

## Enfermedad tromboembólica venosa en hemopatías malignas: un enfoque desde la prevención

Venous thromboembolic disease in hematologic malignancies: a preventive approach

Agnerys López Sacerio<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8020-9186>

Wilfredo Torres Iribar<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5644-8689>

Javier Cruz Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7849-4050>

<sup>1</sup>Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [alopezsacerio@gmail.com](mailto:alopezsacerio@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad tromboembólica venosa es una complicación frecuente en las hemopatías malignas, con incidencia similar a la observada en tumores sólidos de alto riesgo trombótico.

**Objetivo:** Describir la influencia de factores de riesgo y biomarcadores de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a hemopatías malignas y su aplicación en el diseño de modelos de evaluación de riesgo para la prevención de esta enfermedad.

**Métodos:** Se realizó una revisión exhaustiva en la literatura especializada de artículos publicados sobre la temática a través de las bases de datos: PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google académico.

**Análisis y síntesis de la información:** En pacientes con hemopatías malignas han sido descritos múltiples factores de riesgo para la ocurrencia de eventos tromboembólicos venosos: moleculares, relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento, así como biomarcadores de riesgo. Basados en ellos, varias investigaciones han sido desarrolladas para elaborar y validar modelos predictivos de enfermedad tromboembólica venosa que guíen la estratificación del riesgo y el tratamiento profiláctico de esta enfermedad en hemopatías

malignas, aunque aún son insuficientes. Enfermedades como los linfomas y el mieloma múltiple tienen más investigaciones en esta área que el resto de las hemopatías malignas.

**Conclusión:** Se necesita diseñar nuevos modelos de riesgo y validar los existentes en un mayor número de casos; así como desarrollar estudios prospectivos en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos y hemopatías malignas, para realizar una estrategia de prevención primaria personalizada con estratificación de la tromboprofilaxis.

**Palabras clave:** enfermedad tromboembólica venosa; hemopatías malignas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Venous thromboembolic disease is a frequent complication in hematologic malignancies with incidence similar to that observed in solid tumors with high thrombotic risk.

**Objective:** To describe the influence of risk factors and biomarkers of venous thromboembolic disease associated with hematologic malignancies and their application in the design of risk assessment models for the prevention of this disease.

**Methods:** An exhaustive review was carried out in the specialized literature of articles published on the subject using the following databases: PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medline and the academic Google search engine.

**Analysis and synthesis of the information:** Multiple risk factors for the occurrence of venous thromboembolism have been described in patients with hematologic malignancies: patient-related, disease-related, treatment-related and molecular, as well as biomarkers of risk. Based on these, several investigations have been developed to elaborate and validate predictive venous thromboembolism models to guide risk stratification and prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in hematologic malignancies, although they are still insufficient. Lymphomas and multiple myeloma have more research in this area than other hematologic malignancies.

**Conclusion:** There is a need to design new risk models and validate existing ones in a larger number of cases, as well as to develop prospective studies in patients at risk of thromboembolic events and hematologic malignancies, to carry out a personalized primary prevention strategy with thromboprophylaxis stratification.

**Keywords:** venous thromboembolic disease; hematologic malignancies.

Recibido: 16/11/2021

Aceptado: 09/02/2022

## Introducción

Una de cada cuatro personas en el mundo mueren por causas relacionadas con la trombosis y los pacientes con cáncer tienen de cuatro a seis veces más riesgo relativo de desarrollarla. Por año, se registran cerca de 10 millones de casos y su aparición se mantiene en ascenso.<sup>(1,2)</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en pacientes oncológicos y la primera causa de muerte prevenible en los pacientes hospitalizados.<sup>(3)</sup> Además la ETV presenta un 12 % de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas, más de un 21 % de riesgo anual de recurrencia incluso con tratamiento, requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo e interfiere con el régimen de quimioterapia planificado lo que ensombrece el pronóstico de los pacientes.<sup>(4)</sup>

Por otra parte, la ETV se asocia con riesgo de complicaciones tardías como son la hipertensión pulmonar y el síndrome posttrombótico e incrementa los costos sanitarios con un efecto negativo en la calidad de vida, supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes.<sup>(4,5)</sup>

Múltiples factores de riesgo para la ocurrencia de ETV en pacientes con cáncer han sido descritos: relacionados con el paciente, la enfermedad neoplásica y el tratamiento,<sup>(6,7)</sup> sin embargo, los datos sobre la epidemiología de los eventos tromboembólicos en pacientes con hemopatías malignas (HM) y particularmente su manejo clínico son limitados.<sup>(8)</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa es una frecuente complicación en las HM con incidencia similar a la observada en tumores sólidos de alto riesgo trombótico. A pesar que varios índices predictivos bien validados estratifican el riesgo de ETV en tumores sólidos, las HM están subrepresentadas en estos modelos.<sup>(9)</sup>

Actualmente la profilaxis y el tratamiento farmacológico de la ETV en HM constituyen un reto, no solo por las complicaciones hemorrágicas y trombocitopenia presente desde el diagnóstico o como consecuencia de los tratamientos, sino también, por la ausencia de guías clínicas basadas en la evidencia en este grupo de pacientes.<sup>(8)</sup> Esto determina que la conducta médica así como la seguridad y eficacia de los tratamientos se sustenten en datos retrospectivos, opiniones de expertos y guías elaboradas para la profilaxis y tratamiento de ETV en tumores sólidos.<sup>(10)</sup>

El objetivo de este trabajo fue describir la influencia de factores de riesgo y biomarcadores de la ETV asociada a las HM y su aplicación en el diseño de modelos de evaluación de riesgo para la prevención de esta enfermedad.

## Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura especializada en los idiomas inglés y español de artículos publicados sobre la temática a través de las bases de datos: PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google académico. Los descriptores utilizados fueron: tromboembolismo venoso, cáncer, hemopatías malignas, factores de riesgo, biomarcadores, tromboprolifaxis, modelos de riesgo.

Se desarrolló un análisis crítico de la literatura y posteriormente se elaboró un resumen utilizando como referencias artículos, publicados principalmente en los últimos 5 años.

