

Trombosis en pacientes con neoplasias hematológicas*

Thrombosis in patients with hematological neoplasms.

Carlos Martínez-Murillo, Karen Flores-Ordoñez, Christian Omar Ramos-Peñañiel, Humberto Castellanos-Sinco, Gilberto Barranco-Lampón, Juan Francisco Zazueta-Pozos, Juan Collazo-Jaloma

Resumen

La incidencia de trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin es igual o mayor que la reportada en los cánceres sólidos. Los pacientes con cáncer y trombosis tienen tasa de supervivencia más baja y mayor riesgo de mortalidad. Los factores que pueden predecir mayor riesgo de eventos tromboticos en los pacientes dependen de las características del paciente, el tipo de cáncer y el tipo de tratamiento. La información de la trombosis en pacientes con linfoma no Hodgkin es la misma que la información en el mundo y existe asociación entre la trombosis y el linfoma no Hodgkin, hemoglobina, leucocitos, plaquetas y DHL.

PALABRAS CLAVE: Trombosis; linfoma no Hodgkin; coagulación.

Abstract

The incidence of thrombosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma is equal to or greater than that reported in solid cancers. Patients with cancer and thrombosis have a lower survival rate and a higher mortality risk. The factors that can predict higher risk of thrombotic events in patients depend on the characteristics of the patient, type of cancer and type of treatment. The information on thrombosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma is the same as the information in the world and there is an association between thrombosis and non-Hodgkin's lymphoma, hemoglobin, leukocytes, platelets and DHL.

KEYWORDS: Thrombosis; Non-Hodgkin's lymphoma; Coagulation.

* Presentado en el Simposio del LX Congreso Nacional de Hematología, 24-28 de abril de 2019. Chihuahua, Chihuahua, México.
Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: 19 de marzo 2019

Aceptado: 25 de marzo 2019

Correspondencia

Carlos Martínez Murillo
carlosmtzmurillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Murillo C, Flores-Ordoñez K, Ramos-Peñañiel CO, Castellanos-Sinco H y col. Trombosis en pacientes con neoplasias hematológicas. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):69-78. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3095>

ANTECEDENTES

La asociación entre el cáncer y la trombosis fue informada por primera vez por el médico francés Armand Trousseau en el hospital Hôtel Dieu en París, en el decenio de 1860,¹ cuando describió el cáncer en pacientes que tuvieron flegmasia alba dolens, causada por trombosis venosa profunda (TVP) de la pierna, así como tromboflebitis migratoria, por lo que su nombre representa el epónimo del síndrome que asocia a la retrombosis en pacientes con cáncer. La bibliografía ha confirmado el vínculo entre el tromboembolismo venoso (VTE) y el cáncer y ha puesto de relieve un peor pronóstico, así como distintos mecanismos fisiopatológicos y la necesidad de diferentes abordajes para la profilaxis y tratamiento (**Figura 1**).



Figura 1. Dr. Armand Trousseau.

Epidemiología y estratificación de riesgos

Una proporción significativa de eventos de tromboembolismo venoso ocurre en pacientes con diagnóstico de cáncer.² En el registro más grande, el Registro Informatizado de Enfermedad Trombo-Embólica (RIETE), el cáncer recién diagnosticado o en tratamiento activo se informó en 17% (n = 6075) de 35,359 pacientes con tromboembolismo venoso.³ En un análisis de 1897 casos incidentes de TEV en el Worcester, MA, área metropolitana, 20.9% tenía diagnóstico de malignidad activa.⁴ En general, el riesgo de TEV parece aumentar de 4 a 7 veces en pacientes con cáncer.^{5,6} El riesgo absoluto de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer varía de 0.5 a 20% según el tipo de cáncer, el estadio de la enfermedad y otros factores de riesgo asociados.⁷ El riesgo es mayor en los pacientes que reciben quimioterapia o ingresan al hospital o son sometidos a cirugía.

