed, Scielo, Science Direct, Elsevier, New England of Medicine, MedLine y Google Académico. Como criterio de inclusión se encontró los artículos científicos de hasta 5 años de antigüedad es decir desde el año 2018, como criterio de exclusión se delimito la literatura poco relevante, artículos sin indexación, artículos con opción a pago.

FUNDAMENTACION TEÓRICA

Fisiopatología del tromboembolismo venoso en el cáncer

Es muy probablemente el resultado de las interacciones entre las células cancerosas y los factores del huésped, que pueden enmarcarse en el contexto de la "tríada de Virchow", compuesta por tres elementos, a saber, estasis venosa, lesión/anormalidad endotelial e hipercoagulabilidad, que pueden explicar simultáneamente el estado protrombótico en el mismo paciente con cáncer. Se ha sugerido que la estasis venosa contribuye a la trombosis venosa en pacientes con cáncer que puede manifestarse como resultado de la inmovilidad durante un periodo postoperatorio o la debilidad en una neoplasia avanzada, la compresión extrínseca de la sangre por el tumor primario o la invasión tumoral. Además, el flujo sanguíneo venoso lento puede conducir a un aclaramiento inadecuado de los factores de coagulación activados, lo que provoca hiperviscosidad y aumenta la incorporación de Micropartículas (MPs) a las membranas endoteliales, con la consiguiente concentración de estos factores en la superficie endotelial. Los factores de coagulación acumulados en la sangre estancada podrían desbordar las vías anticoagulantes locales, induciendo así un estado hipercoagulable de malignidad que podría desencadenar la trombosis. La lesión endotelial puede favorecer la trombosis en pacientes con cáncer como consecuencia de traumatismos mecánicos derivados de la invasión tumoral o de intervenciones terapéuticas como la cirugía o la colocación de catéteres venosos para la administración de quimioterapia, mientras que la disfunción endotelial también puede ser consecuencia de estímulos antiangiogénicos y de los efectos "no selectivos" de algunos agentes quimioterapéuticos que son tóxicos para las CE. Todos los mecanismos propuestos en relación con la patogénesis de la TEV pueden remontarse a anomalías en al menos uno de estos componentes de la tríada. (18,19)

A continuación, se detalla cada una de las teorías que podrían explicar su patogénesis.

Teoría del mecanismo de implicación de marcadores inflamatorios

Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la destrucción endotelial, la estasis y la hipercoagulabilidad. En los últimos años se ha reconocido que la inflamación es un posible mecanismo a través del cual varios factores de riesgo determinan la formación de trombos venosos. Se ha demostrado que la leucocitosis contribuye a la trombosis venosa por destrucción del endotelio, y que la leucocitosis junto con la respuesta inflamatoria sistémica son factores importantes para determinar el pronóstico a corto plazo de la tromboembolia venosa. Un argumento importante a favor del impacto de la inflamación en el tromboembolismo venoso es el elevado riesgo de trombosis y embolia venosas en diferentes enfermedades inflamatorias, como la vasculitis, la sarcoidosis, la artritis reumatoide, las miopatías inflamatorias, la gota, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal, y quizá otras enfermedades autoinmunes. La trombosis venosa se asociaba a la formación de trombos rojos, ricos en fibrina y eritrocitos, mientras que los trombos arteriales blancos son ricos en plaquetas. Los trombos venosos contienen dos regiones: una que incluye principalmente eritrocitos y fibrina (trombo rojo), mientras que la otra está formada predominantemente por plaquetas agregadas (trombo blanco). Los componentes ricos en fibrina desempeñan un papel en la fijación de los trombos a la pared arterial, mientras que los componentes ricos en plaquetas se han detectado lejos del lugar de fijación. Estas observaciones sugieren que la coagulación precede a la activación y agregación plaquetaria, siendo la formación de fibrina el primer acontecimiento que se produce en la trombosis venosa. Los pacientes con aterotrombosis tienen un mayor riesgo de trombosis venosa. La aterosclerosis se asocia tanto a la activación de las plaquetas como de la cascada de la coagulación, lo que puede dar lugar a complicaciones trombóticas. En la actualidad, se reconoce ampliamente que el inicio de la cascada de coagulación con generación de trombina y depósito de fibrina como consecuencia de la inflamación puede estar implicado en la patogénesis de la trombosis arterial y venosa. Además, la relación entre la trombosis arterial y venosa y varios factores de riesgo comunes sugiere que la inflamación es un proceso clave: edad avanzada, IMC (índice de

masa corporal) elevado, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, anticoagulante lúpico e hiperhomocisteinemia. (20)