## Análisis y síntesis de la información

En 1865 *Armand Trousseau* describió por primera vez la asociación entre cáncer y ETV, la cual incluye trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP). Los pacientes con cáncer con frecuencia poseen un estado protrombótico y se presentan con anomalías en los tres componentes de la tríada de Virchow: estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad, a lo que luego se suman alteraciones en los mecanismos de la coagulación, la fibrinólisis y en la activación plaquetaria.<sup>(11)</sup>

## Incidencia, factores de riesgo y biomarcadores

Las hemopatías malignas se encuentran en el grupo de neoplasias con alto riesgo de ETV, al igual que otras como: cáncer de páncreas, cerebro, estómago, pulmón y ovario.<sup>(7)</sup> Se estima que 5,9 % de pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) desarrolle una ETV durante la fase de Inducción, el cual alcanza 10,6 % en los primeros seis meses del diagnóstico, mientras que el riesgo estimado para la leucemia mieloide aguda (LMA) es de 4,2 %, el cual aumenta hasta 11 % si se trata de la variante promielocítica. En las leucemias crónicas este porcentaje disminuye hasta 3 % en la leucemia mieloide crónica y 1,5 % en la leucemia linfocítica crónica.

En los síndromes linfoproliferativos la incidencia de trombosis, ya sea arterial o venosa, se comporta de manera variable, pues depende en gran medida de si este es agresivo o indolente, con incidencia de 4,2 % en los linfomas de alto grado y 1,4 % en los de bajo grado. De forma similar ocurre con otras hemopatías malignas como el mieloma múltiple (MM), donde el riesgo se verá incrementado por el uso de combinaciones de drogas en el tratamiento, desde el 5 %, que es el riesgo estimado para los pacientes con MM en general, hasta un 12 % cuando usan esquemas que combinan esteroides con inmunomoduladores como la talidomida y la lenalidomida.<sup>(7,12)</sup>

## Factores de riesgo

Las células tumorales producen determinados factores biológicos que están implicados en el mecanismo directo de la trombosis: factores procoagulantes como el factor tisular (FT), el procoagulante del cáncer (PC), micropartículas (MP), moléculas de adhesión y citocinas.<sup>(13,14)</sup>

El factor PC es una proteasa que activa directamente el factor X, con independencia del factor VII.<sup>(15)</sup> Las citocinas inflamatorias y factores proangiogénicos secretados por las células tumorales, como el factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento básico de fibroblastos, activan e inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por las células endoteliales, y monocitos normales.<sup>(4,16)</sup> Además, la expresión de moléculas de adhesión entre ellas la P-selectina y E-selectina facilitan la invasión y metástasis de las células tumorales.<sup>(17)</sup>

Se han descrito numerosas condiciones de riesgo que potencializan la probabilidad de ETV en HM, las mismas se han clasificado relacionadas con el paciente, dependientes de la enfermedad, relacionados con el tratamiento, entre otras.<sup>(10)</sup>

### Factores relacionados con el paciente

Entre los factores de riesgo dependientes del paciente se encuentran la edad avanzada, sobre todo más de 60 años, sexo femenino, color no blanco de la piel, presencia de comorbilidades (enfermedad respiratoria o cardíaca, infecciones, obesidad, dislipidemia, y diabetes mellitus), hábito de fumar, inmovilización y antecedentes de trombosis.<sup>(7,10,18)</sup>

### Factores relacionados con la malignidad

El riesgo de desarrollar trombosis en pacientes con hemopatías malignas se estima superior con respecto a varios tumores sólidos. Las malignidades hematológicas más asociadas a la ETV son el MM, los linfomas y las leucemias agudas.<sup>(19)</sup> En el caso de las neoplasias mieloproliferativas (NMPs), las trombosis arteriales se presentan con mayor frecuencia que las venosas constituyendo entre el 60 y 70 % de todos los eventos trombóticos.<sup>(20)</sup>

Para explicar esta asociación se han descrito varios mecanismos, los que incluyen niveles aumentados de factores de coagulación, expresión aumentada del factor tisular, exposición de fosfatidilserina, liberación de micropartículas circulantes procoagulantes, disfunción endotelial, disminución en la síntesis hepática de anticoagulantes fisiológicos y activación plaquetaria, así como la leucocitosis, la anemia y la trombocitosis. Además, las células madre pueden liberar factores procoagulantes, proinflamatorios y angiogénicos.<sup>(7,21,22)</sup>

El mayor riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso se observa en los primeros tres a seis meses tras el diagnóstico de la HM, y es mayor cuando la enfermedad está activa.<sup>(23)</sup>

Los estadios avanzados, con metástasis a distancia poseen cuatro veces más riesgo de sufrir un evento trombótico.<sup>(24)</sup>

Entre los numerosos factores asociados de forma independiente a la ETV en pacientes adultos con leucemia aguda se encuentran los regímenes de quimioterapia intensiva que incluyan drogas como la L-asparaginasa y las antraciclinas, la presencia del cromosoma Filadelfia, la edad superior a 40 años, la medición de parámetros elevados de coagulación intravascular diseminada (CID), el uso de catéter venoso central (CVC), agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), agentes estimulantes de la granulopoyesis (AEG), y la terapia hormonal en las mujeres.<sup>(7,25)</sup>

Dentro de los factores de riesgo de ETV más reconocidos en los pacientes con linfomas están: la histología, donde los no hodgkin juegan un papel protagónico, específicamente los primarios del sistema nervioso central y los difusos de células B grandes; el inicio de la enfermedad y durante los primeros tres meses de la misma; la edad avanzada del paciente, el estadio clínico avanzado así como el tipo de terapia recibida (quimioterapia sola o acompañada de radioterapia). Otros factores de riesgo de ETV descritos en este grupo de pacientes incluyen: inmovilidad, infecciones, uso de CVC, compresión venosa por masa *bulky* (mayor o igual de 10cm por TAC) mediastinal y uso de factores estimulantes de la hematopoyesis.<sup>(7,26,27)</sup>

Los pacientes con MM tienen un incremento en el riesgo de trombosis. Los diversos factores de riesgo incluyen la edad avanzada, historia de trombosis previa, obesidad, uso de drogas inmunomoduladoras e inmovilización.<sup>(28)</sup>