La localización del cáncer y el subtipo histológico juegan un papel significativo para determinar el riesgo de tromboembolismo venoso en tumores pancreáticos, gástrico y de cerebro que parecen estar constantemente asociados con mayor riesgo de tromboembolismo, además, otros cánceres digestivos (por ejemplo, esófago, biliar), de ovario, hueso, adenocarcinoma de riñón y pulmón también confieren alto riesgo.⁷⁻⁹ Además del cáncer de próstata, regional o metastásico, la propagación se asocia con 1.5 a 4 veces y 1.5 a 22 veces mayor riesgo de tromboembolismo venoso, respectivamente, en comparación con los tumores localizados.

Epidemiología de neoplasias hematológicas

El riesgo de tromboembolismo venoso también es elevado en todas las neoplasias malignas hematológicas, con excepción de los linfomas indolentes y es más alto en linfomas no Hodgkin agresivos y mieloma múltiple.^{10,11}

La incidencia informada de trombosis asociada con neoplasias malignas hematológicas es muy heterogénea, con límites de 1 a 36%. Esta heterogeneidad puede estar relacionada con el tipo de enfermedad hematológica (mieloma múltiple, linfoma, leucemia), la etapa de la enfermedad, el tratamiento administrado, el uso de dispositivos intravenosos, las características inherentes del individuo e incluso el tipo de diseño del estudio (prospectivo vs retrospectivo). Anteriormente se creía que el riesgo de complicaciones trombóticas en pacientes con leucemia era más bajo que en pacientes con neoplasias sólidas, particularmente porque se hacía hincapié en el recuento total de plaquetas y, por tanto, en las complicaciones hemorrágicas.¹²⁻¹⁵

En leucemias agudas en general, la incidencia informada de tromboembolismo venoso en el momento del diagnóstico es de 1 al 9.6%, pero aumenta hasta 12.1% durante el tratamiento de inducción. La cohorte retrospectiva más grande reportada hasta la fecha por Wun y su grupo¹⁶ tuvo incidencia de tromboembolismo venoso de 5.2%. En los pacientes pediátricos, las complicaciones trombóticas son poco frecuentes, aunque en la leucemia linfocítica aguda, particularmente en pacientes tratados con L-asparaginasa como parte del régimen, la incidencia varía entre 1.7 y 36.7%.

El hecho de que la leucemia promielocítica aguda debe considerarse por separado de la leucemia mieloide aguda es bien conocido, porque tiene características clínicas y moleculares, así como complicaciones particulares que la distinguen de otros subtipos. La existencia de anomalías en la coagulación, incluidos los eventos trombóticos o hemorrágicos, especialmente en el momento del diagnóstico, es un sello distintivo de la leucemia promielocítica aguda. Las tasas de trombosis en el momento del diagnóstico se informaron entre 2 y 15.8%, con incidencia de eventos arteriales de 3.2%

frente a 6.5% de los eventos venosos. Una gran proporción de estos episodios se asocia con el inicio del tratamiento con ácido transretinoico (~ 60%), pero estudios recientes ofrecen datos contradictorios respecto a la administración de ácido transretinoico y su relación con mayor riesgo de trombosis.

En pacientes con leucemia linfocítica crónica, la incidencia de tromboembolismo venoso no está bien estudiada. Un informe reciente indicó incidencia de tromboembolismo venoso de 11% con mediana de seguimiento de 6 años. Esto se traduce en una tasa de tromboembolismo venoso de 1.6% por año, similar a los datos de un estudio del Reino Unido que informó 1.4% por año de seguimiento del paciente.

Aunque existen datos mínimos con respecto al riesgo de tromboembolismo venoso en la leucemia mieloide crónica, se han notificado eventos vasculares venosos y arteriales con inhibidores de tirosina cinasa en leucemia mieloide crónica, en particular el ponatinib. En un metanálisis que combinó ensayos controlados con distribución al azar de inhibidores de tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica, se produjeron eventos oclusivos vasculares en 5.9% de los pacientes (n = 1582) tratados con inhibidores de tirosina cinasa de nueva generación en comparación con 1% (n = 1253) de los que eran tratados con imatinib. La mayor parte de estos estudios informaron los puntos finales a un año de comenzar el tratamiento y las tasas de eventos incluyeron trombosis arterial y venosa. En este análisis, la administración de inhibidores de la tirosina cinasa de nueva generación se asoció con riesgo estadísticamente significativo de eventos oclusivos vasculares: OR = 3.9 con dasatinib, 3.4 con nilotinib y 3.5 con ponatinib en comparación con imatinib. La combinación de estudios de 671 pacientes tratados con ponatinib durante una mediana de seguimiento de 7.4 meses arrojó una tasa de tromboembolismo venoso de 3%. La

causa del aumento del riesgo de tromboembolismo venoso con ponatinib sigue sin estar clara.