Teoría del mecanismo mediado por trampas extracelulares de neutrófilos

Los datos experimentales indican que las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) podrían desempeñar un papel importante en la activación de la coagulación asociada al cáncer. Se ha demostrado que las NET también interactúan con el sistema de coagulación sanguínea. Los mecanismos incluyen la activación del factor XII, la unión del factor von Willebrand, proporcionando un andamiaje para la adhesión de plaquetas y la deposición de fibrina, y la inactivación del inhibidor de la vía del factor tisular. En modelos animales, las NET se acumulan precozmente en los trombos en crecimiento, y el tratamiento con DNA se desmantela las NET, disminuyendo la formación de trombos. (21)

Teoría de los biomarcadores implicados en el mecanismo fisiopatológico subyacente al estado protrombótico

La elevada actividad procoagulante de las células tumorales circulantes y de las vesículas extracelulares (VE) derivadas de tumores que exponen el factor tisular (FT) -el principal iniciador de la coagulación sanguínea- se ha asociado con la TEV, aunque este hallazgo ha sido cuestionado por otros. Otros factores de coagulación, como el factor VII, que es la proteasa que se une al FT para iniciar la coagulación, también pueden estar regulados al alza en los tumores, contribuyendo potencialmente al desarrollo de trombosis asociada al cáncer (CAT). En conjunto, estos hallazgos indican que los factores biológicos que contribuyen a la CAT siguen en gran medida sin identificarse. (22)

Teoría de los Micro ARN como biomarcadores implicados en TEV

Los microARN (miARN) expresan varios factores hemostáticos, incluidos factores procoagulantes clave e inhibidores de la vía de la coagulación, así como el inhibidor-1 del

activador del plasminógeno, el principal modulador de la fibrinólisis. En un estudio reciente, Nourse et al. (2018) revelaron que los genes individuales que codifican factores hemostáticos clave pueden ser blanco de múltiples miARN, lo que sugiere que los miARN actúan de forma cooperativa en la regulación del sistema hemostático. Los miARNs también pueden desempeñar un papel relevante en la biología plaquetaria con el potencial de modular la activación y agregación plaquetaria, tal y como se aborda en una revisión exhaustiva sobre este tema. Además, cada vez hay más pruebas procedentes de estudios epidemiológicos y modelos animales que sugieren que el nivel de expresión de los miARN está desregulado en la trombosis venosa. En conjunto, los miARNs pueden ser relevantes no sólo como biomarcadores de la TEV, sino que también podrían estar implicados en la patogénesis de la TEV y, por lo tanto, ser potenciales dianas terapéuticas. (23)

Teoría que interviene el factor von Willebrand (VWF)

El factor von Willebrand (VWF) es uno de los principales determinantes de la hemostasia y la formación de coágulos, tanto en arterias como en venas. Aunque el VWF es conocido principalmente por su papel en la trombosis arterial, varios estudios sugieren un papel patogénico del VWF y su regulador ADAMTS-13 (una desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13) en la trombosis venosa. Factores genéticos y no genéticos, como las mutaciones y polimorfismos genéticos, el envejecimiento, el estado hormonal, los grupos sanguíneos ABO y la inflamación sistémica, han intervenido en la modulación tanto de la predisposición a la TEV como de los niveles plasmáticos de FvW. (24)

Factores de riesgo

Relacionados con el paciente	Edad avanzada Comorbilidades Inmovilización u hospitalización
------------------------------	---

