

Universidad Cardenal Herrera-CEU

Departamento de Medicina



**Complicaciones Durante el
Tratamiento Anticoagulante y tras su
Interrupción, en Pacientes con Cáncer
y Tromboembolismo Pulmonar
Incidental**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

M^a Luisa Peris Sifre

Dirigida por:

Manuel Monreal Bosch

VALENCIA

2017

**COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y
TRAS SU INTERRUPCIÓN, EN PACIENTES CON CÁNCER Y
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR INCIDENTAL**

PRESENTADA POR:

Marisa Peris Sifre, Licenciada en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Medicina Interna, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Profesor Asociado Universidad CEU Cardenal Herrera, Castellón de la Plana.

DIRIGIDA POR:

Dr. Manuel Monreal Bosch, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Profesor titular de la Universidad Autónoma de Barcelona.

PONENTE CEU Cardenal Herrera:

Dr. Juan Francisco Lisón Párraga, Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor agregado de la Universidad CEU Cardenal Herrera, Castellón de la Plana.

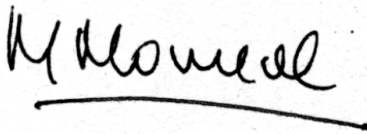
INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL

El **Dr. D. Manuel Monreal Bosch**, Doctor en Medicina y Cirugía y Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona. Profesor titular de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICA: Que D^a Marisa Peris Sifre, licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Medicina Interna, ha realizado bajo mi dirección el trabajo "**COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y TRAS SU INTERRUPCIÓN, EN PACIENTES CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR INCIDENTAL**", para su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Especialidades Médicas de la Universidad CEU Cardenal Herrera, Castellón de la Plana.

Considero que el estudio cumple las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente, para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado como DIRECTOR de esta Tesis Doctoral.



Fdo.: Dr. Manuel Monreal Bosch

DNI: 40267954 Z

“Si ser médico es entregar la vida a la misión elegida.
Si ser médico es no cansarse nunca de estudiar y
tener todos los días la humildad de aprender la nueva lección de cada día.
Si ser médico es hacer de la ambición nobleza; del interés generosidad;
del tiempo destiempo; y de la ciencia servicio al hombre que es hijo de Dios.
Si ser médico es amor, infinito amor, a nuestro semejante...
Entonces ser médico es la divina ilusión de que el dolor, sea goce;
la enfermedad, salud; y la muerte vida.”

Gregorio Marañón

Dos mujeres han sido fiel sustento de mi vida.

La primera, mi madre. Ella siempre me cuida,
me mimó, me instruye y me protege.

Con su amor ha conseguido que yo siga mi rumbo,
forme mi familia y escriba este proyecto.

Aunque se fue sin quererlo, joven y radiante,
con cáncer y seguramente trombosis,
sigue en mí cada día desde el amanecer hasta el anochecer,
cuidando de mí y los míos mientras dormimos,
con amor maternal, su protección infinita.

La segunda, la encontré sin buscarla.

En ella vi la luz cuando solo había oscuridad,
encontré un abrazo en la sombra,
una sonrisa en la tristeza,
un guía con voz real,
una abuela para mis niños,
mi segunda madre.

Manuel, Manu y Carmen, quiero agradeceros el tiempo que os he robado y que vosotros me habéis prestado con amor y sin reparo para hacer este proyecto posible en momentos difíciles. Por ello os lo entrego con todo mi corazón. Es tan vuestro como mío. No hubiera tenido fin sin vuestro aliento y perseverancia, sin vuestra paciencia y dogma, sin vuestro empuje...

A ti Manuel, mi amor,
que eres mi refugio y mi verdad,
a ti que eres la luz que me guía,
la voz que me calma,
a ti que eres mi amor,
mi alegría y la verdad de mi vida.
Me has ofrecido todo lo que eres,
luz, calma, refugio, guía, amor,
solo decirte que tú eres mi verdad.

