

## Factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas

López-Sacerio A<sup>1</sup>, Alvarez-Basulto N<sup>1</sup>, Batista-Hernández NE<sup>2</sup>, Álvarez-Acosta M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro; <sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruíz de Zárate Ruíz, Villa Clara, Cuba.

Email: [norisbelab@finlay.cmw.sld.cu](mailto:norisbelab@finlay.cmw.sld.cu)

### RESUMEN

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles con el objetivo de identificar los factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara en el periodo comprendido entre diciembre de 2010 y junio de 2016. La población de estudio estuvo constituida por 222 pacientes diagnosticados con hemopatías malignas, de los cuales 66 fueron casos positivos a trombosis y 156 resultaron controles. Más de la mitad de los enfermos encamados, con hipercolesterolemia, poliglobulia, diabetes mellitus o que usaron tratamiento hormonal desarrollaron trombosis. Todos los pacientes con trombosis previa realizaron un segundo evento. Los enfermos con encamamiento e hipercolesterolemia tuvieron 5,7 y 5,4 veces más riesgo de trombosis respectivamente. Asimismo, este fue 4,9 veces mayor en los pacientes con poliglobulia o tratamiento hormonal. Los diabéticos tuvieron 4,5 veces más riesgo de desarrollar trombosis, mientras que el haber tenido trombosis previa incrementó el mismo en 3,5 veces. Se estimó un riesgo de trombosis de 2,5 y 2,2 veces mayor en los pacientes obesos y que presentaron infección respectivamente. El encamamiento, la hipercolesterolemia, la infección, la diabetes mellitus y el uso de medicamentos trombogénicos, resultaron los factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas. El uso de medicamentos trombogénicos en especial esteroides simultáneamente a la politransfusión e infección, el tratamiento hormonal unido a encamamiento y diabetes mellitus en conjunción con hipercolesterolemia, constituyeron asociaciones que incrementaron el riesgo de trombosis.

**Palabras clave:** trombosis, factores predictivos, hemopatías malignas.

## INTRODUCCIÓN



La trombosis es una complicación común asociada a las enfermedades malignas. Los pacientes con cáncer tienen de cuatro a seis veces más riesgo relativo de desarrollar eventos tromboticos en comparación con controles realizados en personas de su misma edad y sexo; y siete veces más en los pacientes con neoplasia activa. La prevalencia total de trombosis asociada a las entidades oncológicas es 15 %, con índices tan altos como 50 % en pacientes con cáncer metastásico avanzado.

Uno de cada 200 pacientes con cáncer desarrolla enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el 25 % de los casos con esta entidad se asocian a neoplasias. Entre el 10 % y el 20 % de los casos de ETV se producen en pacientes con cáncer, con una presencia de hasta el 50 % en las autopsias de estos enfermos. Como consecuencia de este fenómeno, la trombosis se ha posicionado como la segunda causa de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos.

Estudios recientes sugieren que la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes oncohematológicas resulta similar e incluso más elevada que la encontrada en enfermos con tumores sólidos. Esto ha sido asociado con múltiples factores de riesgo relacionados con el paciente (edad avanzada, color de la piel no blanco, hábito de fumar, inmovilización, antecedentes de trombosis, comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus, infecciones) la enfermedad (leucocitosis, poliglobulia, trombocitosis) y con el accionar terapéutico (uso de medicamentos trombogénicos, terapia hormonal, agentes estimuladores de la hematopoyesis, catéteres venosos centrales, politransfusión).

Los pacientes con hemopatías malignas sufren de profundas anormalidades del sistema hemostático que los predispone a un incremento del riesgo tanto hemorrágico como trombotico. En particular, eventos tromboembólicos tienen un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de enfermos con malignidades de origen hematológico. Sin embargo, a pesar del peso del problema, existe muy poca experiencia clínica en el manejo de tal complicación en este tipo de pacientes. Además, no existen estudios que validen modelos predictivos para evaluar el riesgo de enfermedad trombotica en pacientes con hemopatías malignas independientemente del tipo específico.