Una revisión de estudios de mieloma múltiple demostró que el riesgo de tromboembolismo venoso con agentes inmunomoduladores puede variar de 1 a 6 %, pero que en combinación con dexametasona o una antraciclina, este riesgo puede aumentar de manera significativa. En un ensayo con distribución al azar de dexametasona con o sin lenalidomida, la tasa de tromboembolismo venoso fue alta en ambos brazos, pero significativamente mayor con lenalidomida (11.4 *versus* 4.6%) a una mediana de tiempo de seguimiento de 16 meses.

La trombosis en mieloma múltiple sigue siendo un problema continuo a pesar de la tromboprofilaxis. En un metanálisis de ensayos que informaron la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapias inmunomoduladoras, el riesgo a tres meses de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron talidomida solo o en combinación con dexametasona sin tromboprofilaxis fue de 4 y 12%, respectivamente.

Epidemiología en pacientes con linfomas

La incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes con linfoma varía entre 1.5 y 59.5%, esta amplia variabilidad se debe principalmente a los diferentes tipos de estudio (prospectivo o retrospectivo, con pacientes hospitalizados o ambulatorios), los tipos de enfermedad (indolente *vs* agresivo), la etapa de la enfermedad y las diferentes intensidades y cualidades de los protocolos quimioterapéuticos.

Dos estudios evaluaron prospectivamente la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes con linfoma. El primer estudio, realizado en pacientes ambulatorios que estaban iniciando

un nuevo régimen de quimioterapia, encontró una tasa de tromboembolismo venoso de 8.1% en la enfermedad de Hodgkin y de 1.5% en el linfoma no Hodgkin. En el otro estudio prospectivo, realizado en 953 pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado, se informó incidencia de trombosis de 6.6%.¹²⁻²²

Franchini¹³ encontró incidencia global de eventos tromboembólicos de 7.7% en 1038 pacientes con linfoma, con incidencia estadísticamente significativa más alta en linfoma de grado alto que en linfoma de grado bajo.

Un análisis basado en el registro realizado en California, que analizó 16,755 casos de linfoma no Hodgkin, arrojó incidencia acumulativa de TEV aguda de dos años de 4%, que también fue fuerte predictor de disminución de la supervivencia.

Kenke y su grupo²³ también obtuvieron resultados similares en un ensayo clínico prospectivo que analizaba el tromboembolismo en linfomas no Hodgkin de alto grado (LNH). El análisis clínico mostró incidencia de 6.6% de tromboembolismo venoso y 77% de todos los casos ocurrieron antes o durante los primeros tres meses de quimioterapia.¹²⁻²²

En un estudio de la base de datos danesa, la incidencia de tromboembolismo venoso fue de 2.9 y 3.5% a uno y dos años, respectivamente, para todos los diagnósticos de linfoma en la base de datos, con la incidencia más alta en los primeros seis meses desde el diagnóstico. El tromboembolismo venoso en DLBCL y los linfomas indolentes fue de 4.2 y 1.4%, respectivamente. En este estudio, el diagnóstico de linfoma periférico de células T, linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin se asociaron de forma independiente con el riesgo de tromboembolismo venoso, mientras que los linfomas indolentes no. La afectación del linfoma primario de sistema nervioso central y deshidrogenasa láctica elevada

al diagnóstico también se asociaron con mayor riesgo de tromboembolismo venoso. En el linfoma difuso de células grandes B primario de mediastino, la incidencia de tromboembolismo venoso fue de 36%, con más de la mitad en el momento del diagnóstico y otras en desarrollo dentro de las 16 semanas posteriores al diagnóstico. Los pacientes con tromboembolismo venoso en esta cohorte tenían una masa mediastinal grande y eran más propensos a tener síndrome de vena cava superior.²³⁻²⁶

Entre los diferentes tipos de linfomas, la mayor incidencia de tromboembolismo venoso se ha observado en pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, alcanzando incidencia de 59.5% con 7% de mortalidad.