Vosotros, Manu y Carmen, mis pequeños,
sois el mejor regalo de la vida,
sois nuestra esencia y pureza.
Con vuestra serenidad habéis conseguido mi equilibrio,
me decíais "hay que acabar los partidos que se empiezan,
no te detengas, sigue, juega, no tires la bola".
Con vuestra graciosa inocencia e ímpetu juvenil,
me habéis hecho bailar bajo la tormenta,
ahora las hojas están escritas y el partido acabado,
vosotros sois el reflejo del papi, gracias.

Y yo digo,

Todos estos momentos no se perderán,
quedarán en nuestros corazones como el agua en el mar;
qué frío deben ser los inviernos si uno no guarda recuerdos cálidos.
Este año hemos recabado recuerdos cálidos para muchos inviernos,
hemos descubierto nuestra verdad, nuestra luz, la fortaleza y la unión en familia por un
objetivo, hemos descubierto la fuerza y el honor.

Os quiero y confío en vosotros

AGRADECIMIENTOS

Tengo el placer y la responsabilidad de expresar mi más grato agradecimiento a todas las personas que han apoyado y colaborado en este trabajo.

Principalmente al Dr. Manuel Monreal Bosch, quién me integró como colaboradora del Grupo RIETE, me permitió conocer este grupo de expertos altruistas, fanáticos de la enfermedad tromboembólica y aceptó dirigir mi trabajo de tesis sin apenas conocerme. Agradezco su confianza, su apoyo incondicional, sus sabios consejos, su entusiasmo y el contagio de éste a los demás; hace fácil lo difícil y sencillo lo complejo. Consigue con su sencillez y sabiduría ilusionarnos a todos con proyectos nuevos y ve siempre lo invisible de la enfermedad en cada estudio.

Manuel me ha permitido trabajar con los grandes en este campo de investigación, me ha regalado un grupo de conocedores expertos; con ellos y gracias a la colaboración de cada uno de ellos, los doctores David Jiménez, Ana Maestre, Carme Font, Alfonso J. Tafur, Lucia Mazzolai, Belén Xifre, Andris Skride y Francesco Dentali se escribió un artículo y nació este trabajo de Tesis, por lo que quiero mostrarles a todos mi agradecimiento por permitírmelo y por su generosidad.

Este trabajo me ha concedido encontrar amigos entre los que tengo que destacar a la doctora Ana Maestre, que con su ddivosidad, empatía y su constante hilaridad del trabajo ha resuelto todas mis dudas, ha sido para mi una maestra y una amiga.

Debo mostrar mi agradecimiento a todo el grupo RIETE que con su paciencia y dedicación hacen posible nuestros trabajos de investigación y permiten nuestra retroalimentación positiva internacional en el conocimiento de la enfermedad tromboembólica.

Mi gratitud al doctor Juan Franciso Lisón, por su liberalidad, gentileza, lectura y apoyo en este trabajo.

Mi gratitud a la doctora Paula Thevent, por sus clases rápidas de inicio a la estadística, siempre con palabras amables y espíritu tranquilo.

Quiero mostrar mi agradecimiento a la responsable de la biblioteca del Hospital Provincial de Castellón, Paula, por su eficacia a la hora de localizar y conseguir el material bibliográfico; y al compañero de informática, José Ramón, por su atención y consejos siempre útiles.

Mi reconocimiento a un amigo que queriendo no pudo participar íntegramente en este proyecto, Ramón, por su constancia y predisposición siempre.

Mi más sincero agradecimiento a Miguel Beltrán, Jefe de Medicina Interna del Hospital Provincial de Castellón, por su confianza, sabiduría, cordial trato, apoyo en momentos difíciles, por su lucha constante y por brindarme la oportunidad de trabajar con él.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial de Castellón, Juanjo, Manolo, Ana, Manuel y Manuel, por su paciencia y familiaridad, base fundamental de un buen compañerismo.

Quiero mostrar mi más franca complacencia a una amiga, porque si es difícil en la vida encontrar amigos, más lo es que además compartan contigo un trabajo y una afición; me siento afortunada de poder contar con esa persona, Cristina, por lo que debo mostrarle mi gratitud por sus reflexiones calmadas, su naturalidad, su perseverancia y por compartir conmigo la ilusión de este trabajo; por sus buenos consejos e incondicional compañía.