En las NMPs han sido descritos eventos tromboembólicos poco frecuentes como: síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la venas esplácnicas y porta.<sup>(8)</sup> La edad, historia previa de trombosis e incremento del conteo de leucocitos y plaquetas se incluyen dentro de los factores de riesgo en estas enfermedades.<sup>(10,29)</sup>

Recientemente diversos estudios han sugerido que las trampas extracelulares de neutrófilos o NETs (del inglés: *Neutrophils Extracellular Traps*) podrían ser nuevos factores de riesgo asociados a la aparición de fenómenos trombóticos en cáncer.<sup>(30)</sup>

### **Factores relacionados con el tratamiento**

El estado protrombótico característico de los pacientes con malignidades es también provocado por la terapia anticancerosa. Los factores de riesgo específicos del tratamiento incluyen cirugía, tipo de quimioterapia, necesidad de terapia hormonal adyuvante, radiación, uso de AEE y AEG

y la presencia de dispositivos como CVC o filtro de vena cava inferior.<sup>(16)</sup> Las radiaciones ionizantes producen activación del factor von Willebrand (FVW) y FT, influyen en la vía de la proteína C y su interacción con la trombomodulina e incrementan los niveles de FVIII activado, factor nuclear kappa B, dímero-D y factor 1+2 de la protombina.<sup>(31)</sup>

La trombosis postoperatoria puede verse entre el 22 % y 52 % de los pacientes sometidos a cirugía mayor (riesgo cuatro veces mayor que la población general).<sup>(32)</sup>

Así mismo, en comparación con individuos ambulatorios, los pacientes hospitalizados presentan un incremento de la incidencia de trombosis.<sup>(32)</sup> La administración de quimioterapia está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de ETV, como se ha demostrado en diferentes estudios, y supone un riesgo de ETV hasta 6,5 veces más alto en comparación con la población general.<sup>(31)</sup>

Existen varios mecanismos a través de los cuales la quimioterapia es capaz de inducir un estado protrombótico: toxicidad celular directa, incremento de los niveles de moléculas procoagulantes, reducción de los niveles de anticoagulantes de origen endógeno, inducción de la apoptosis de células tumorales y endoteliales con liberación de citoquinas, lo cual conduce a un aumento de la expresión y actividad del FT, favorece la activación plaquetaria y la expresión de más factor tisular sobre los monocitos y macrófagos.<sup>(19)</sup>

Dentro de las drogas más asociadas a los eventos trombóticos tenemos los derivados del platino, las antraciclinas y la gencitabina.

En los pacientes con LLA, la L-asparaginasa disminuye los niveles de antitrombina, fibrinógeno y plasminógeno. Igualmente, los esteroides han sido vinculados con el incremento de la incidencia de eventos trombóticos, puesto que elevan los niveles de los factores VII, IX, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (*PAI-1*, por sus siglas en inglés: plasminogen activator inhibitor-1), FVW, mientras que disminuye el de plasminógeno.<sup>(31,32)</sup>

Los agentes inmunomoduladores utilizados en el tratamiento del MM, como la talidomida y la lenalidomida, combinados con doxorubicina y dexametasona, se asocian a un incremento de la incidencia de ETV del 12 % y 28 %. Los mecanismos subyacentes para el aumento del riesgo asociado a las drogas inmunomoduladoras se deben al aumento de la agregación y activación plaquetaria, resistencia adquirida a la proteína C mediada por citoquinas, aumento de los niveles de FVW y factor VIII y al efecto procoagulante de las células endoteliales por incremento en la actividad del factor tisular.<sup>(31,33)</sup>

Dentro de los tratamientos de soporte, los AEE, como la eritropoyetina (EPO) y la darbepoetina, así como la transfusión de concentrado de eritrocitos pueden aumentar el riesgo de ETV en pacientes con malignidades. Según una revisión sistemática de la colaboración *Cochrane*, el

riesgo de sufrir ETV en los pacientes con cáncer en tratamiento con AEE es de 52 % respecto a los pacientes oncológicos que no reciben dicho tratamiento, sin que se hayan encontrado diferencias entre los diversos AEE.<sup>(32)</sup>

La presencia de CVC aumenta el riesgo de ETV en las extremidades implicadas entre 5 y 30 %. Los mecanismos fisiopatológicos de la trombosis asociada al catéter incluyen la presencia de material extraño en la superficie intravascular, obstrucción del flujo venoso y trauma de la pared vascular.<sup>(34)</sup> Además el daño endotelial puede surgir a consecuencia del uso de ciertos medicamentos como citostáticos, antimicrobianos o nutrición parenteral.<sup>(35)</sup>

### Factores de riesgo moleculares

La trombosis asociada al cáncer puede activarse directa o indirectamente a través de un proceso oncogénico. El efecto indirecto de los oncogenes puede producirse a través de la invasión vascular, la metástasis, la hemorragia, la permeabilidad vascular, la angiogénesis, el reclutamiento de células inflamatorias y vesículas extracelulares que pueden reprogramar fenotipos coagulantes de las células endoteliales o de los leucocitos.<sup>(36)</sup> El efecto directo incluye el efecto negativo de un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico, sobre la expresión de FT en las células cancerosas. Ejemplo de ellos son los oncogenes *K-RAS* (del inglés: Kirsten rat sarcoma viral oncogene) y el p53. El *K-RAS* altera los niveles de mediadores angiogénicos cruciales como el factor de crecimiento del endotelio vascular y la trombospondina, produce reclutamiento de células inflamatorias y afecta las respuestas inmunitarias. La mutación V617F en el gen de la tirosinquinasa *JAK2* (del inglés: Janus kinase 2), (*JAK2 V617F*) asociada a neoplasias mieloproliferativas duplica el riesgo de ETV en este grupo de pacientes.<sup>(37)</sup>