La quimioterapia aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso y de tromboembolismo venoso recurrente seis veces y dos veces, respectivamente, en pacientes con cáncer y se estima que la incidencia anual de tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia es de aproximadamente 10.9%.²³⁻²⁷

Fisiopatología

Los factores de riesgo de tromboembolia venosa son múltiples y se incluyen de forma específica la expresión de diversas proteínas procoagulantes por las células tumorales, sobre todo el factor tisular (FT). El factor tisular juega un papel fundamental en la aparición de trombosis y cáncer. En las células vasculares normales, el factor tisular no se expresa, excepto cuando se inducen citocinas proinflamatorias o lipopolisacáridos bacterianos. Las reacciones dependientes de factor tisular están reguladas negativamente por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que forma un complejo cuaternario con TF/FVIIa y FX para inhibir la generación de trombina.²²⁻²⁸

In vitro, las células cancerosas exhiben superficies altamente procoagulantes caracterizadas

por una expresión prominente de factor tisular capaz de generar trombina. Se ha demostrado que muchos tumores activan la coagulación sanguínea a través de una expresión anormal de altas concentraciones de la molécula procoagulante factor tisular.

Las células cancerosas de tumores sólidos y de las neoplasias hematológicas expresan factor tisular también en el contexto de procesos inflamatorios. Su expresión se ve favorecida por células del microambiente tumoral, como los fibroblastos, los macrófagos y las células endoteliales (**Figura 2**).

Trampas extracelulares de neutrófilos

Los neutrófilos contribuyen a la formación de trombosis microvasculares debido a su capacidad de estabilizar el microtrombo por liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extracellular traps*). Observaciones recientes demostraron que las trampas extracelulares de neutrófilos están implicadas en la promoción de la coagulación y trombosis en pacientes con cáncer, porque promueven la trombosis a través de una variedad de mecanismos que incluyen la activación de la vía de contacto directo de la cascada de coagulación por el ADN extracelular, activación endotelial inducida por histonas, e inhibición de la elastasa de la trombosmodulina en los neutrófilos.²⁸

Micropartículas

Las micropartículas constituyen un grupo heterogéneo de pequeñas vesículas, de entre 100 y 1000 nm de diámetro, procedentes de las plaquetas, leucocitos, células endoteliales o células de músculo liso. Su actividad procoagulante se debe a la expresión de fosfatidilserina y factor tisular en la membrana.

Las células tumorales liberan micropartículas, que también intervienen en el estado procoagu-

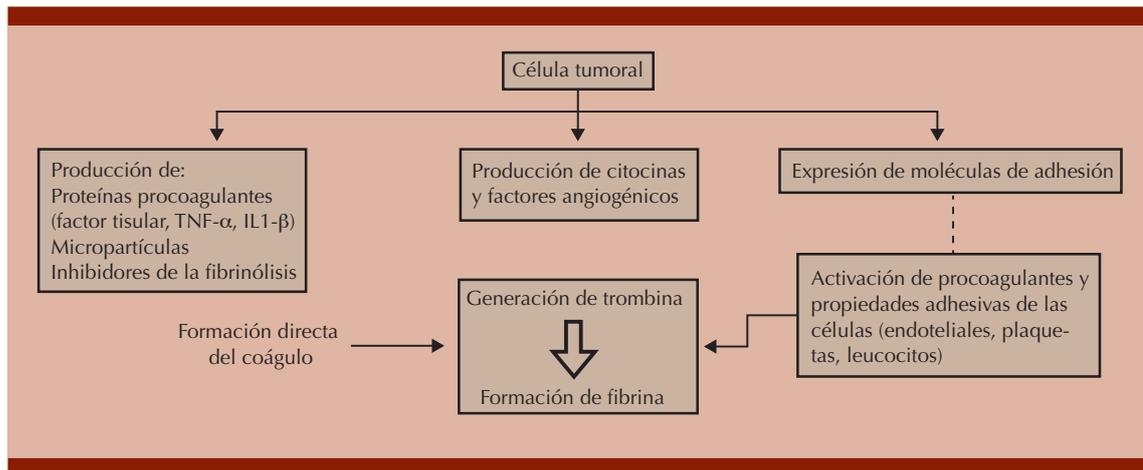


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos en cáncer que condicionan trombosis.

