



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

TESIS DE POSGRADO

**FACTORES PREDISONENTES PARA TROMBOSIS EN
PACIENTES CON TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA
CARLOS JIMÉNEZ ORNELAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
Dr. Fernando Gabilondo Navarro

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina
Ciudad de México 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACTORES PREDISPONENTES PARA TROMBOSIS EN PACIENTES CON TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Guillermo Feria Bernal
Jefe del Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Fernando Gabilondo Navarro
Profesor Titular del Curso de Posgrado de la Especialidad de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina
Médico Adscrito del Departamento de Urología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

• Portada.....	1
• Firmas.....	2
• Antecedentes y marco teórico.....	4
• Definición del problema.....	6
• Justificación.....	6
• Objetivo.....	6
• Metodología.....	7
• Resultados.....	8
• Discusión.....	10
• Conclusiones.....	13
• Anexo (tablas).....	14
• Bibliografía	19

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

En México, la incidencia de cáncer testicular es de 3.7% de todos los tumores malignos, con una prevalencia estimada a 5 años de 5060 casos, con una mortalidad esperada de solo el 1.1%.¹ De estos casos en México, se espera que exista afección ganglionar en un 24.5% y metástasis a distancia en un 10.3%.²

La excelente tasa de remisión de la enfermedad y supervivencia se ha llegado por el avance del tratamiento basado en cisplatino en los últimos 50 años, aún en pacientes con enfermedad avanzada.⁶ Ya que los resultados del tratamiento son favorables hasta en etapas avanzadas, es importante reducir la morbilidad relacionada al tratamiento a largo y corto plazo.

El espectro de comorbilidades asociada a terapia con cisplatino como el daño renal y a nervios periféricos, además de daño pulmonar por bleomicina ha sido bien documentado en múltiples artículos. También ha sido descrito la quimioterapia como factor de riesgo para desarrollo de tumores secundarios. Sin embargo, los eventos tromboembólicos no se reportan de manera rutinaria posterior a terapia sistémica.

En pacientes con cáncer el riesgo de eventos tromboembólicos (ETE) aumenta unas 4 veces comparada con la población general³. La incidencia en población general es de 117 por 100,000, mientras que en pacientes en tratamiento con quimioterapia es 6.5-7 mayor (1 en 200).^{4,14} Los pacientes con Tumores de Células Germinales (TCG) tienen riesgo elevado de eventos tromboembólicos, ya sea por factores de la enfermedad (estirpe, estadio, carga tumoral, comorbilidades) o secundario tratamiento sistémico. Estudios retrospectivos han mostrado prevalencia de eventos tromboembólicos de hasta 16.6% en pacientes tratados con cisplatino comparado con 7.3% tratados con otro tipo de quimioterapia.⁴ Los ETE relacionados a cisplatino ocurren entre la primera dosis y hasta 4 semanas después de la última dosis.⁵ Muchas veces este riesgo es infra estimado en los pacientes con TCG por el equipo multidisciplinario y solo recibe tratamiento para trombosis hasta el diagnóstico, causando morbilidad importante.

Literatura ha propuesto puntajes como el “Khorana Score” (usado en otros tumores para determinar el riesgo tromboembólico), diámetro >5cm en adenopatía retroperitoneal, estadio clínico elevado, niveles de LDH entre otros para valorar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con tumores de células germinales.^{3,5,6,10}

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente existe literatura reportando múltiples complicaciones asociada al tratamiento de los Tumores de Células Germinales (TCG). Sin embargo, poco se ha descrito sobre la importancia de los eventos tromboembólicas en pacientes con tumores de células germinales, ya sea a su diagnóstico o posterior al tratamiento sistémico.