Finalmente quiero mostrar mi reconocimiento a todos los pacientes con cáncer y trombosis que luchan contra la enfermedad y contra la muerte, que creen y confían en nosotros, los profesionales de la medicina, siendo conocedores de que a pesar de los grandes avances de la ciencia seguimos trabajando con herramientas imperfectas, y aun observando a veces nuestra inseguridad, se ilusionan con nosotros esperando que donde no llegue la ciencia convergá nuestro amor, mi gratitud a todos ellos por su lealtad.

ABREVIATURAS

A: arteria.

Aa: arterias.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

ACCP: Colegio Americano de Médicos del Toráx.

ACOAD: anticoagulantes orales de acción directa.

ACOS: anticoagulantes orales.

ACO: anticonceptivos orales.

ACTMD: angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector.

AEE: agentes eritropoyéticos.

ALT: amino lactato transferasa.

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica.

AST: amino aspartato transferasa.

AVK: anti vitamina K.

BNP: péptido natriurético cerebral.

nt-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

CBS: cistationina B-sintetasa.

CID: coagulación intravascular diseminada.

ClCr: aclaramiento creatinina.

CMBD: conjunto mínimo básico de datos.

cTnI: troponina cardiaca I.

cTnT: troponina cardiaca T.

DD: dimero D.

ECG: electrocardiograma.

ECTT: ecocardiografía transtorácica.

EEII: extremidades inferiores.

EES: extremidades superiores.

EH: estados de hipercoagulabilidad.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

EVC: ecografía venosa de compresión.

F: factor.

FA: fibrilación auricular.

FC: frecuencia cardiaca

Fr: frecuencia respiratoria.

FR: factor de riesgo.

FT: factor tisular.

FVL: factor V Leiden.

HBPM: heparina bajo peso molecular.

HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos.

hsTnT: troponina de alta sensibilidad.

HNF: heparina no fraccionada.

HTA: hipertensión arterial.

HTP: hipertensión pulmonar.

HPPT: hipertensión pulmonar postrombótica.

IC: intervalo de confianza.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

IMC: índice de masa corporal.

INR: Ratio internacional normalizada.

IQR: rango intercuartil.

ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

IVC: insuficiencia venosa crónica.

LSN: límite superior de la normalidad.

MP: microparticulas.

MTHFR: metil-tetrahidrofolato reductasa.

N: número de pacientes.

NCCN: Directrices Basadas en la Evidencia del Cáncer.

NET: trampas extracelulares de neutrófilos.

OR: Odds ratio.

PC: proteína procoagulante.

PSA: niveles de antígeno prostático específico.

RIETE: Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica.

RMN: resonancia magnética nuclear.

SAF: síndrome antifosfolipido.

Sat O2: saturación de oxígeno.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SNS: Servicio Nacional de Salud.

SPF: síndrome postflebítico.

SPSS: software Social Sciences.

SOH: sangre oculta en heces.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspide.

TC: tomografía computarizada.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental.

TEPS: tromboembolismo pulmonar sintomático.

THS: terapia hormonal sustitutiva.

TNF: factor necrosis tumoral

TVP: trombosis venosa profunda.

TVS: trombosis venosa superficial.

UE: Unión Europea.

VD: ventrículo derecho.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

V/Q: ventilación perfusión.

VVP: valor predictivo positivo.

VPN: valor predictivo negativo.

vs: versus.