	TEV previa Trombofilia hereditaria
Relacionado con el tumor	Tipo de tumor - Riesgo muy alto: gástrico, páncreas, cerebro - Riesgo alto: pulmón, hematológico, ginecológico, renal, vejiga Estadio del cáncer Grado histológico del tumor Compresión tumoral localizada
Relacionado con el tratamiento	Quimioterapia (p. ej., basada en cisplatino, agentes antiangiogénicos) Terapia hormonal Transfusiones de glóbulos rojos y agentes estimulantes de la eritropoyesis Cirugía Radioterapia Catéteres venosos centrales (25)

Escalas diagnosticas

Las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), así como las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer y la Sociedad Europea de Oncología Médica promulgan el uso de una herramienta validada de evaluación del riesgo para identificar a los pacientes con mayor riesgo de TEV. (26) La puntuación de Khorana es la herramienta más conocida para estratificar el riesgo de los pacientes oncológicos ambulatorios mediante criterios clínicos y de laboratorio. (cuadro N.-1) esta puntuación también es válida para su uso en pacientes oncológicos hospitalizados, la puntuación de riesgo es > 3. Entre los intentos de perfeccionar la puntuación de Khorana se incluye la puntuación del Estudio del Cáncer y la Trombosis (CATS), que combina el subtipo de

tumor y los niveles de dímero D para predecir las personas con mayor riesgo de trombosis asociada al cáncer. La elevación de la PCR, la creatinina y la afectación ganglionar también pueden ser marcadores del riesgo de TEV. Es necesario seguir investigando para determinar si se pueden aprovechar otros parámetros clínicos o de laboratorio para mejorar nuestra capacidad de predecir el desarrollo de TEV y orientar las medidas profilácticas en consecuencia. (27)

Características del paciente	Score
Tumor de muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Tumor de alto riesgo (pulmón, ginecológico, genitourinario excluyendo próstata)	1
Nivel de hemoglobina <100 g/L o uso de factores de crecimiento de glóbulos rojos	1
Recuento leucocitario prequimioterapia >11 × 10 ⁹ /L	
Recuento de plaquetas previo a la quimioterapia igual o superior a 350 × 10 ⁹ /L	1
IMC ≥35 kg/m ²	1

Una puntuación de 0 = categoría de bajo riesgo. Una puntuación de 1-2 = categoría de riesgo intermedio. Puntuación >2 = categoría de muy alto riesgo. (26)

Escala de Wells

La escala de Wells es un método diagnóstico con baja especificidad, pero permite un manejo rápido y adecuado de los pacientes con síntomas sospechosos, y en esos casos se asignan puntajes de acuerdo con los síntomas y factores de riesgo asociados a la entidad específica. Esta clasificación divide a los pacientes en tres estados o riesgos:

□ Bajo riesgo: estos pacientes tienen una puntuación de 1 o menos y un 5% de riesgo de trombosis venosa profunda.

□ Riesgo medio: 1 a 2 puntos, 33% riesgo de eventos trombóticos.

□ Alto riesgo: con una puntuación superior a 2, el riesgo llega al 85%. (28)

DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio:

- Dímero D se mide de forma rutinaria para excluir la TEV. No obstante, un nivel bajo de dímero D (<1000 ng/ml) en pacientes diagnosticados de TVP se asocia negativamente con la malignidad. En pacientes ambulatorios con TVP, presentan un nivel de dímero D >4000 ng/ml. Además, se ha observado una mayor incidencia de neoplasia en sujetos con trombosis con un nivel de dímero D >8 mg/ml en el momento de la presentación en comparación con aquellos con niveles más bajos. Los niveles de dímero D >4000 ng/ml también se asocian de forma independiente con el cáncer metastásico oculto en comparación con los niveles de dímero D <2000 ng/ml.
- Biomarcadores como: los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 se han correlacionado positivamente con un mayor riesgo de cáncer colorrectal y de mama, y los niveles elevados de TPA se han asociado significativamente con un mayor riesgo de cáncer de mama, recuento elevado de plaquetas, el recuento elevado de leucocitos, la P-selectina, los fragmentos de protrombina, y la proteína C reactiva. A partir de los factores de riesgo conocidos, se desarrollaron modelos de evaluación del riesgo para estratificar a los pacientes que se beneficiarían de la trombotoprofilaxis. (29,30)
- Métodos para cuantificar indirectamente las NETs en muestras de plasma humano. La histona H3 citrulinada (H3Cit) se ha propuesto como un biomarcador diana que refleja la formación de NET. (22)

Exámenes de imagenología

- ❖ El Ultrasonido Doppler, que, por ser un método no invasivo, si denota una alta

seguridad.