JUSTIFICACIÓN

Los eventos tromboembólicos causan una importante morbilidad en pacientes con tumores de células germinales, ya sea a su diagnóstico o secundario a tratamiento sistémico con platinos. Investigar e identificar factores de riesgo asociados a eventos tromboembólicos en estos pacientes puede ayudar a dar tratamiento profiláctico anticonagulante durante el tratamiento sistémico. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es un centro de tercer nivel donde se atiende un alto número de pacientes con tumores de células germinales en etapas avanzadas que requieren quimioterapia, por lo que la identificación de factores podría contribuir a un manejo más adecuado de la toxicidad secundaria al tratamiento.

OBJETIVO

Determinar la incidencia y los factores predisponentes de eventos tromboembólicos en pacientes con Tumores de Células Germinales al diagnóstico y posterior a tratamiento con quimioterapia.

Determinar que pacientes estarían en riesgo y poder así dar un tratamiento profiláctico anticoagulante durante el tratamiento.

METODOLOGÍA

Se analizaron 276 pacientes con Tumores de Células Germinales (TCG) en la base de datos de 1985 a 2017 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

De los 276 pacientes, 224 recibieron QT con platinos de primera línea. En todos los pacientes se analizaron variables como el índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, antecedente tabaquismo, características patológicas del tumor (estipre seminomatosa o no seminomatosa, presencia de invasión linfovascular, neoplasia intratubular, invasión al cordón, microlitiasis en ultrasonido de testículo y marcadores), tamaño de masa retroperitoneal, número de metástasis, estadio clínico, grupo de riesgo pronóstico, número de ciclos de quimioterapia basada en platinos y puntaje de Khorana (basado en hemoglobina, leucocitos y plaquetas pre-quimioterapia, IMC y riesgo tromboembólico dependiente de cada tumor específico). Se analizaron dos resultados principales: eventos tromboembólicos (ETE) al diagnóstico y posterior a primera línea de quimioterapia.

Análisis de datos y estadística.

Se obtuvo la información de las notas del expediente físico y del sistema electrónico Echos. Se revisaron imágenes diagnósticas y de seguimiento, además reportes de cada uno de los pacientes. Para el análisis estadístico se usó el programa SPS para iOS versión 1.0.

RESULTADOS:

Se analizaron 276 pacientes con Tumores de Células Germinales (TCG) de 1985 a 2017. En los pacientes que no recibieron QT por estadio clínico temprano (<IIA) no se reportaron eventos tromboembólicos al diagnóstico.

Se incluyeron a 224 que recibieron QT, de los cuales 23 (10%) pacientes presentaron ETE al diagnóstico. La edad promedio fue 28 años. De los 23 pacientes 63% presentó estirpe TGS y más 90% se presentaron en un estadio mayor a IIB (*tabla 1*). Los factores de riesgo más importante fueron: adenopatías >5cm ($p<0.001$), mayor número de sitios de metástasis $p<0.059$ (77% con 1-3 sitios de metástasis), estadio clínico mayor ($p<0.003$) y peor grupo de riesgo pronóstico ($p<0.002$). En menor medida al antecedente de tabaquismo $p0.053$ (44% vs 65%) y la presencia de microlitiasis ($p0.066$). No se encontró relación significativa en características del tumor: invasión linfovascular ($p0.16$), invasión a cordón espermático ($p0.34$) y neoplasia intratesticular ($p0.28$). Tampoco se encontró relación con el puntaje de Khorana ($p0.285$) (*Tabla 3*). En el análisis univariado, al diagnóstico se encontró que la adenopatía >5cm (OR 17.5 IC 2.26-135.74, $p<0.001$), estadio clínico (OR 1.3 IC 1.14-1.66, $p0.001$) y el peor riesgo pronóstico (OR 2.06 IC 1.27-3.34, $p0.003$) fueron los factores más importantes (*tabla 4*). Sin embargo, en el análisis multivariado solo se encontró el estadio clínico (OR 1.5 IC 1.06-2.12, $p0.02$) y la estirpe seminomatosa (OR 11.1 IC 2.77-45.192, $p0.001$) (*tabla 6*).