ÍNDICE

RESEÑA HISTÓRICA.....	31
INTRODUCCIÓN.....	35
1. Definiciones.....	36
1.1. Trombosis venosa profunda.....	36
1.2. Tromboembolismo pulmonar.	36
1.3. Tromboembolismo pulmonar incidental.	37
2. Patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa.	38
2.1. Patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente oncológico.....	39
3. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa.....	41
3.1. Incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa.	41
3.2. Incidencia según edad, sexo y raza.....	44
3.3. Incidencia real de la ETEV.....	46
3.4. Incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente oncológico.....	48
3.4.1. Cáncer y ETEV.....	49
3.4.2. ETEV y cáncer.	53
3.5. Morbilidad y Mortalidad de la Enfermedad Tromboembólica venosa.....	56
3.5.1. Morbilidad y Mortalidad de la Enfermedad Tromboembólica venosa pacientes con cáncer.....	58
4. Complicaciones crónicas de la enfermedad tromboembólica venosa.	62
4.1. Insuficiencia venosa crónica.....	62
4.2. Hipertensión pulmonar postrombótica.	64
5. Recurrencia de la ETEV.	65
5.1. Desencadenante de la ETEV y recurrencias.....	66
5.2. Tratamiento y recurrencia.....	66
5.3. Tipo de trombosis inicial y recurrencia trombótica.....	69
5.4. Paciente y recurrencia trombótica.	70
5.4.1. Obesidad.	71

5.4.2. Sexo.....	71
5.4.3. Raza.....	71
5.4.4. Enfermedad inflamatoria intestinal.....	71
5.4.4. Síndrome antifosfolípido.....	72
5.5. Localización de la trombosis y recurrencia.....	72
5.6. Trombosis residual y recurrencia.....	72
5.7. Dímero D y otros biomarcadores en la recurrencia.....	73
5.8. Escalas predictoras de recurrencia.....	75
5.9. Cáncer y recurrencia.....	78
5.10. Conclusión de la recurrencia en pacientes con un evento de ETEV.....	83
6. Sangrado de la ETEV.....	84
6.1. Escalas de riesgo de sangrado.....	84
6.2. Cáncer y sangrado.....	91
7. Factores de riesgo de la ETEV.....	96
7.1. Estados de Hipercoagulabilidad.....	97
7.1.1. Trombofilia.....	98
A. Déficit de Antitrombina III.....	99
B. Déficit de proteína C.....	99
C. Déficit de proteína S.....	100
D. Factor V Leiden.....	100
E. Protrombina G20210A.....	100
7.1.2. Grupo sanguíneo ABO.....	101
7.1.3. Síndrome antifosfolípido.....	101
7.1.4. Hiperhomocisteinemia.....	102
7.2. El cáncer y los tratamientos antineoplásicos como FR de la ETEV.....	102
7.2.1. Factores relacionados con el paciente con cáncer.....	103
7.2.2. Biomarcadores con riesgo trombótico en pacientes con cáncer.....	103
7.2.3. Factores relacionados con la neoplasia.....	105
7.2.4. Factores relacionados con el tratamiento.....	106
7.3. Modelos predictivos de riesgo de ETEV en pacientes con cáncer.....	109
8. Diagnóstico de la ETEV.....	112

8.1. Diagnóstico clínico.	112
8.1.1. Clínica TVP EEII.	112
8.1.2. Clínica de la TVP en localizaciones inusuales.	113
8.1.3. Clínica de TEP.	114
8.2. Graduación de la sospecha clínica.	115
8.2.1. Escalas de predicción clínica de la TVP.	115
8.2.2. Escalas de predicción Clínica de TEP.	116
8.3. Dímero D.	118
8.4. Pruebas básicas.....	121
8.4.1. Electrocardiograma.	121
8.4.2. Radiografía de tórax.	121
8.5. Pruebas de imagen.	123
8.5.1. Ecografía venosa de compresión y Doppler.	123
8.5.2. Flebografía por contraste.	124
8.5.3. Arteriografía pulmonar.....	125
8.5.4. Gammagrafía pulmonar ventilación perfusión.	126
8.5.5. Angiografía pulmonar por Tomografía computerizada.	127
8.5.6. Angiorresonancia pulmonar.	129
8.6. Algoritmos diagnósticos en pacientes con TEP y hemodinámica estable.....	130
8.7. Escalas pronósticas de los pacientes con TEP.....	131
9. Tratamiento de la ETEV.	135
9.1. Historia de las heparinas.....	135
9.2. Tratamiento de la ETEV.....	136
9.3. Fármacos utilizados en el tratamiento de la ETEV.....	136
9.3.1. Heparina de bajo peso molecular.....	136
9.3.2. Fondaparinux.....	137
9.3.3. Heparina no fraccionada.	137
9.3.4. Antivitamina K.	138
9.3.5. Anticoagulantes orales de acción directa.....	138
9.4. Otros tratamientos: Filtro de vena cava.	139
9.5 Tratamiento ETEV en el paciente con cáncer.	140
10. Tromboembolismo pulmonar incidental.	143