- ❖ Los estudios de imágenes TAC, ANGIO TAC Y La Venografía. (31)

TRATAMIENTO

Las principales directrices recomiendan el uso de: la heparina no fraccionada (HNF) (30) y heparina de bajo peso molecular para el tratamiento de la tromboembolia venosa asociada al cáncer y recientemente han añadido el uso de edoxabán o rivaroxabán. Sin embargo, el beneficio clínico de estos agentes orales está limitado por un mayor riesgo de hemorragia que con la heparina de bajo peso molecular, que se produce principalmente en las zonas gastrointestinales. El inhibidor oral del factor Xa apixabán ha demostrado una eficacia y seguridad favorables en la población general con tromboembolia venosa. (32)

En estudios previos con pacientes con cáncer que habían sufrido tromboembolia venosa, la tasa de trombosis recurrente fue menor con un tratamiento de 6 meses con heparina de bajo peso molecular que con antagonistas de la vitamina K, y el riesgo de hemorragia fue similar con los dos tratamientos. Por lo tanto, las directrices recomiendan el tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, se desconoce si este tratamiento tiene algún beneficio más allá de los 6 meses, y el tratamiento es oneroso porque requiere inyecciones subcutáneas diarias, lo que limita su adopción.

Los anticoagulantes orales directos son tan eficaces como los antagonistas de la vitamina K para el tratamiento de la tromboembolia venosa y se asocian a hemorragias menos frecuentes y menos graves. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales directos en comparación con la heparina de bajo peso molecular a largo plazo para el tratamiento de la tromboembolia venosa asociada al cáncer. (33) Los beneficios percibidos de los DOAC (administración oral, menor tasa de TEV recurrente y ausencia de monitorización). Se presentan en cuatro agentes, a saber, el inhibidor de la trombina dabigatrán, y los inhibidores del factor X activado apixabán, edoxabán y rivaroxabán, están actualmente aprobados en muchos países para el

tratamiento de la TEV. Un quinto fármaco, el betrixabán, sólo está aprobado para la prevención de la TEV en pacientes hospitalizados por enfermedad médica. (34)

DISCUSIÓN

Los múltiples estudios revisados indican que la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer que están recibiendo quimioterapia tiene un efecto sustancial en la asistencia, incluido un aumento del gasto sanitario y un efecto negativo en la calidad de vida. Además, el tratamiento de la tromboembolia venosa con anticoagulación terapéutica es un reto en los pacientes con cáncer porque a menudo implica inyecciones diarias de heparina de bajo peso molecular y se asocia con un alto riesgo de recurrencia de la trombosis y complicaciones hemorrágicas graves. Las afecciones coexistentes que son frecuentes en este contexto, como la trombocitopenia y la insuficiencia renal, así como el uso de tratamiento antiagregante plaquetario concomitante, aumentan aún más el riesgo de hemorragia entre los pacientes con cáncer. Por lo tanto, la prevención de las complicaciones tromboembólicas venosas es importante y clínicamente relevante.

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de apixabán (2,5 mg dos veces al día) como trombopprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer que presentaban un riesgo intermedio-alto de tromboembolia venosa (puntuación de Khorana, ≥ 2) y estaban iniciando quimioterapia. El resultado primario de eficacia fue el tromboembolismo venoso objetivamente documentado durante un periodo de seguimiento de 180 días. La diferencia absoluta entre grupos en la tasa de tromboembolia venosa fue de 6,0 puntos porcentuales (número necesario a tratar) y se debió predominantemente a una menor tasa de embolia pulmonar en el grupo de apixabán que en el grupo placebo. La tasa del 10,2% de tromboembolismo venoso sintomático o detectado incidentalmente a los 6 meses en el grupo placebo concuerda con las tasas notificadas en estudios anteriores en pacientes con cáncer con una puntuación de Khorana de 2 o superior. Los análisis de los resultados durante el período de tratamiento mostraron un beneficio más favorable (cociente de riesgos instantáneos, 0,14; IC del 95%, 0,05 a 0,42) que los estudios anteriores que evaluaron la

tromboprofilaxis parenteral. Las razones de esta discrepancia no están claras, pero el uso de un agente diferente y un régimen de dosificación dos veces al día puede explicar parte de la diferencia. (35)