### Biomarcadores de ETV asociada a HM

Muchos biomarcadores se han propuesto para construir modelos clínicos de decisión sólidos utilizados en la evaluación del riesgo de ETV. La mayor parte de ellos se relacionan con el estado procoagulante que está asociado al cáncer. Su utilidad se basa en mejorar la predicción del riesgo de ETV con el fin de identificar correctamente el subgrupo adecuado de pacientes candidatos a la tromboprolifaxis y evitar los riesgos asociados a la anticoagulación. Sin embargo, debido a la escasa viabilidad en la práctica clínica habitual, la falta de estandarización, y de valores homogéneos de referencia y la exigencia de laboratorios con desarrollo de técnicas de avanzadas, ha impedido que la mayor parte se hayan validado como predictores de ETV asociada al cáncer.<sup>(6,20,38)</sup>

*Dímero-D*: Es el único factor cuya determinación se ha introducido en la práctica rutinaria como predictor del riesgo de ETV en pacientes con cáncer incluyéndose en modelos de predicción. Se ha demostrado una asociación entre los niveles de dímero D en plasma con el estado de la enfermedad, el pronóstico y riesgo de ETV, no solo en el momento del diagnóstico, sino también durante el curso del tratamiento antineoplásico.<sup>(39,40)</sup>

*P-selectina soluble*: Tras la activación plaquetaria, la P-selectina se expresa en la membrana de la superficie y luego se desprende por escisión por lo que es un marcador fiable de activación plaquetaria *in vivo*. Los pacientes con niveles de P-selectina superiores al percentil 75 tienen un riesgo 2,5 veces mayor que los de niveles más bajos de desarrollar ETV.<sup>(41)</sup>

*Micropartículas*: Las micropartículas (MPs) son vesículas de membrana derivadas de células apoptóticas o activadas, formadas por la extrusión de la membrana y subsecuente liberación al plasma siguiendo la escisión proteolítica citoesquelética. Las MPs contienen varias proteínas de superficie, FT y la fosfatidilserina que explican su actividad procoagulante.<sup>(42)</sup>

*Factor tisular soluble (FTs)*: El complejo binario FT/ FVIIa activa al FIX y FX y conduce a la formación de trombina y culmina en la producción de fibrina. La existencia de FT en sangre como componente de las vesículas extracelulares de células vasculares y tumorales aumenta el estado protrombótico en pacientes con cáncer.<sup>(43)</sup>

*Factor 1+2 de la protrombina*: En la trombosis asociada al cáncer sus niveles elevados predijeron un riesgo dos veces mayor de ETV. Este marcador refleja un estado hipercoagulable en los pacientes con cáncer.<sup>(44)</sup>

*Factor VIII*: La elevación del factor VIII es un factor de riesgo de ETV en pacientes con cáncer. En el estudio prospectivo de cáncer y trombosis Viena (CATS) se encontró que en los pacientes mayores de 40 años un aumento del 20% del factor VIII duplicaba el riesgo de ETV (HR 2,0).<sup>(45)</sup>

*Marcadores inflamatorios*: Se han descrito niveles elevados de varias interleucinas (IL) en el cáncer como resultado de la producción directa del tumor o del proceso inflamatorio subyacente. La interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8), ambas capaces de estimular la angiogénesis a través del factor de crecimiento endotelial vascular; se han asociado con la aparición de ETV. Algunas citocinas derivadas del tumor y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ) son capaces de producir una resistencia adquirida a la proteína C activada.<sup>(46,47)</sup>

## Parámetros de laboratorio de rutina

Varios parámetros que se analizan de forma rutinaria representan marcadores predictivos de riesgo trombótico en cáncer y algunos se incluyen en modelos de evaluación de riesgo. Entre

ellos se encuentran los recuentos de células sanguíneas, cuya elevación representa una respuesta inespecífica a la inflamación relacionada con el cáncer.

### Parámetros hematológicos

*Plaquetas:* Las plaquetas almacenan numerosos mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y moléculas pro-trombóticas en sus gránulos  $\alpha$  y densos y los liberan al activarse, contribuyendo a la progresión de la malignidad, la angiogénesis y la diseminación de las células tumorales. Los mediadores desencadenan la activación de los leucocitos y las células endoteliales y existe evidencia de asociación entre el recuento plaquetario mayor de  $350 \times 10^9 /L$  y la ETV. Además, las plaquetas activadas cambian de forma expresan fosfolípidos y emiten MPs sobre su superficie. Varios investigadores han demostrado que el volumen plaquetario medio (VPM) elevado es un marcador de activación plaquetaria asociado con el desarrollo de ETV.<sup>(48,49)</sup>

*Leucocitos:* La leucocitosis puede desempeñar un papel causal en la ETV asociada al cáncer. En especial los recuentos absolutos de neutrófilos y monocitos. *Khorana* y otros,<sup>(50)</sup> encontraron que los pacientes con cáncer y leucocitosis tenían un riesgo dos veces mayor de VTE y que aquellos con leucocitosis persistente después de un primer ciclo de quimioterapia tuvieron una incidencia de ETV mayor (3 %) que aquellos con recuento leucocitario normal (1,2 %).

*Monocitos:* Los monocitos activados pueden liberar FT y MPs, mientras que los neutrófilos pueden liberar ADN, generando trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) altamente trombogénicas. No obstante su importancia clínica en las hemopatías malignas está lejos de ser dilucidada.<sup>(51)</sup>

### Parámetros bioquímicos

Otros parámetros bioquímicos analizados de forma rutinaria se han asociado con el riesgo de aparición de eventos tromboembólicos. Por ejemplo la albúmina sérica (un reactante de fase aguda negativo) se señala como marcador de riesgo que aumenta con la disminución de los niveles de esta proteína.