De los eventos tromboembólicos 57.1% fueron un hallazgo incidental durante el diagnóstico y estadiaje de los pacientes. El sitio más común de ETE fue trombosis venosa profunda (TVP) en miembro pélvico en un 45.8%, seguido por tromboembolia pulmonar (TEP) 12.7%. No hubo eventos tromboembólicos arteriales (IAM, EVC). Solo un paciente recibió vigilancia, el resto fue tratado con diferentes líneas de tratamiento. No se presentó ninguna fatalidad relacionada a tromboembolia (*tabla 2*).

De los 224 pacientes que recibieron quimioterapia, 24 pacientes (10.7%) presentaron algún evento ETE postQT. A diferencia de los pacientes con ETE al

diagnóstico, el 71.4% fue estirpe TGNS y 85% se presentaron con un estadio mayor IIB (*tabla 1*). Los ETE postQT se asociaron al uso de QT basada en cisplatino ($p<0.01$), a estadio clínico avanzado ($p0.003$), peor grupo de riesgo pronóstico ($p0.002$) y mayor número de sitios de metástasis, ($p0.001$). No fue significativo en relación con la adenopatía $>5\text{cm}$ ($p0.61$), presencia de tumor residual ($p0.033$), ILV ($p0.03$) o presencia de ETE al diagnóstico ($p0.028$). Solo 3 pacientes con antecedente de ETE al diagnóstico presentaron progresión o nuevo episodio de trombosis durante el tratamiento sistémico. No se encontró relación con el puntaje Khorana ($p<0.3$), tabaquismo ($p0.493$), microlitiasis ($p0.39$), estirpe ($p0.265$), neoplasia intratesticular ($p0.319$) e invasión al cordón ($p0.4$) (*tabla 5*). En el análisis univariado el estadio clínico (OR 1.29 IC 1.16-1.68, $p<0.001$), el riesgo pronóstico (OR 2.04 IC1.27-3.3, $p0.003$) y los ciclos de QT (OR1.69 IC 1.23-2.31, $p0.001$) fueron los factores más significativos. En el análisis multivariado no se encontraron factores significativos estadísticamente.

En el grupo de ETE postQT, 69.6% fueron sintomáticos. El sitio más común fue TVP en miembro pélvico en un 44%, seguido por TEP y trombosis de yugular en 12.5% cada uno. En el estudio no se incluyó el análisis de presencia de catéter venoso central (CVC) De igual manera, como el grupo de ETE al diagnóstico, no se presentaron eventos arteriales. 66% casos ETE postQT se presentaron en los primeros 6 meses, solo 2 casos se presentaron posterior a 24 meses (*tabla 2*). Los casos fueron tratados en este grupo con diferentes líneas de tratamiento. No se presentó ninguna fatalidad relacionada a tromboembolia posterior a quimioterapia.

DISCUSIÓN:

Los pacientes con cáncer tienen 6 veces más riesgo de tener un evento tromboembólico y éstos son la segunda causa de muerte en estos pacientes (ETE aumenta mortalidad 2.2 veces).¹⁸ El riesgo de trombosis es aún mayor en pacientes recibiendo QT sistémica y aquellos hospitalizados. Los tumores más asociados con trombosis son: tumores cerebrales (47%), pancreáticos (19.2%), estómago (15.8%) y pulmón (13%), además pacientes con linfoma y mieloma múltiple.^{5,15,18} En nuestra serie y otras mostradas en la tabla 7 se puede ver que la prevalencia de trombosis al diagnóstico puede ser de 6-17%, casi tan alta como en el cáncer de páncreas.