10.1 Tromboembolismo pulmonar incidental y cáncer.....	143
HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.....	149
OBJETIVOS	152
1. Objetivo general.....	153
2. Objetivos específicos.....	153
2.1. Objetivo primario:	153
2.2. Objetivos secundarios:.....	153
MATERIAL Y MÉTODOS.....	154
1. Tipo de estudio.....	155
2. Material y métodos.....	155
2.1. Fuente documental: registro RIETE.....	155
2.1.1. Características del registro RIETE.....	155
2.1.2. Propósitos.....	156
2.1.3. Uso de la base de datos del RIETE.....	156
2.1.4. Manejo de datos y confidencialidad.....	157
2.1.4. Miembros del Proyecto.....	157
2.1.6. Criterios de inclusión.....	157
2.1.7. Criterios de exclusión.....	158
2.1.8. Requisitos.....	158
2.1.9. Recolección y monitorización de datos.....	158
3. Diseño del estudio.....	159
3.1. Criterios de inclusión.....	159
3.2. Pacientes y Procedimientos.....	159
4. Variables analizadas dependientes del estudio.....	160
4.1. Variables principales del estudio.....	160
4.2. Variables basales y comorbilidad.....	160
4.3. Variables del TC.....	161
4.4. Variables de la enfermedad oncológica.....	161
4.5. Variables del tratamiento.....	161

4.6. Variables relacionadas con las complicaciones.....	161
4.6.1. Variables relacionadas con las complicaciones durante la anticoagulación.	162
4.6.2. Variables relacionadas con las complicaciones tras suspender la anticoagulación.....	162
5. Definiciones de las variables dependientes del estudio.....	163
5.1. Tromboembolismo pulmonar incidental.	163
5.2. Cáncer activo.	163
5.3. Paciente quirúrgico.	163
5.4. Inmovilización.....	163
5.5. Hemorragia reciente.	163
5.6. Anemia.	163
5.7. Trombosis pulmonar central.	164
5.8. Trombosis pulmonar periférica.	164
5.9. Hemorragias graves.	164
5.10. Hemorragia no grave clínicamente significativa.	164
5.11. Hemorragia fatal.....	164
5.12. TEP fatal.....	164
5.13. Tratamiento inicial y tratamiento a largo plazo.	164
6. Análisis estadístico.	165
RESULTADO.....	166
1. Resultados de las características de los pacientes con TEP incidental y cáncer.	167
1.1. Resultado del análisis de las características basales de la población.....	167
1.2. Resultado del análisis de la localización del trombo en la TC.	171
1.3. Resultados del análisis de los datos de la neoplasia.	172
1.3.1. Resultados de la localización del tumor.	172
1.3.2. Resultados del análisis del tratamiento antineoplásico recibido.	174
1.4. Resultado del análisis de los datos del tratamiento anticoagulante.....	176
1.4.1. Resultado del análisis del tratamiento anticoagulante inicial.....	176
1.4.2. Resultado del análisis del tratamiento anticoagulante a largo plazo.....	178