lante del cáncer y contribuyen a la generación de trombina intravascular por exposición de fosfatidilserina y proteínas procoagulantes como el factor tisular; por tanto, explican el incremento de factor tisular en pacientes con cáncer.²²⁻²⁸

P-selectina soluble

Es una molécula de adhesión celular liberada por los gránulos α de las plaquetas activadas y de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. La interacción entre PSGL-1 con la P-selectina juega un papel muy importante en la adhesión celular y favorece la liberación de micropartículas procoagulantes ricas en factor tisular. En el estudio CATS se analizó la P-selectina soluble en 687 pacientes con cáncer de nuevo diagnóstico o en progresión. Valores elevados de P-selectina (> 53.1 ng/mL) se asociaron con riesgo de TEV 2.6 veces superior respecto a los pacientes con valores normales de P-selectina.

Pronóstico

Se han realizado grandes esfuerzos para identificar factores que pueden predecir mayor riesgo de eventos tromboticos en pacientes

con cáncer. Estos factores pueden dividirse en varios grupos: los inherentes al paciente, los dependientes del tipo de cáncer y los asociados con el tratamiento administrado, entre otros. Sin embargo, la mayor parte de los datos obtenidos y los sistemas disponibles se han estudiado en pacientes con neoplasias sólidas, ejemplificando así la complejidad y la heterogeneidad inherente de las neoplasias malignas hematológicas; esto dificulta la determinación de criterios, factores de riesgo e incluso biomarcadores consistentes que podrían predecir la aparición de trombosis en diferentes contextos clínicos.^{23,27}

El modelo desarrollado por Khorana y su grupo incluye cinco variables predictivas (tipo de cáncer, recuento de plaquetas $> 350 \times 10^9/L$, hemoglobina < 10 g/dL o la administración de eritropoyetina, recuento total de leucocitos $> 11 \times 10^9/L$, índice de masa corporal > 35 kg/m²). Es uno de los más utilizados, pero sólo se aplica en pacientes con linfoma entre las neoplasias malignas hematológicas y es de poca utilidad en leucemia aguda. Recientemente, la adición de dos biomarcadores hemostáticos, el dímero D y la selectina P soluble parece haber aumentado la capacidad predictiva de eventos

trombóticos en pacientes con cáncer. La aplicación de esta herramienta está limitada por el hecho de que el ensayo de selectina P no se realiza rutinariamente en centros clínicos y que existe variabilidad significativa de los ensayos de dímero D usados (**Figura 3 y Cuadro 1**).^{12,20,22}

Pronóstico en linfomas

Aunque la puntuación de Khorana incluye linfoma, no está claro si todos los pacientes que se considerarían en alto riesgo por la puntuación de Khorana tienen riesgo lo suficientemente alto como para justificar tromboprofilaxis. La heterogeneidad de los subtipos de linfoma, incluidas las diferencias en la histología del tejido, la carga tumoral y los sitios de afectación, complica el uso de un puntaje simple de evaluación de riesgos.

En un análisis reciente que agrupó los estudios para pacientes con linfoma y tromboembolismo venoso, reportó que 40% de los pacientes que tenían puntuaciones de Khorana de riesgo intermedio o alto, la tasa de eventos de TEV fue sólo de 2.9%. Esto sugiere que la puntuación de Khorana no siempre es válida para los pacientes con linfoma. En este mismo análisis, un diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes se asoció con mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

Recientemente se desarrolló un nuevo modelo de predicción de trombosis en pacientes con linfoma (ThroLy), con una cohorte de validación que clasificó a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto de tromboembolismo venoso muy similar al puntaje de Khorana. En este modelo, los factores asociados de forma independiente con tromboembolismo venoso y utilizados en la puntuación de predicción fueron eventos venosos, arteriales (o ambos) previos, afectación mediastínica del linfoma, índice de masa corporal superior a 30, movilidad reducida, enfermedad extranodal, neutropenia y hemoglobina inferior a 100 g/L. Este modelo tiene valor predictivo positivo de 65.2% en pacientes con



Figura 3. Dr. Khorana. Diseñador de la clasificación de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer.