Al tener en cuenta la enorme repercusión negativa que ejercen las trombosis en el contexto de las malignidades hematológicas así como el número cada vez mayor de pacientes, se hace imprescindible la valoración individual del riesgo trombótico en cada enfermo, a fin de implementar medidas terapéuticas específicas para minimizar la posibilidad de ocurrencia de tan indeseadas complicaciones. Lógicamente, resulta imposible lograr la correcta estratificación de riesgo cuando se desconocen, dentro de los múltiples factores de riesgo trombótico descritos en la literatura universal, aquellos de valor predictivo para su ocurrencia en enfermos de hemopatías malignas. Realizar una correcta prevención de los episodios trombóticos en pacientes con hemopatías malignas se traduciría en mayor supervivencia y mejor calidad de vida para los enfermos.

## **OBJETIVO**

Identificar los factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles con el objetivo de identificar los factores predictivos para ocurrencia de trombosis en pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro de Villa Clara en el periodo comprendido entre diciembre de 2010 y junio de 2016.

La población de estudio estuvo constituida por 222 pacientes, que representaron la totalidad de enfermos hospitalizados con diagnóstico de hemopatías malignas en el periodo de estudio. El grupo estudio se conformó con los 66 pacientes diagnosticados con trombosis, por tanto, en el grupo control fueron incluidos los 156 que no presentaron esta entidad. Las variables seleccionadas estuvieron en correspondencia con el problema de esta investigación y el objetivo trazado, y fueron escogidas de acuerdo a la bibliografía consultada.

Para la recolección de datos se utilizó como fuente primaria un formulario de recolección que proporcionó la información necesaria para crear la base de datos. La información se obtuvo a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, los datos del departamento de

estadística, informes de necropsias del servicio de anatomía patológica, datos del departamento de hematología e informes de laboratorio, los cuales constituyeron las fuentes secundarias.

Una vez llenado el formulario, los datos se incorporaron a una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS para Windows en versión 24.0. Se utilizaron estadígrafos de tendencia central y distribución de frecuencias. Para el análisis univariado se aplicó la prueba Chi-cuadrado bajo la hipótesis de independencia, Odds Ratio para estimación de riesgo, así como V de Cramer para determinación de fuerza de asociación con un intervalo de confianza del 95 %. Como parte del análisis multivariado se aplicaron las pruebas de regresión logística y árbol de decisión. Posteriormente se realizó curva ROC para determinar el mejor clasificador. Se realizó análisis factorial como técnica de reducción de datos, para ello se utilizaron las variables que se asociaron significativamente con la presencia de trombosis. El método de extracción empleado fue el de componentes principales. El valor de KMO (0,56) fue adecuado, y la prueba de esfericidad resultó significativa (0,000).

## RESULTADOS

Se encontró una asociación estadística significativa entre el desarrollo de trombosis y los factores de riesgo trombótico tipo encamamiento, infección, presencia de diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, historia de trombosis previa, uso de medicamentos trombogénicos, en especial esteroides y terapia hormonal, así como poliglobulia. Más de la mitad de los enfermos encamados (62,5 %), con hipercolesterolemia (64,3 %), poliglobulia (66,7 %), diabetes mellitus (61,9 %) o que usaron tratamiento hormonal (66,7 %) desarrollaron trombosis. Todos los pacientes con trombosis previa realizaron un segundo evento trombótico. Casi la mitad de los pacientes obesos (47,2 %) padecieron la entidad. De igual manera se identificó que los enfermos con encamamiento e hipercolesterolemia tuvieron 5,7 y 5,4 veces más riesgo de trombosis respectivamente. Asimismo, este fue 4,9 veces mayor en los pacientes con poliglobulia o tratamiento hormonal. Los diabéticos portadores de hemopatías malignas tuvieron 4,5 veces más riesgo de desarrollar trombosis, mientras que el haber tenido trombosis previa incrementó el mismo en 3,5 veces. Se estimó un riesgo de trombosis de 2,5 y 2,2 veces mayor en los pacientes obesos y que presentaron infección respectivamente.