2. Resultados durante el tratamiento anticoagulante de los pacientes con TEP incidental y cáncer.	182
2.1. Resultado del análisis de la duración de la anticoagulación inicial.	182
2.2. Resultado del análisis de la recurrencia trombótica durante el tratamiento anticoagulante.....	184
2.3. Resultado del análisis del sangrado durante el tratamiento anticoagulante.	186
2.3.1. Resultado del análisis de la localización del sangrado grave durante el tratamiento anticoagulante.	187
2.3.2. Resultado del análisis de la localización del sangrado no grave clínicamente relevante durante el tratamiento anticoagulante.....	189
2.4. Resultado del análisis de la mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.	190
2.5. Resultado del análisis de todas las complicaciones durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer activo con y sin metástasis.	194
2.6. Incidencia acumulada de recurrencias y hemorragias durante el seguimiento prolongado de los pacientes con TEPI y cáncer activo en tratamiento anticoagulante.....	198
3. Resultados tras suspender tratamiento anticoagulante de los pacientes con TEP incidental y cáncer.....	201
3.1. Resultado del análisis de los datos durante el seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante.....	201
3.2. Resultado del análisis de la recurrencias en pacientes en seguimiento con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.	204
3.3. Resultado del análisis del sangrado en pacientes en seguimiento con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.	206
3.3.1. Resultado del análisis de la localización del sangrado grave tras suspender el tratamiento anticoagulante.	208
3.4. Resultado del análisis de la mortalidad en pacientes en seguimiento con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.	209
3.5. Resultado del análisis de todas las complicaciones en pacientes en seguimiento con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.....	213

4. Análisis multivariante de hemorragia grave y TEP sintomático en pacientes con TEP incidental y cáncer.....	218
DISCUSIÓN	220
1. Población de estudio.	222
2. Características de la localización del trombo en TC.	223
3. Características sobre la localización del tumor y la presencia de metástasis.....	224
4. Tratamiento antineoplásico.....	226
5. Tratamiento anticoagulante.	228
5.1. Duración del tratamiento anticoagulante.....	229
6. Resultados durante el seguimiento en pacientes con cáncer y TEP incidental en tratamiento anticoagulante.....	230
6.1. Sangrado durante el tratamiento anticoagulante.....	230
6.1.1. Análisis multivariante del riesgo de sangrado.....	231
6.1.2. Localización el sangrado.....	232
6.2. Recurrencia durante la anticoagulación.	233
6.2.1. Análisis multivariante riesgo de recurrencia.	234
6.3. Mortalidad.....	234
6.4. Tasa de complicaciones durante el tratamiento anticoagulante.	235
7. Resultados durante el seguimiento en pacientes con cáncer y TEP incidental en tratamiento anticoagulante.....	236
7.1. Tasa de complicaciones durante el tratamiento anticoagulante.	237
8. Limitaciones del estudio.	238
9. Fortalezas del estudio.....	240
10. Reflexión final.	241
11. Expectativas de futuro.....	243
CONCLUSIONES	244

BIBLIOGRAFÍA	246
ANEXOS.....	274



TABLAS Y FIGURAS

Tablas

- 1.** Patogenia de la ETEV en pacientes con cáncer.
- 2.** Incidencia de embolismo pulmonar, base de datos del Ministerio 2001-2010.
- 3.** Incidencia embolismo del pulmonar, base de datos del Ministerio 2001-2011.
- 4.** Incidencia embolismo del pulmonar, base de datos del Ministerio, 2014.
- 5.** Incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer según la enfermedad oncológica esté localizada o metastásica (eventos/100 pacientes) (53).
- 6.** Incidencia de la ETEV según tipo cáncer (53).
- 7.** Análisis multivariante y puntuación para identificar a pacientes con mayor riesgo de cáncer oculto (66).
- 8.** Predictores de mortalidad en la ETEV (67) (72).
- 9.** Complicaciones a los 3 meses en pacientes con la ETEV con o sin cáncer (79).
- 10.** Complicaciones fatales en pacientes con cáncer (80).
- 11.** Predictores del SPF.
- 12.** Escala de Villalta-Prandoni para la valoración del SPF (85).
- 13.** Factores que pueden influir en el desarrollo de la HTPP en el TEP.
- 14.** Diagnóstico primario y recidivas en el TEP y en la TVP (106).
- 15.** Biomarcadores que influyen en la recurrencia (124) (125) (128).
- 16.** Otros parámetros de riesgo relacionados con la recurrencia.
- 17.** Factores relacionados con la recurrencia en la ETEV (130).
- 18.** Escalas de predicción de recurrencia DASH (133).
- 19.** Escalas de predicción de recurrencia HER DOO2 (134).
- 20.** Resumen de las escalas de predicción de recurrencia en la ETEV (130) (131) (133).
- 21.** Análisis multivariante, predictores TEP fatal en pacientes con cáncer y ETEV (79).
- 22.** Riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer y ETEV (111).
- 23.** Estudio de predicción de recurrencia pacientes con cáncer (136).
- 24.** Regla predicción de Ottawa, recurrencia de la ETEV en el cáncer (137).
- 25.** Validación de la escala recurrencia de Ottawa (137).
- 26.** Recurrencias trombóticas en distintos tumores, Mahe et al.
- 27.** Escala de riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados. Escala HASS-BLED (142).
- 28.** Riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por ETEV. Escala RIETE (144).