Parámetros metabólicos como la hiperglucemia y los bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) así como los incrementos de creatinina sérica fundamentalmente en pacientes que usan tratamientos con platinos se asocian con mayor riesgo de ETV.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, induce expresión de FT en los monocitos, las células del músculo liso y las células endoteliales. En los pacientes con cáncer los niveles elevados han sido predictivos de trombosis.<sup>(47,52)</sup>

## Modelos de evaluación de riesgo de ETV

Los modelos pronósticos son frutos de la llamada “medicina estratificada” que permite ayudar a los médicos en la toma de las decisiones terapéuticas y en la información que proporcionarán a los pacientes sobre un resultado futuro.<sup>(53)</sup>

Desde que la tromboprolifaxis logró reducir la incidencia de trombosis hasta un 50 %, extensas investigaciones han sido realizadas para establecer la precisión y el poder discriminante de modelos de evaluación de riesgo en ETV.<sup>(54)</sup>

La escala de *Khorana* en el 2008 fue el primer modelo de predicción de riesgo desarrollado y se derivó a partir de 2701 pacientes ambulatorios con cáncer. Se identificaron cinco variables clínicas y de laboratorio que fueron predictoras independientes de eventos tromboembólicos sintomáticos previo al inicio de la quimioterapia. Las variables fueron: lugar del cáncer, recuento de plaquetas igual o superior a  $350 \times 10^9/L$ , cifra de hemoglobina inferior a 100g/L (o uso de EPO), recuento global de leucocitos superior a  $11 \times 10^9/L$  e índice de masa corporal igual o superior a  $35 \text{ Kg/m}^2$ .<sup>(50)</sup>

La escala de *Khorana* clasifica los pacientes en tres categorías: bajo, intermedio y alto riesgo de ETV y se ha validado en más de 35 000 pacientes con cáncer en diferentes situaciones clínicas.<sup>(50)</sup>

Es útil para la valoración clínica del riesgo de ETV asociada a neoplasias y se ha incorporado a varias guías clínicas internacionales de prevención de ETV en pacientes ambulatorios con cáncer. En los últimos 3 años, numerosos estudios se han dirigido con el objetivo de evaluar el rendimiento de esta escala en las HM, pero las evidencias muestran varias limitaciones.<sup>(55)</sup> En la cohorte inicial para el desarrollo de la escala de *Khorana* solo el 12,6 % de los pacientes tenían linfomas. Las validaciones externas realizadas en pacientes con MM y leucemias agudas muestran fallos en la precisión para predecir ETV sin incremento significativo del riesgo de ETV en pacientes estratificados como de alto riesgo. Esto puede estar relacionado con las citopenias frecuentes en las leucemias agudas y la poca representatividad de estas enfermedades en la población de estudio para el desarrollo del modelo. La mayor parte de las validaciones externas en pacientes con linfomas concluyen que la escala de *Khorana* no es un adecuado predictor de ETV en pacientes con alto riesgo.<sup>(56,57)</sup>

Múltiples investigaciones han sido desarrolladas para elaborar modelos de evaluación que guíen la estratificación del riesgo y tratamiento profiláctico de la ETV en HM.<sup>(58,59,60)</sup> Además de la tromboprolifaxis, las escalas de predicción pueden ser utilizadas para incrementar la concientización y elaborar programas de educación dirigidos a la prevención de ETV.

Enfermedades como los linfomas y el MM tienen más investigaciones en esta área que el resto de las HM.<sup>(7)</sup>

Antic y otros en el 2016,<sup>(58)</sup> diseñaron un modelo predictivo para identificar, dentro de los pacientes con desórdenes linfoproliferativos crónicos, cuáles son los más susceptibles a sufrir un evento trombótico. Dicho modelo fue llamado con el nombre ThroLy, (*Thrombosis Lymphoma*) y comprende las siguientes variables: evento trombótico previo (a la cual otorga 2 puntos), puntaje ECOG (del inglés: *Eastern Cooperative Oncology Group*) 2-4, toma mediastinal, obesidad, toma extranodal, neutropenia y hemoglobina menor de 100g/L (otorga un punto a cada una de estas). El mismo divide los pacientes en tres grupos de riesgos: bajo (si obtienen de 0 a 1 punto), intermedio (de 2 a 3 puntos) y alto (4 puntos o más). Sus creadores proponen aplicarlo a todos los pacientes diagnosticados con linfoma, independientemente de su variedad histológica, para determinar, a través de los grupos de riesgo, cuáles son los tributarios de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Hohaus y otros.<sup>(59)</sup> diseñaron un índice simple que incluye tres factores: enfermedad del SNC, masa *bulky* y estado funcional. El índice identificó el 82 % de las trombosis en el grupo de alto riesgo y solo 48 % de toda la población de estudio, sin embargo, este índice necesita una fuerte validación.

Otras escalas de riesgo diseñadas para tumores sólidos como el Tic-ONCO (*Clinical-genetic risk score Thrombo in Code-Oncology*) y el CATS (*Cancer and Thrombosis Study Score*) han sido aplicadas a los pacientes con linfomas.<sup>(60)</sup> En el estudio del modelo Tic-ONCO se encontró que incorporar a las variables clínicas además las genéticas, aumentaba la capacidad predictiva en la población con linfoma por encima de lo comunicado con la escala ThroLy, sin embargo, se requiere un estudio de validación.<sup>(61)</sup>

Debido a que la principal complicación de la trombocitemia esencial (TE) resulta la trombosis, además del negativo impacto de la misma sobre la supervivencia, la estimación individual del riesgo trombótico constituye una parte esencial en la evaluación clínica inicial de los pacientes. La indicación de tratamiento en estos enfermos depende del riesgo trombótico. Aquellos clasificados como alto riesgo deben recibir tratamiento mielosupresor. Se ha propuesto el índice pronóstico internacional para trombosis en pacientes con TE, IPSET (del inglés: *International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia*).<sup>(62)</sup> Barbui y otros,<sup>(63)</sup> desarrollaron el IPSET que incluyen los factores de riesgo: edad mayor de 60 años (1 punto), factores de riesgo cardiovascular (1 punto), trombosis previa (2 puntos) y la presencia de la mutación JAK2V617F (2 puntos). Fueron establecidas así las categorías de riesgo

bajo para aquellos pacientes que obtuvieran entre 0 y 1 punto, intermedio (total de 2 puntos) y alto (3 puntos o más).