Puntajes validados como el “Khorana Score” se han utilizado para la prevención y profilaxis de pacientes en riesgo de trombosis (puntaje >3) que se someterán a quimioterapia. (*Tabla 8*). En nuestro estudio no se correlaciono el puntaje de Khorana para identificar pacientes con riesgo alto de trombosis (solo 6 pacientes de cada grupo con puntaje >3). Sin embargo, este ha sido validado ya en varios estudios para otros tipos de cáncer (estómago, páncreas).¹⁸ Previamente en un estudio de 39 pacientes con TCG se había validado el puntaje para identificar los pacientes el riesgo, sin embargo, no se encontró relación significativa en nuestra serie.¹⁶ En el estudio de *Heidegger y cols* al igual que nuestro estudio, muy pocos pacientes que presentaron ETE estaban clasificados de alto riesgo por el puntaje de Khorana.²⁰ Además otros factores de riesgo como adenopatías >5cm y estadio elevado predijeron mejor los pacientes en riesgo que el puntaje de Khorana.^{3,8}

Además del riesgo por el tipo de cáncer, la terapia sistémica aumenta el desarrollo de trombosis de 2-6 veces. Los agentes más relacionados son los platinos (8-18%), asparaginasa (4-14%), fluoracilo (15-17%) y anticuerpos monoclonales (bevacizumab 11%).²⁵ El tratamiento en Tumores germinales está basado en platinos que aumentan el riesgo al presentar daño endotelial, elevación de niveles de factor de Von Willebrand (procoagulante), disminuir síntesis de anticoagulantes, activación y agregación plaquetaria, además de inflamación vascular.⁴ Estos mecanismos llevan a un riesgo de eventos tanto arteriales

(incidencia de eventos cardiovasculares durante Quimioterapia con cisplatinos de 0.24%) como venosos.^{14, 21}

La incidencia de ETE en todos los pacientes con cáncer que reciben cisplatino se reporta 1.6-3.3%, mientras que la incidencia en TCG posterior a quimioterapia se ha reportado hasta 19%.¹⁹

En nuestro estudio adenopatía mayor a 5cm no se asoció a ETE posterior a quimioterapia, solo se encontró relación a los ETE al diagnóstico.^{3,8} Además se encontraron como factores de riesgo de ETE al diagnóstico: el estadio más elevado, un grupo de riesgo IGCCCG más elevado y la estirpe seminomatosa. *Honecker y colaboradores* también describieron la estirpe seminomatosa, los niveles de DHL, masa retroperitoneal importante y riesgo intermedio/malo como factores de riesgo. En este estudio la mayoría de ETE fue al diagnóstico, mostrando que los ETE posquimioterapia estaban relacionados a uso de catéter central y mayor ciclos de quimioterapia.²³

En nuestra serie los ETE posquimioterapia se relacionaron a mayor estadio clínico (>IIB), riesgo intermedio/malo, el uso de quimioterapia con cisplatino y a mayor número de ciclos de quimioterapia. En estudios recientes solo se había encontrado estadio >IIB como factor significativo, que se vio igual en nuestra serie.^{3,19,20} Otro factor descrito es la elevación de los niveles de DHL como predictor de trombosis. La DHL representa un marcador relacionado al tamaño tumoral de la enfermedad, lo que podría ser un reflejo de una enfermedad voluminosa (estadio clínico >IIB).^{9,12,23} En nuestro estudio no se vio relación con este marcador tumoral. Otros factores descritos son las metástasis hepáticas y el uso de dexametasona y antieméticos durante QT.¹⁵

Usualmente el riesgo de ETE posterior a quimioterapia se ha descrito en los primeros 12 meses. En nuestra serie más del 50% de ETE se presentaron en los primeros 6 meses y solo 2 pacientes después del año. (*Tabla 2*) El riesgo descrito en otras series es durante las 6 semanas posteriores a los ciclos de QT.^{8,9}

A pesar de que la incidencia no es despreciable, la mortalidad de los ETE es baja (3/77, 1/179 y 1/200 pacientes)^{9,12,15}. En nuestra serie no se presentó ninguna mortalidad asociada a eventos tromboembólicos, por lo que se sigue solo tratando de manera dirigida los pacientes hasta tener el diagnóstico de ETE.