La estratificación del riesgo de TEV en pacientes ambulatorios con cáncer es un área de investigación emergente. Las directrices actuales recomiendan el uso de tromboprofilaxis primaria sólo en pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida o lenalidomida, especialmente cuando se combinan con dosis altas de dexametasona. En cuanto a los demás contextos oncológicos, los paneles internacionales hacen hincapié en la necesidad de estratificar el riesgo de TEV mediante herramientas fáciles de utilizar que han surgido en los últimos años. La más extendida, el método de puntuación del riesgo de Khorana, se basa en cinco variables y es capaz de estratificar a los pacientes oncológicos en tres categorías de riesgo (riesgo bajo para una puntuación de 0 puntos, riesgo intermedio para una puntuación de 1 ó 2 puntos, y riesgo alto si la puntuación es >2).

Aunque consigue una buena estratificación del riesgo de los pacientes ambulatorios con cáncer, la puntuación de Khorana tiene, algunas deficiencias: (a) a pesar de la relevante cohorte de pacientes (2.701 individuos) evaluada, la incidencia de TEV es bastante baja (2. (b) la validación de la puntuación se llevó a cabo de forma retrospectiva; (c) no se informa de la proporción de pacientes oncológicos hospitalizados/ambulatorios; (d) otros factores de riesgo de TEV relacionados con el tumor (p. ej., el impacto de la poliquimioterapia, el efecto de los fármacos antitumorales, etc.) no se han tenido en cuenta, (d) no se analizaron otros factores de riesgo de TEV relacionados con el tumor y (e) no se tuvieron en cuenta las condiciones anatómicas que predisponen a la TEV, como la presencia de un catéter venoso central o el encapsulamiento de las estructuras vasculares por el tumor. (36)

CONCLUSIONES

Se concluye que el tromboembolismo venoso es un problema de salud importante en la población general, debido a que se asocia con una mayor morbilidad, mortalidad y costos de atención médica. Por lo que es necesario una valoración exhaustiva de los factores de

riesgo relacionados con el paciente (p. ej., trombofilia, comorbilidades, estado funcional, antecedentes de enfermedad venosa), factores relacionados con el tumor (p. ej., ubicación, estadio, grado del cáncer) y factores relacionados con el tratamiento. factores (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, terapia antiangiogénica, hormonas y atención de apoyo). Además, los parámetros del hemograma (p. ej., plaquetas y leucocitos) y los biomarcadores (p. ej., P-selectina soluble y D-dímero) son marcadores predictivos del riesgo de TEV en pacientes con cáncer y se han utilizado para mejorar la estratificación del riesgo.

La evidencia sugiere que el cáncer en sí está asociado con un estado de hipercoagulabilidad, en parte debido a la liberación de factores procoagulantes como el factor tisular del tejido maligno y la activación de células endoteliales, plaquetas y leucocitos por inflamación. En general, la monoterapia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el tratamiento estándar para el TEV relacionado con el cáncer, los anticoagulantes orales directos ofrecen una opción de tratamiento potencialmente prometedora para pacientes con cáncer con TEV.