Las mutaciones en el exón 9 del gen CAL reticulina (CALR) fueron identificadas en el 50 – 60 % de los pacientes con TE JAK2V617F negativos y su presencia en los pacientes implican una reducción del riesgo trombótico comparados con los enfermos JAK2V617F positivos.<sup>(29)</sup>

Para los pacientes con MM existe una escala de riesgo de ETV, propuesta por el grupo de trabajo internacional de mieloma, IMWG (del inglés: *International Myeloma Working Group*). Los factores de riesgo se agrupan en dos categorías: factores individuales y relacionados con el mieloma y terapia del mieloma. Los primeros incluyen: IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>, ETV previa, CVC o marcapasos, enfermedad asociada (cardíaca, renal crónica, diabetes mellitus, infección aguda, inmovilización), medicaciones (EPO), alteraciones de la coagulación e hiperviscosidad. Dentro de la segunda categoría se incluyen: dosis altas de dexametasona, doxorubicina y poliquimioterapia.<sup>(64)</sup>

En el caso de la primera categoría, para el paciente que presente un factor de riesgo o ninguno, se recomienda aspirina (ASA) de 80 a 300 mg/día y para el que posea dos o más, HBPM o antagonistas de la vitamina K (AVK), para mantener el índice normalizado internacional (INR por sus siglas en inglés) en rango de 2 a 3. Para la segunda categoría está indicado, en cualquier caso, el uso de HBPM o AVK, con niveles de INR en el rango descrito.<sup>(64)</sup>

Li y otros,<sup>(65)</sup> desarrollaron el modelo SAVED para pacientes con MM recién diagnosticado que comienzan la quimioterapia con un agente inmunomodulador. En la cohorte de 2397 pacientes, el 78 % recibieron tratamiento con lenalidomida y la incidencia de ETV fue de 8,7 % a los 6 meses. En el modelo final de las variables estudiadas se mantuvieron solo 5: cirugía dentro de los 90 días posteriores al diagnóstico de MM, raza asiática, antecedentes de ETV previa, edad de 80 años o más y dosis de dexametasona.

Los pacientes identificados como de alto riesgo (puntuación de dos o más puntos) tuvieron un incremento significativo del riesgo de ETV en los primeros 6 meses de tratamiento (HR 1,85,  $p < 0,01$ ) con una incidencia casi el doble que en el bajo riesgo (12 %).

El modelo de riesgo IMPEDE<sup>(66)</sup> desarrollado para pacientes con MM, incluyó 11 variables asociadas con el riesgo de ETV en los primeros 6 meses de quimioterapia: fármaco inmunomodulador, índice de masa corporal (IMC) mayor o igual de 25 kg x m<sup>2</sup>, fractura de fémur, pelvis o cadera en los 30 días previo al diagnóstico hasta el inicio de la quimioterapia, AEE, doxorubicina, dexametasona, etnia isleña del pacífico o raza asiática, catéter venoso central y tromboprolifaxis existente al inicio de la quimioterapia.

Atendiendo a estas variables los pacientes se dividen en tres grupos de riesgo: bajo riesgo ( $\leq 3$ ), riesgo intermedio (4 - 7 puntos) y alto riesgo ( $\geq 8$  puntos). La incidencia acumulada de ETV según el riesgo fue de 3,3 % (95 % CI 2,6-4,1), 8,3 % (95 % CI 7,1-9,8) y 15,2 % (95 % CI 12,1-19) en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente.

Una idea errónea de que el riesgo de trombosis en pacientes con leucemias agudas es menor que la de los tumores sólidos está siendo reemplazado por recientes estudios que mostraron una incidencia de trombosis similar o mayor que en muchos tumores sólidos.<sup>(67)</sup>

*Al-Ani* y otros,<sup>(68)</sup> desarrollaron una herramienta predictiva simple, en una cohorte de 501 pacientes con leucemias agudas (LMA y LLA) que está a la espera de continuar validación externa. Este modelo comprende tres variables: historia previa de ETV (tres puntos), LLA (dos puntos) y recuento de plaquetas  $> 50 \times 10^9 /L$  (un punto). Una puntuación de tres y más indica un alto riesgo. La capacidad de discriminación de esta escala fue adecuada, con un área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) de 0,664.<sup>(67,68)</sup>

Podemos concluir que múltiples factores de riesgo y biomarcadores han sido descritos en las HM. Los pacientes con HM están subrepresentados en los modelos de evaluación de riesgo de ETV en cáncer y fueron excluidos de los ensayos de profilaxis de ETV en pacientes con cáncer. Se necesita diseñar nuevos modelos de riesgo y validar los existentes en un mayor número de casos así como desarrollar estudios prospectivos en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos y neoplasias hematológicas. Esto permitirá realizar una estrategia de prevención primaria personalizada con estratificación de la tromboprofilaxis, y contar con directrices basadas en resultados objetivos.

## Referencias bibliográficas

1. Salvador C, Segura A. Modelos predictivos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Madrid: SEOM; 2019. [acceso 25/04/2021]. Disponible en: [https://seom.org/images/Modelos\\_predictivos\\_de\\_riesgo\\_ETV.pdf](https://seom.org/images/Modelos_predictivos_de_riesgo_ETV.pdf)
2. ISTH. Día Mundial de la Trombosis/ Tromboembolia venosa (TEV). 2022. [acceso 25/04/2021]. Disponible en: <https://es.worldthrombosisday.org/issue/vte/>
3. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: a review. The Oncologist. 2017;22(2):199-207. DOI: <https://10.1634/theoncologist.2016-0214>

4. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, *et al.* Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res.* 2018;164 (Suppl 1):S112-8. DOI: <https://10.1016/j.thromres.2018.01.028>
5. Rodríguez C, Rodríguez L, Figueroa G, Gazitúa R, Conte G. Tromboprofilaxis farmacológica en pacientes oncológicos quirúrgicos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Hosp Clín Univ Chile.* 2015;26: 5-11.
6. Riondino S, Ferroni P, Zanzotto FM, Roselli M, Guadagni F. Predicting VTE in Cancer Patients; Candidate Biomarkers and Risk Assessment Models. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):95. DOI: <https://10.3390/cancers11010095>
7. Kekre N, Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2019;33:24-32. DOI: <https://10.1016/j.blre.2018.06.002>
8. Horowitz NA, Brenner B. Thrombosis in hematological malignancies: mechanisms and implications. *Thromb Res.* 2020;191 Suppl 1:S58-S62. DOI: [https://10.1016/S0049-3848\(20\)30398-4](https://10.1016/S0049-3848(20)30398-4)
9. Mulder FI, Van Es N. Clinical prediction scores for venous thromboembolism in hematological malignancy. *Hemasphere.* 2018;2(Suppl):37-9. DOI: <https://10.1097/HS9.0000000000000072>
10. Annibali O, Napolitano M, Avvisati G, Siragusa S. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;124:41-50. DOI: <https://10.1016/j.critrevonc.2018.02.003>
11. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ. *et al.* Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520 DOI: <https://10.1200/JCO.19.01461>
12. Mosaad M, Hassan Elnaem M, Cheema E, Ibrahim I, Ab Rahman J, Naila A. *et al.* Cancer-Associated Thrombosis: A Clinical Scoping Review of the Risk Assessment Models Across Solid Tumours and Haematological Malignancies. *Int J Gen Med.* 2021;14:3881-3897. DOI: <https://10.2147/IJGM.S320492>
13. Mahajan A, Wun T. Biomarkers of Cancer-Associated Thromboembolism. In *Thrombosis and Hemostasis in Cancer.* *Cancer Treat Res.* 2019;179:69-85. DOI: [https://10.1007/978-3-030-20315-3\\_5](https://10.1007/978-3-030-20315-3_5)
14. Lazar S, Goldfinger LE. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer. *Blood.* 2021;137(23):3192-3200. DOI: <https://10.1182/blood.2019004119>
15. Lee JO, Lee JY, Kim JW, Kim SH, Kim YJ, Lee KW, *et al.* Incidence and predictors of venous thromboembolism in medically ill hospitalized elderly cancer patients: a prospective

- observational study. *Support Care Cancer*. 2019;27(7):2507-15. DOI: <https://10.1007/s00520-018-4537-y>
16. Muñoz AJ, Pérez S, Ortega L, Ruíz M, Viñuela MC, Aparicio I, *et al*. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl C):C2-C14. DOI: <https://10.1093/eurheartj/suaa004>
17. Guy JB, Bertolotti L, Magné N, Rancoule C, Mahé I, Font C, *et al*. RIETE investigators. Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:83-9. DOI: <https://10.1016/j.critrevonc.2017.03.006>
18. Falanga A, Jokiranta S, Hill A, Giovanni P. Thrombosis in haematological disorders: tailored management approaches. *Summary of presentations from the Alexion-supported satellite symposium held at the 20 th Congress of the European*. *EMJ Hema*. 2015;3(1):38-46.
19. Khamal N, Bociek RG, Chen B, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, *et al*. Venous thromboembolism in patients with hematologic malignancy and thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2016; 91(11):468-72. *Am J Hematol*. 2016;91(11):E468-72. DOI: <https://10.1002/ajh.24526>
20. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1499-1506. DOI: <https://10.1182/blood-2017-03-743211>
21. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119-26. DOI: <https://10.1177/2040620716681748>
22. De Stefano V, Finazzi G, Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J*. 2018;8(7):65. DOI: <https://10.1038/s41408-018-0101-8>
23. Napolitano M, Valore L, Malato A, Saccullo G, Vetro C, Mitra ME *et al*. Management of venous thromboembolism in patients with acute leukemia at high bleeding risk: a multi-center study. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):116-9. DOI: <https://10.3109/10428194.2015.1046864>
24. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer- associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380. DOI: <https://10.3390/cancers10100380>
25. Del Principe MI, Del Principe D, Venditti A. Thrombosis in adult patients with acute leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2017;29(6):448-54. DOI: <https://10.1097/CCO.0000000000000402>
26. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, D'alò F, *et al*. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1291. DOI: <https://10.3390/cancers12051291>

27. Kirkizlar O, Alp kirkizlar T, Umit EG, Asker I, Baysal M, Bas V, *et al.* The incidence of venous thromboembolism and impact on survival in Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):542-7. DOI: <https://10.1016/j.clml.2020.02.021>
28. Li W, García D, Cornell F, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, *et al.* Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A review. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):980-8. DOI: <https://10.1001/jamaoncol.2016.3350>
29. Hashimoto Y, Nakamae H, Tanaka T, Omura H, Horiuchi M, Yoshimura T, *et al.* Validation of previous prognostic models for thrombosis and exploration of modified models in patients with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2018;101(4):508-13. DOI: <https://10.1111/ejh.13136>
30. Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, Landoni VI, Pozner RG, Negrotto S, *et al.* Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J Leukoc Biol.* 2016;99(1):153-62. DOI: <https://10.1189/jlb.3A0415-161R>
31. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015;20(2):153-61. DOI: <https://10.1177/1358863X14568705>
32. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018 Aug;72(2):89-93. DOI: <https://10.1016/j.jjcc.2018.02.011>
33. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol.* 2018;55(4):182-4. DOI: <https://10.1053/j.seminhematol.2017.08.002>
34. Leung C, Heal A, Perera M, Pretorius C. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(3):363-73. DOI: <https://10.1007/s11239-015-1175-9>
35. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, *et al.* Cancer-associated venous thromboembolic disease Version 1 2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(9):1079-95. DOI: <https://10.6004/jnccn.2015.0133>
36. Chennakrishnaiah S, Meehan B D, Asti E, Montermini L, Lee TH, Karatzas N, *et al.* Leukocytes as a reservoir of circulating oncogenic DNA and regulatory targets of tumor-derived extracellular vesicles. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1800-13. DOI: <https://10.1111/jth.14222>
37. Spranger S, Gajewski TF. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):139-147. DOI: 10.1038/nrc.2017.117.