Cuadro 1. Clasificación de Khorana para pacientes con cáncer en riesgo de trombosis. Recientemente se consideró incluir el factor tisular como factor de riesgo adicional

Características del pacientes	Puntaje
Localización	
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, testículo, vejiga)	1
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $< 1 \text{ g/dL}$ o administración de eritropoyetina	1
Leucocitos prequimioterapia $\geq 11,000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Categorías de riesgo	
Alto	≥ 3
Intermedio	1-2
Bajo	0

riesgo alto de tromboembolismo venoso y tasa de eventos de tromboembolismo venoso de alrededor de 65%. Aunque el índice de masa corporal y la hemoglobina también se incluyen en la puntuación de Khorana, este nuevo modelo de riesgo se centra en predecir el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con linfoma.

Se realizó una evaluación del modelo TroLy para la asociación de tromboembolismo venoso en pacientes con linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin (LH) que recibieron quimioterapia ambulatoria de primera línea en un análisis retrospectivo en 428 pacientes (241 con linfoma difuso de células grandes B y 187 con linfoma de Hodgkin). Durante la quimioterapia inicial, 64 (15%) pacientes padecieron tromboembolismo venoso. Según la puntuación ThroLy, 322 pacientes (75.2%) se consideraron en bajo riesgo, 88 pacientes (20.6%) tenían riesgo intermedio y 18 pacientes (4.2%) tenían alto riesgo de tromboembolismo venoso. La mayoría de los pacientes con linfoma difuso de células grandes B estaban en el grupo de riesgo alto y tuvieron más eventos de tromboembolismo venoso que los pacientes con linfoma de Hodgkin. El tromboembolismo venoso ocurrió en 38.9% (n = 7) de los pacientes en riesgo alto, 29.5% (n = 26) en riesgo intermedio y 9.6% (n = 31) en riesgo bajo. Sin embargo, en el análisis multivariado, ThroLy alto, ThroLy intermedio y linfoma agresivo linfoma difuso de células grandes B se asociaron significativamente con la aparición de tromboembolismo venoso (todos con valores de p estadísticamente significativos); 48% de los eventos de tromboembolismo venoso se produjeron en el grupo de puntuación ThroLy de bajo riesgo. Por lo que se concluye que la puntuación ThroLy no es un modelo preciso para predecir eventos de tromboembolismo venoso en pacientes con mayor riesgo de éste.²⁰⁻²⁷

Experiencia en México

En un estudio clínico desarrollado recientemente en el servicio de Hematología del Hospital Gene-

ral de México se realizó un estudio clínico con 217 pacientes con linfoma de Hodgkin y sólo en cinco pacientes (2.3%) se informó evento de trombosis (tres mujeres y dos hombres). El género no se relacionó con el evento de trombosis (p = 0.40; IC95%), tres pacientes (60%) tenían linfoma difuso de células grandes B, un paciente (20%) linfoma folicular grado II y un paciente (20%) linfoma del manto. No hubo asociación entre el evento de tromboembolismo venoso con el tipo de LNH (p = 0.99; IC95%).

De los 117 pacientes que tuvieron linfoma de Hodgkin en estadio clínico avanzado, cuatro tuvieron tromboembolismo venoso; sin embargo, no se encontró asociación entre éste y el estadio clínico del linfoma (p = 0.22; IC95%). [Datos por publicar]

DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer tienen múltiples factores inherentes a la fisiopatología del tumor que condicionan un estado protrombótico con activación endotelial y plaquetaria, expresión de factor tisular y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos y micropartículas. Con base en lo anterior es muy posible la existencia de trombosis en pacientes con algunas formas de cáncer y cuya incidencia varía del estadio clínico y comorbilidades. Los datos epidemiológicos en pacientes con neoplasias hematológicas son variables y existía la creencia de que el paciente hematológico, por cursar con trombocitopenia o coagulopatía, estaba protegido contra la trombosis; sin embargo, este mito se ha derrumbado y actualmente con toda la evidencia está bien establecida la alta incidencia de trombosis en pacientes con linfomas, mielomas e incluso leucemias.