Tablas.

- 29.** Escala de riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados más de tres meses. Escala ACCP (145).
- 30.** Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con ETEV con tratamiento anticoagulante (147).
- 31.** Variables predictoras de sangrado durante la anticoagulación en pacientes con ETEV, Nieto et al (147).
- 32.** Variables predictoras de sangrado fatal, Nieto et al (147).
- 33.** Riesgo de sangrado en pacientes con cáncer y ETEV (79).
- 34.** Riesgo de sangrado en pacientes con cáncer y ETEV (111).
- 35.** Factores de riesgo ETEV: intrínsecos y transitorios.
- 36.** Indicaciones de realizar un estudio de trombofilia en la ETEV (150).
- 37.** Pruebas para estudio de la trombofilia (151).
- 38.** Déficit de antitrombina (153).
- 39.** Déficit de proteína C (154).
- 40.** Déficit de proteína S (155).
- 41.** Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido (160).
- 42.** Valor predictivo de trombosis de diferentes biomarcadores (167).
- 43.** Otros biomarcadores como factor de riesgo en pacientes con cáncer (168).
- 44.** Neoplasia y riesgo trombótico (171).
- 45.** Factores de riesgo de ETEV en pacientes con cáncer.
- 46.** Modelo predictivo de riesgo de ETEV en pacientes oncológicos. Escala de predicción Khorana (171).
- 47.** Categorías de riesgo y tasas de ETEV asociado a la quimioterapia.
- 48.** Modelo predictivo de riesgo de la ETEV en pacientes oncológicos. Escala de predicción Khorana. (171) Escala de Vienna. (179).
- 49.** Síntomas de TVP en EEII.
- 50.** Principales síntomas de las TVP en localizaciones inusuales.
- 51.** Síntomas y signos de TEP.
- 52.** Índice Wells en la TVP (180).
- 53.** Índice de Ginebra en el TEP (182).
- 54.** Índice Wells en el TEP (183).
- 55.** Técnicas de determinación del DD en la ETEV (187).

Tablas.

56. Falsos negativos del DD en la ETEV (187).
57. Situaciones clínicas con Dímero D alto (187).
58. Signos en la radiografía de tórax de TEP (193).
59. Características ecográficas en la TVP.
60. Indicaciones de la flebografía en la TVP.
61. Indicaciones de la gammagrafía en el TEP.
62. Interpretación de los resultados de la gammagrafía y de la clínica.
63. Recomendaciones con los resultados de la gammagrafía y clínica del paciente.
64. Recomendaciones de la RMN pulmonar en sospecha de TEP (201).
65. Escala clínica PESI pronóstica en pacientes con TEP agudo sintomático.
66. Escala clínica PESI simplificada pronóstica en pacientes con TEP agudo sintomático.
67. Marcadores pronósticos de los pacientes con TEP normotensos.
68. Historia de las heparinas.
69. Características de las distintas HBPM.
70. Características de los diferentes anticoagulantes orales de acción directa.
71. Recomendaciones de los FVC en la ETEV según las diferentes Guías.
72. Estudios con HBPM vs AVK en pacientes con cáncer y ETEV.
73. Recomendaciones del tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con ETEV y cáncer según las diferentes guías.
74. Estudios clínicos en pacientes con TEP incidental y cáncer (213-217).
75. Estudios clínicos de evolución en pacientes con TEPI y cáncer (218-225).
76. Descripción del estudio der Hulle et al en pacientes con TEPI y cáncer (227).
77. Características clínicas basales de los pacientes con TEPI con cáncer activo.
78. Factores de riesgo en pacientes con TEPI con cáncer activo.
79. Patología de base en pacientes con TEPI con cáncer activo.
80. Datos clínicos en pacientes con TEPI con cáncer activo.
81. Localización del trombo en TC en pacientes con TEPI con cáncer activo.
82. Localización tumor en pacientes con TEPI y cáncer activo.
83. Tratamiento antineoplásico utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.
84. Tratamiento anticoagulante inicial en pacientes con TEPI y cáncer activo.
85. Tratamiento anticoagulante a largo plazo utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.