RECOMENDACIONES

- ❖ Para pacientes ambulatorios con cáncer con bajo riesgo de trombosis que reciben terapia sistémica, se recomienda ninguna trombopprofilaxis sobre la trombopprofilaxis parenteral.
- ❖ Para pacientes ambulatorios con cáncer en riesgo intermedio de trombosis que reciben terapia sistémica, el panel de guías ASH sugiere no profilaxis sobre profilaxis parenteral.
- ❖ Para pacientes ambulatorios con cáncer con alto riesgo de trombosis que reciben terapia sistémica, el panel de guías de ASH sugiere trombopprofilaxis parenteral (HBPM) sobre ninguna trombopprofilaxis.
- ❖ Para los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben terapia sistémica, el panel de guías de ASH recomienda ninguna trombopprofilaxis sobre la trombopprofilaxis oral con AVK
- ❖ Para pacientes ambulatorios con cáncer con bajo riesgo de trombosis que reciben

tratamiento sistémico, el panel de guías ASH sugiere no tromboprofilaxis frente a tromboprofilaxis oral con un DOAC (apixabán o rivaroxabán)

- ❖ Para los pacientes ambulatorios con cáncer en riesgo intermedio de trombosis que reciben tratamiento sistémico, el panel de guías de ASH sugiere tromboprofilaxis con un DOAC (apixabán o rivaroxabán) o no tromboprofilaxis
- ❖ Para los pacientes ambulatorios con cáncer con alto riesgo de trombosis que reciben tratamiento sistémico, el panel de guías de ASH sugiere la tromboprofilaxis con un DOAC (apixabán o rivaroxabán) frente a la no tromboprofilaxis. (30)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez J. Portillo. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer. *Revista Clínica Española*, 2020, vol. 220, p. 17-24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256520301338>
2. Ferreira, Anny. Utilidad del modelo de Khorana en pacientes oncológicos con enfermedad tromboembólica venosa. *Boletín Médico de Postgrado*, 2018, vol. 34, no 2, p. 7-11. <https://revistas.uclave.org/index.php/bmp/article/view/2524/1515>
3. Jimenez M, Fernandez J, Vasallo A. Identificación del riesgo de trombosis en pacientes con padecimientos oncológicos ambulatorios en quimioterapia. [Online].; 2021. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1069/2048>.
4. Yao Y, Xu Q. Progress in the study of cancer-associated venous thromboembolism. [Online].; 2020. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1708538120957443>.
5. Stark, Konstantin, et al. Distinct pathogenesis of pancreatic cancer microvesicle-associated venous thrombosis identifies new antithrombotic targets in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2018, vol. 38, no 4, p. 772-786. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.117.310262>

6. Frits I. Mulder, Matteo Candeloro, Pieter W. Kamphuisen, Marcello Di Nisio, Patrick M. Bossuyt, Noori Guman, Kirsten Smit, Harry R. Büller, and Nick van Es. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *haematologica*, 2019, vol. 104, no 6, p. 1277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545838/>
7. Iorga, R. Bratu, .O Traian, D. Mischianu, D. Socea, A. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: Still looking for answers. *Experimental and therapeutic medicine*, 2019, vol. 18, no 6, p. 5026-5032. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.8019>
8. Wild C. Ecuador registra 28.058 nuevos casos de cáncer, según informe de OMS. [Online].; 2018. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-registra-28-058-nuevos-casos-de-c-ncer-seg-n-informe-de-oms-92834>.
9. Arguello M, Loor J, Venegas C. Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes diagnosticados con neoplasias útero ováricas. [Online].; 2021. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1284441/a12-ao-incidencia-de-trombosis-en-pacientes-con-ca-utero-ovarico-b.pdf>.
10. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, (INEC). Ecuador-Estadísticas Hospitalarias de Camas y Egresos Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC): Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC); 2013 [citado 2015 09/0
11. F. I. Mulder, E. Horváth-Puhó, N. van Es, H. W. M. van Laarhoven, L Pedersen, F. Moik, C. Ay, H. R. Büller, H. T. Sørensen. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*, 2021, vol. 137, no 14, p. 1959-1969. <https://ashpublications.org/blood/article/137/14/1959/474129/Venous-thromboembolism-in-cancer-patients-a>
12. Zheng L, Huang J, Mai Y. Venous thromboembolism in patients with severe lung cancer: a narrative review. [Online].; 2021. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://apm.amegroups.com/article/view/71518/html>.