Mahajan y colaboradores,²⁹ en su estudio *Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality*, compararon la incidencia y los factores de riesgo de tromboembolismo venoso

en pacientes con linfomas de alto grado, grado intermedio y bajo grado y determinaron si la aparición de tromboembolismo venoso agudo se asocia con menor supervivencia en pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin en California. Informaron una tasa de tromboembolismo venoso de 4.7 eventos/100 pacientes-año en el primer año de seguimiento vs una tasa de 0.7 eventos/100 pacientes-año en el segundo año de seguimiento. El tromboembolismo venoso fue significativamente mayor en pacientes con grado intermedio y alto grado. El predictor más fuerte de tromboembolismo venoso fue mayor número de enfermedades crónicas (más de tres enfermedades) porque tenían cuatro veces más probabilidad de padecer tromboembolismo venoso. Entre los pacientes con linfoma de bajo grado los estadios avanzados y mayor número de comorbilidades fueron los predictores más fuertes. En pacientes con linfoma de alto grado la edad fue el único predictor significativo de tromboembolismo venoso agudo. En nuestro estudio se observó que 40% de los pacientes que padecieron trombosis tenían al menos una enfermedad crónica previa, la diabetes mellitus tipo 2 fue la más común. El único paciente de nuestro estudio con linfoma de bajo grado que tuvo trombosis tenía estadio clínico avanzado; sin embargo, no tenía antecedente de enfermedad crónica previa. Tres de los cuatro pacientes con trombosis y linfoma agresivo tenían más de 60 años. En los expedientes revisados en nuestro estudio, los cinco pacientes que padecieron tromboembolismo venoso seguían vivos.

En el estudio de incidencia de trombosis realizado en el Hospital General de México encontramos baja incidencia debido a que sistemáticamente todos los pacientes son catalogados con el índice de Khorana y reciben terapia antitrombótica profiláctica.

REFERENCIAS

1. Trousseau ACJ, Bazire PV. Lectures on clinical medicine: delivered at the hotel-Dieu. Paris: New Sydenham Society; 1872.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712-23.
3. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, Investigators R. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131(1):24-30.
4. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1471-5.
5. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1404-13.
6. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715-22.
7. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001275.
8. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):529-35.
9. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119(3):648-55.
10. Gade IL, Braekkan S, Naess IA, Hansen JB, Rosendaal F, Cannegieter S, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in hematological cancers: the Scandinavian thrombosis and Cancer (STAC) cohort. *Thromb Res* 2017;158:157-60.
11. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4848-57.
12. Khorana A, McCrae K. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res* 2014;133:S35-8.
13. Franchini M. Thromboembolic risk in hematological malignancies. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(8):1139-47.
14. Ko R, Thornburg C. Venous thromboembolism children with cancer and blood disorders. *Front Pediatr* 2017;12:5-12.
15. Cesarman-Maus G, Braggio E, Lome-Maldonado C, Morales-Leyte A, Fonseca R. Absence of tissue factor is characteristic of lymphoid malignancies of both T- and B-cell origin. *Thromb Res* 2014;133(4):606-9.
16. Wun T, White R. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *Thromb Res* 2010;125:96-102.
17. Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129(3):360-6.
18. Cohen A, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martínez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost* 2017;117(1):57-65.

19. Rupa-Matysek J, Brzezniakiewicz-Janus K, Gil L, Krasinski Z, Komarnicki M. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med* 2018;7(7):2868-2875.
20. Khorana A, Kuderer N, Culakova E, Lyman G, Francis C. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-4907.
21. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E, Varon D, Siegal T. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer* 2003;98(6):1239-42.
22. Khorana A, Francis C. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res* 2018;164:S70-S76.
23. Kenke N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev* (2018) In press doi:10.1016/j.blre.2018.06.002
24. Schmaier A, Ambesh P, Campial U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:89
25. Wun T, White R. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma and multiple myeloma. *Thromb Res* 2010;125:96-102.
26. Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129(3):360-6.
27. Guzmán P, Vargas A. Thrombosis in leukemia: Incidence, Causes and Practical Management. *Curr Oncol Rep* 2015;17(4):444-52.
28. Schmaier AA, Ambesh P, Umberto Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:89.
29. Mahajan A, Wun T, Chew H, White R. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res* 2014;133:S23-8.