A pesar de que la incidencia puede llegar hasta el 10%, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) solo recomiendan el uso rutinario de trombopprofilaxis en pacientes con cáncer de alto riesgo (mieloma múltiple, hospitalización prolongada, ciclos de quimioterapia prolongados, cirugía mayor o puntaje de Khorana elevado).^{13,14,16,17} No se hace recomendación para pacientes con TCG en tratamiento con quimioterapia. El tratamiento profiláctico ha sido implementado de manera individual en diferentes hospitales.

Gizzi y colaboradores reportan que desde 2005 se implementó trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes en riesgo elevado de ETE, lo que mostró una disminución de la mitad en la incidencia de trombosis.¹² *Solari y colaboradores* les implementaron a todos los pacientes que recibieron QT, lo dividieron en tratamiento durante QT (21 días) o de manera extendida. No observaron reducción en la tasa de ETE.²² *Nestler y colaboradores* muestran como primera elección en profilaxis para pacientes con TCG en tratamiento con QT heparina de bajo peso molecular ya que los efectos de trombocitopenia no se presentan y el beneficio es significativo. La mayoría administrada por catéter venoso central (59%) observando una disminución en ETE.²⁴

Como limitaciones de este estudio es el carácter retrospectivo de éste, además de que no se usaron escalas para trombosis como Improve, Caprini y PADUA para ver si correlaciona con el riesgo visto por nuestros factores de riesgo.

CONCLUSIONES:

En la actualidad con la sobrevida a corto y largo plazo favorable que tienen los pacientes con tumores de células germinales, uno de nuestros objetivos debe de ser disminuir la toxicidad a largo y corto a plazo asociado al tratamiento de estos pacientes, incluyendo el riesgo de eventos tromboembólicos.

Los factores más importantes para trombosis en nuestra serie son adenopatías retroperitoneales >5cm, número de metástasis, EC avanzado (>IIB), riesgo intermedio y malo pronóstico. En pacientes tratados con quimioterapia, también se observó EC avanzado y peor riesgo pronóstico, además del uso de QT basada en platinos y la dosis fueron los más importantes. Podríamos considerar en estos pacientes como de alto riesgo y usar anticoagulación profiláctica desde el inicio de la QT hasta 4 semanas después de última dosis.

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio Latinoamericano con un número importante de pacientes que correlaciona con factores de riesgo previamente descritos en literatura internacional. Los datos obtenidos nos acercan más para llegar a un consenso para el manejo preventivo de trombosis en estos pacientes.

ANEXOS (TABLAS)

Tabla 1. Distribución por estirpe y estadiaje				
		Total / %	ETE Diagnóstico	ETE posQT
Estirpe	TGS		63.2%	28.6%
	TGNS		36.8%	71.4%
EC	EC IA	58 23.0%	0 0.0%	0 0.0%
	EC IB	39 15.5%	1 4.3%	1 4.2%
	EC IS	2 0.8%	0 0.0%	0 0.0%
	EC IIA	15 6.0%	0 0.0%	0 0.0%
	EC IIB	27 10.7%	1 4.3%	2 8.3%
	EC IIC	20 7.9%	6 26.1%	5 20.8%
	EC IIIA	18 7.1%	2 8.7%	1 4.2%
	EC IIIB	15 6.0%	4 17.4%	5 20.8%
	EC IIIC	58 23.0%	9 39.1%	10 41.7%
Riesgo IGCCCG	Bueno	188 68.1%	8 34.8%	7 29.2%
	Intermedio	40 14.4%	5 21.7%	8 33.3%
	Malo	48 17.3%	10 43.5%	9 37.5%

Tabla 2. Sitios de trombosis y temporalidad			
		Diagnóstico	PostQT
Sintomático		42.9%	69.1%
Sitio tromboembolia	TVP MI	45.8%	44%
	TEP	12.7%	12.5%
	TVP MS	9.6%	12.5%
	Otros	31.9%	31%
Temporalidad	<30 días	-	25.1%
	1-3 meses	-	52.2%
	3-6 meses	-	13%
	6-12 meses	-	4.3%
	12-24 meses	-	0%
	>24 meses	-	4.3%
<i>TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar; MI: miembros inferiores; MS: miembros superiores</i>			