Cuando se procesaron los factores de riesgo asociados de forma significativa al desarrollo de trombosis, por regresión logística se identificaron el encamamiento, la infección, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y uso de medicamentos trombogénicos como los de valor predictivo. De los pacientes que no presentaron trombosis, 145 fueron correctamente predichos mediante regresión logística, 92,9 % de especificidad. De los que tuvieron trombosis, 36 fueron predichos correctamente, lo que representa el 54,5 % de sensibilidad; para el 81,5 % de los pacientes correctamente clasificados por regresión logística. Por otro lado, al realizar el análisis según árbol de decisión, de los factores de riesgo asociados significativamente a la trombosis, se identificó la infección como el único elemento predictivo en los pacientes estudiados. De los pacientes que no presentaron trombosis, 156 fueron correctamente predichos mediante árbol de decisión, para un 100 % de especificidad. De los que tuvieron trombosis, ninguno fue predicho, para un total de 70,3 % de pacientes correctamente clasificados por árbol de decisión. Una vez trazada la curva ROC, se hizo evidente que los factores de riesgo de valor predictivo hallados por regresión logística constituyeron los más confiables, dado que el área bajo la curva ocupada por dicha prueba fue casi el doble (0,740 mientras que el árbol de decisión 0,403) con valores similares de especificidad y muy superiores de sensibilidad en comparación con el árbol de decisión.

Al someter los elementos de riesgo trombotico al análisis factorial, se lograron establecer tres factores o grupos para explicar la mayoría de la varianza del evento trombotico. En el caso del factor 1, el 28,69 % de la varianza se explicó por la correlación entre los factores uso de medicamentos trombogénicos (0,862), esteroides (0,841), politransfusión (0,591) e infección (0,409).

La proporción de mayor explicación de la variabilidad de la trombosis estuvo seguida por el factor 2 (18,23 % de la varianza) el cual representó la asociación entre el tratamiento hormonal (0,783) y el encamamiento (0,618).

El factor 3 (14,08 % de la variabilidad) explicó la menor parte de la varianza; este significó la agrupación de la diabetes mellitus (0,893) e hipercolesterolemia (0,415).

## CONCLUSIONES

El encamamiento, el hipercolesterolemia, la infección, la diabetes mellitus y el uso de medicamentos trombogénicos, resultaron los factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas.

El uso de medicamentos trombogénicos en especial esteroides simultáneamente a la politransfusión e infección, el tratamiento hormonal unido a encamamiento y diabetes mellitus en conjunción con hipercolesterolemia, constituyeron asociaciones que incrementaron el riesgo de trombosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M. Thromboembolic risk in hematological malignancies. Clin Chem Lab Med. 2015; 53(8): 1139-47.
2. Colomer R, Martín M. Consenso SEOM sobre enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. Madrid: SEOM [Internet]. 2014. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II\\_Consenso\\_SEOM\\_enf\\_tromboembolica\\_cancer.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II_Consenso_SEOM_enf_tromboembolica_cancer.pdf)
3. Falanga A, Jokiranta S, Hill A. Thrombosis in haematological disorders: tailored management approaches. EMJ Hemat [Internet]. 2015 [citado abril 2016]; 3(1). Disponible en: <http://emjreviews.com/wp-content/uploads/Thrombosis-in-Haematological-Disorders-Tailored-Management-Approaches.pdf>
4. Bustillo Santandreu M, López González D, Feito Castex T, García Seco F, Álvarez López Y. Trombosis venosa profunda en adultos mayores con cáncer. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2015 [citado abril 2016]; 16(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372015000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000100003)
5. Antic D, Milic N. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. Am J Hematol [Internet]. 2016 [citado ene 2017] 91(10). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24466/full>