38. Schorling RM, Pfrepper C, Golombek T, Cella C A, Muñoz-Unceta N, Siegemund R, *et al.* Evaluation of biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Oncol Res Treat.* 2020;43(9):414-27. DOI: <https://10.1159/000508271>
39. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *nt J Lab Hematol.* 2017;39 Suppl 1:98-103. DOI: <https://10.1111/ijlh.12665>
40. Park K, Ryoo BY, Ryu MH, Park SR, Kang MJ, Kim JH, *et al.* Incidence of venous thromboembolism and the role of D-dimer as predictive marker in patients with advanced gastric cancer receiving chemotherapy: A prospective study. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(4):176-83. DOI: <https://10.4251/wjgo.v9.i4.176>
41. Ghozlan MF, Osman AA, Mahmoud HM, Eissa DG, Abuelela S. Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(3):255-60. DOI: <https://10.1097/MBC.000000000000164>
42. Fricke A, Ullrich PV, Cimniak AFV, Becherer C, Follo M, Heinz J, *et al.* Levels of activated platelet-derived microvesicles in patients with soft tissue sarcoma correlate with an increased risk of venous thromboembolism. *BMC Cancer.* 2017;17(1):527. DOI: <https://10.1186/s12885-017-3515-y>
43. Hisada Y, Mackman N. Tissue Factor and extracellular vesicles: activation of coagulation and impact on survival in cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3839. DOI: <https://10.3390/cancers13153839>
44. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriack AL, Drach J, *et al.* D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from de Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-9. DOI: <https://10.1200/JCO.2008.21.7752>
45. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2012;157(6):653-63. DOI: <https://10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x>
46. Reitter EM, Ay C, Kaider A, Pirker R, Zielinski C, Zlabinger G, Pabinger I. Interleukin levels and their potential association with venous thromboembolism and survival in cancer patients. *Clin Exper Immunol.* 2014;177(1):253-60. DOI: <https://10.1111/cei.12308>
47. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivias I, Sanchez-Lopez V, *et al.* D-dimer and high sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2018;119(8):915-21. DOI: <https://10.1038/s41416-018-0269-5>

48. Plantureux L, Crescence L, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Effects of platelets on cancer progression. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl1):S40-7. DOI: <https://10.1016/j.thromres.2018.01.035>
49. Tham T, Rahman L, Persaud C, Olson C, Costantino P. Venous thromboembolism risk in head and neck cancer: Significance of the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(1):85-91. DOI: <https://10.1177/0194599818756851>
50. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7. DOI: <https://10.1182/blood-2007-10-116327>
51. Grilz E, Posch F, Königsbrügge O, Schwarzingler I, Lang IM, Marosi C, *et al.* Association of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with the risk of thromboembolism and mortality in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1875-84. DOI: <https://10.1055/s-0038-1673401>
52. Guadagni F, Riondino S, Formica V, Del Monte G, Morelli AM, Lucchetti J, *et al.* Clinical significance of glycemic parameters on venous thromboembolism risk prediction in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(28):5187-95. DOI: <https://10.3748/wjg.v23.i28.5187>
53. Ruiz Hidalgo D, Benito Vales S. Desarrollo y validación de un modelo predictivo de mortalidad a corto plazo en ancianos ingresados por patología médica [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016. [acceso 25/04/2021]. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl\\_10803\\_399340/drh1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_399340/drh1de1.pdf)
54. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl.1):S70-6. DOI: <https://10.1016/j.thromres.2018.01.036>
55. Sanfilippo KM, Wang T-F, Luo S, Thomas T S, Carson K R, Keller J W, *et al.* Predictive ability of the Khorana score for venous thromboembolism (VTE) in multiple myeloma (MM). *J Clin Med.* 2021;10(16):3536. DOI: <https://10.3390/jcm10163536>
56. Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana risk score. *Med Oncol.* 2017;35(1):5. DOI: <https://10.1007/s12032-017-1065-4>
57. Mirza AS, Yun S, Al Ali N, Shin H, O'Neil J L, Elharake M, *et al.* Validation of the Khorana score in acute myeloid leukemia patients: a single-institution experience. *Thromb J.* 2019;17:13. DOI: <https://10.1186/s12959-019-0202-z>

58. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, *et al.* Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016 Oct;91(10):1014-9. DOI: <https://10.1002/ajh.24466>
59. Hohaus S, Tisi MC, Bartolomei F, Cuccaro A, Maiolo E, Alma E, *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization. *Blood Cancer J.* 2018;8(6):54. DOI: <https://10.1038/s41408-018-0096-1>
60. Gerotziafas G T, Mahé I, Lefkou E, AboElnazar E, Abdel-Razeq H, Taher A, *et al.* Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res.* 2020 Jul;191 Suppl 1:S50-7. DOI: [https://10.1016/S0049-3848\(20\)30397-2](https://10.1016/S0049-3848(20)30397-2)
61. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, Martinez-Laperche C, Salas E, Buño Borde I, *et al.* A validation, with new clinical applicability, of a clinical-genetic risk model that predicts thrombosis with high sensitivity in patients with lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37:534. DOI: [https://doi.org/10.1002/hon.219\\_2631](https://doi.org/10.1002/hon.219_2631)
62. Falanga A, Marchetti M, Schieppati F. Prevention and Management of Thrombosis in BCR/ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Hamostaseologie.* 2021;41(1):48-57. DOI: <https://10.1055/a-1334-3259>
63. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, *et al.* Development and validation of and International of thrombosis in World Health Organization - essential thrombocythemia (IPSET- thrombosis). *Blood.* 2012;120(26):5128-33.
64. Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Thromb Res.* 2020;191 Suppl 1:S74-8. DOI: [https://10.1016/S0049-3848\(20\)30401-1](https://10.1016/S0049-3848(20)30401-1)
65. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, *et al.* Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple mieloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jul 1;17(7):840-7. DOI: <https://10.6004/jncn.2018.7273>
66. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, *et al.* Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol.* 2019 Nov;94(11):1176-84. DOI: <https://10.1002/ajh.25603>
67. Del Principe MI, Del Principe D, Venditti A. Thrombosis in adult patients with acute leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2017 Nov;29(6):448-54. DOI: <https://10.1097/CCO.0000000000000402>

68. Al-Ani F, Wang YP, Lazo-Langner A. Development of a clinical prediction rule for venous thromboembolism in patients with acute leukemia. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):322-8. DOI: <https://10.1055/s-0039-3400303>

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflictos de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

Agnerys López Sacerio: *realizó aportes importantes a la concepción del artículo, búsqueda de la bibliografía actualizada, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.*

Wilfredo Torres Iribar: *realizó aportes importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.*

Javier Cruz Rodríguez: *realizó aportes importantes en la revisión crítica del artículo y aprobación final de la versión que va a publicarse.*