Tabla 3. Características generales						
	ETE al diagnóstico n=23		p	ETE posquimioterapia n=24		p
Edad	29 (29-39)			32 (26-43)		
IMC	25			24		
Tabaquismo	15/23	65%	p 0.053	9/24	37%	p 0.493
Microlitiasis	11/23	47%	p 0.662	8/24	40%	p 0.390
Estirpe	TGS TGNS	63% 37%	<i>p 0.03</i>	TGS TGNS	28% 72%	p 0.231
ILV	19/23	83%	p 0.163	9/24	83%	p 0.033
Invasión a cordón	0/24	0	p 0.341	2/24	9.2%	p 0.414
NIT	2/23	10%	p 0.282	8/24	33.3%	p 0.319
Adenopatía >5cm	18/23	78%	<i>p 0.001</i>	10/24	41%	p 0.611
Número metástasis	1 2 3 4 5	8.7% 39% 30% 17% 3%	<i>P 0.059</i>	1 2 3 4 5	56% 26% 8.7% 4.3% 3%	<i>P 0.001</i>
Estadio clínico	1A IB IS IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC	0 4.3% 0 0 4.3% 26% 8.7% 17.4% 39.1%	<i>p 0.003</i>	1A IB IS IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC	0 4.2% 0 0 8.3% 20.8% 4.2% 20.8% 41.7%	<i>p 0.003</i>
Riesgo IGCCGC	Bueno Intermedio Malo	34.8% 21.7% 43.5%	<i>p 0.009</i>	Bueno Intermedio Malo	39.2% 33.3% 37.5%	<i>p 0.002</i>
Puntaje Khorana	Bueno Intermedio Malo	0 73.9% 26%	p 0.593	Bueno Intermedio Malo	0 86.4% 23.5%	p 0.271
Antecedente ETE				3/24	9%	p 0.028
QT con platino	-			23/24	95%	<i>p 0.014</i>
Número de ciclos	-			1 2 3 4	0 8.4% 20.8% 62.5%	<i>p 0.031</i>
Tumor residual retroperitoneal	-			17/24	81%	<i>p 0.033</i>
Metástasis residuales	-			11/24	44.4%	p 0.831

ETE: evento tromboembólico; IMC: índice de masa corporal; ILV: invasión linfovascular; NIT: neoplasia intratesticular; QT: quimioterapia

Tabla 4. Variables significativas ETE al diagnóstico. Análisis univariado		
Variable	OR (IC 95%)	P
Adenopatía >5cm	17.5 (2.26-135.74)	<0.001
Estirpe	2.7 (0.95-7.7)	0.066
Estadio clínico	1.3 (1.14-1.66)	0.001
Riesgo IGCCCG	2.06 (1.272-3.346)	0.003

Tabla 5. Variables significativas ETE postQT. Análisis univariado		
Variable	OR (IC 95%)	P
No. Metástasis	1.39 (1.04-1.87)	0.27
Estadio clínico	1.29 (1.16-1.68)	<0.001
Riesgo IGCCCG	2.04 (1.27-3.3)	0.003
Quimioterapia	12.41 (0.74-207)	0.08
Ciclos QT	1.69 (1.23-2.31)	0.001
Tumor residual postQT	3.26 (1.015-8.221)	0.035

Tabla 6. Análisis multivariado ETE al diagnóstico		
Variable	OR (IC 95%)	P
Tabaquismo (positivo)	2.853 (0.911-8.937)	0.072
Número de Metástasis	0.799 (0.445-1.433)	0.451
Estirpe (Seminomatoso)	11.197 (2.774-45.194)	0.001
Estadio Clínico	1.504 (1.066-2.121)	0.020
Riesgo IGCCCG	2.155 (0.754-6.158)	0.152