13. Sosa L, Carrasco I, Mariscal I. El estado protrombótico en los pacientes con cáncer. [Online].; 2021. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gamo/v20n1/2565-005X-gamo-20-1-27.pdf>.
14. Kenmotsu H, Notsu A. Cumulative incidence of venous thromboembolism in patients with advanced cancer in prospective observational study. [Online].; 2021. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7897954/>.
15. Mosarla R, Qamar A. Anticoagulation strategies in patients with Cancer. [Online].; 2019. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957366/>.
16. Alfonso A, Inguanzo I. Síndrome de Trousseau como manifestación de neoplasias malignas. [Online].; 2020. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cmq-2020/cmq201n.pdf>.
17. Khorana A, Liebman H, Rosovsky R. Prediction and prevention of Cancer associated Thromboembolism. [Online].; 2021. Acceso 11 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794203/>
18. Yan, C. Wang, X. Su, H. Recent Progress in Research on the Pathogenesis of Pulmonary Thromboembolism: An Old Story with New Perspectives. Volume 2017 | Article ID 6516791 | <https://doi.org/10.1155/2017/6516791>
19. Date, K.; Ettelaie, C.; Maraveyas, A. Tissue factor-bearing microparticles and inflammation: A potential mechanism for the development of venous thromboembolism in cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017, vol. 15, no 12, p. 2289-2299. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13871>
20. Cocoi, Alexandra Florina, et al. Involvement of inflammatory markers in pathogenesis of venous thromboembolism. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 2017, vol. 25, no 3, p. 227-236. <https://doi.org/10.1515/rrlm-2017-0019>
21. Mauracher, L.-M., et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer

- patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, vol. 16, no 3, p. 508-518. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13951>
22. Ünlü, B., et al. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2018, vol. 16, no 2, p. 293-302. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13926>
23. Morelli, Vânia M.; BRÆKKAN, Sigrid K.; HANSEN, John-Bjarne. Role of microRNAs in venous thromboembolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no 7, p. 2602. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2602>
24. Calabro, P. Gragnano, F. Golia, E. von Willebrand Factor and Venous Thromboembolism: Pathogenic Link and Therapeutic Implications. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44(03): 249-260. DOI: 10.1055/s-0037-1605564
25. Kraaijpoel, Noémie; CARRIER, Marc. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2019, vol. 133, no 4, p. 291-298. <https://ashpublications.org/blood/article/133/4/291/272766/How-I-treat-cancer-associated-venous>
26. Donnellan, Eoin; KHORANA, Alok A. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *The Oncologist*, 2017, vol. 22, no 2, p. 199-207. <https://academic.oup.com/oncolo/article/22/2/199/6438570>
27. Sandino, Valeria Mora, et al. Abordaje de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. *Revista Médica Sinergia*, 2020, vol. 5, no 2, p. e360-e360. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/360/720>
28. Nicholson, Matthew, et al. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Journal of clinical medicine*, 2020, vol. 9, no 8, p. 2467. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2467>
29. Falanga, Anna, et al. Thrombotic complications in patients with cancer: Advances in pathogenesis, prevention, and treatment—A report from ICTHIC 2021. *Research and*

Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2022, vol. 6, no 5, p. e12744.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S247503792200142X>

30. Costa, J. Araujo, A. Cancer-Related Venous Thromboembolism: From Pathogenesis to Risk Assessment. *Semin Thromb Hemost* 2021; 47(06): 669-676. DOI: 10.1055/s-0040-1718926

31. Lyman, Gary H., et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood advances*, 2021, vol. 5, no 4, p. 927-974.
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/4/927/475194/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for>

32. Agnelli, Giancarlo, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915103>

33. Raskob, Gary E., et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2018, vol. 378, no 7, p. 615-624.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1711948>

34. Khorana, A. A., et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2018, vol. 16, no 9, p. 1891-1894.
https://media.mycme.com/documents/386/khorana_et_al-2018-journal_of_96285.pdf

35. Carrier, Marc, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, no 8, p. 711-719.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814468>

36. Chiara Alessandra Cella, Giovanni Di Minno, Chiara Carlomagno, Michele Arcopinto. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *The Oncologist*, Volume 22, Issue 5, May 2017, Pages 601–608,
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0246>