	N	% ETE al diagnóstico	% ETE pos-quimioterapia
Bezan y Cols.	349	-	5%
Gizzi y cols.	279		14%
Paffenholz y cols	255		19%
Srikanthan y Cols.	254	8%	8%
INCMNSZ	224	10%	10%
	193	9%	2%
Nir y Cols	179	-	8.40%
Heidegger y cols	153		17%
Tran y Cols.	115	6%	9%
Busch y Cols.	102	-	8%
Solari y Cols	93		23.7%
Zahir y Cols	13	-	9%

Características del paciente	Puntos
Sitio de cáncer	
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario excluyendo próstata)	1
Plaquetas >350,000 por mm ³	1
Leucocitos >11,000 por mm ³	1
Hemoglobina <10g/dl	1
IMC >35kg/m ²	1

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (2019).: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Sedano, J., Mayorga E., Garza-Sainz G. y Cornejo V. (2016). Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Revista Mexicana de Urología*. 76(3): 131-140
3. Bezan, A., Posch, F. y Ploner, F. (2017). Risk stratification for venous thromboembolism in patients with testicular germ cell tumors. *PLoS ONE* 12(4): e0176283
4. Nauman, M., Sahikh Q. y Shabbir, Munira. (2017). Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients with Cisplatin based Chemotherapy -a cohort study-. *BMC Cancer*. 17:57.
5. Moore RA, Adel N, Riedel E et al (2011) High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 29:3466–3473.
6. Shlebak AA, Smith DB (1997) Incidence of objectively diagnosed thromboembolic disease in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and/or hormonal therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 39:462–466.
7. Kyriazi V, Theodoulou E (2013) Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med* 137:1286–1295.
8. Srikanthan, A., Tran, B., y Beausoleil M. (2016) Large Retroperitoneal Lymphadenopathy as a Predictor of Venous Thromboembolism in Patients With Disseminated Germ Cell Tumors Treated with Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 33(6). 582-586
9. Piketty A-C, Fléchon A, Laplanche A et al (2005) The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. *Br J Cancer* 93:909–914
10. Msaouel, P., Bilen. M., Zhang, Miao y Campbell, M. (2017). Recent developments in the management of germ cell tumors. *Current Opinion* 29(3): 172-178
11. Fosså SD, Aass N, Harvei S, Tretli S (2004) Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer* 90:607–612
12. Gizzi, M., Oberica, L., Massard, C. y Poterie, A. (2016). Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumors.
13. Lyman, Gary H., et al. “Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014”. 20.2 (2015) 654-656.
14. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group (2011) Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 22:vi85–vi92.
15. Weijl, Nir I., et al. “Thromboembolic Events During Chemotherapy for Germ Cell Cancer: A Cohort Study and Review of the Literature”. 18.10 (2000) 2169-2178

16. Khorana, A., et al. "Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis". *Blood* 111: 4902-4907, 2008
17. Khorana AA (2010) Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 125:490–493.
18. Donnellan E, Khorana AA (2017) Cancer and venous thromboembolic disease: a review. *Oncologist* 22:199–207.
19. Paffenholz, P., Grein, K., Heidegger I. y Nestler T. (2018). Predictors of thrombosis in testicular cancer during platinum-based chemotherapy. *World Of Journal Urology*. 1-10
20. Heidegger I, Porres D, Veek N et al (2017) Predictive factors for developing venous thrombosis during cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer. *Urol Int* 99:104–109
21. Dieckmann K-P, Gerl A, Witt J et al (2010) Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 21:1607–1611.
22. Solari L, Krönig M, Ihorst G et al (2016) High rates of thromboembolic events in patients with germ cell cancer undergoing cisplatin-based polychemotherapy. *Urol Int* 96:399–405.
23. Honecker F, Koychev D, Luhmann AD et al (2013) Venous thromboembolic events in germ cell cancer patients undergoing platinum-based chemotherapy. *Onkologie* 36:7–7
24. Nestler T, Huber J, Laury AM et al (2018) Thromboprophylaxis and the route of administration of chemotherapy in testicular cancer patients in German-speaking countries. *World J Urol*
25. Kyriazi V, Theodoulou E (2013) Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med* 137:1286–1295.