Tablas.

- 86.** Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEPI y cáncer activo en tratamiento anticoagulante.
- 87.** Recurrencias trombóticas en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 88.** Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 89.** Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 90.** Localizaciones de los sangrados no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 91.** Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 92.** Complicaciones de recurrencias y sangrado en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 93.** Incidencia acumulada de TEP sintomático y sangrado grave en durante el período analizado.
- 94.** Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 95.** Recurrencias en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 96.** Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 97.** Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 98.** Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 99.** Complicaciones tras suspender el tratamiento anticoagulante: recurrencias y sangrados.
- 100.** Análisis multivariante de sangrado grave y TEP sintomático en pacientes con TEPI y cáncer activo.

Figuras

1. Triada Virchow.
- 2: Generación de Trombina.
3. Trombosis y cáncer (22).
4. Incidencia de la ETEV en España: total de altas hospitalarias en las que encontramos como diagnóstico (principal o secundario) la ETEV (25).
5. Tasa de altas hospitalarias cuyo motivo de ingreso fue la ETEV, tendencia lineal (25).
6. Incidencia anual de altas hospitalarias con el diagnóstico de ETEV por grupos de edad y sexo en la población general en el 2005 (25).
7. Binomio ETEV-Cáncer.
8. Incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer según la evolución de la neoplasia.
9. Incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer según evolución de la neoplasia.
10. Tasa de mortalidad hospitalaria por cualquier causa de los pacientes hospitalizados por ETEV: TEP Y TVP (25).
11. Curvas de supervivencia en pacientes con cáncer y ETEV respecto a pacientes con cáncer sin ETEV (62).
12. Tromboembolismo y mortalidad intrahospitalaria (34)
13. Riesgo de recurrencia según desencadenante de la trombosis inicial (11).
14. Recurrencia acumulada tras suspender el tratamiento anticoagulante (101).
15. Recurrencia acumulada tras suspender el tratamiento en la ETEV secundaria/idiopática (101).
16. Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con anticoagulación (106).
17. Tasa de recurrencia en pacientes con/sin cáncer (46).
18. Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con ETEV con tratamiento anticoagulante (147).
19. Tasas acumuladas de sangrado mayor en pacientes con ETEV con/sin cáncer.
20. Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con anticoagulación (106).
21. Triada Virchow.
22. ECG: con patrón $S_1Q_{III}T_{III}$ (192).
23. Radiografía tórax, signo Westermark (194).
24. Eco con trombo intraluminal en vena femoral común (197).
25. Eco doppler con trombo intraluminal en vena femoral común (197).
26. Arteriografía pulmonar con trombo arterial.

Figuras.

- 27.** Imagen en angioTC de TEP bilateral.
- 28.** Imagen en angioTC de TEP distal.
- 29.** Algoritmo diagnóstico recomendado en paciente ambulatorio con sospecha clínica de TEP y hemodinámica estable (11).
- 30.** Algoritmo diagnóstico recomendado en paciente ambulatorio con sospecha clínica de TEP y hemodinámica estable (11).
- 31.** Centros que colaboran en el registro RIETE y pacientes incluidos en el registro hasta 2016.
- 32.** Distribución de pacientes con TEPI y cáncer activo, según tenían o no metástasis.
- 33.** Localización del trombo en TC en pacientes con TEPI con cáncer activo.
- 34.** Localización del tumor en los pacientes con TEPI y cáncer activo.
- 35.** Tratamiento antineoplásico utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.
- 36.** Tratamiento anticoagulante inicial utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.
- 37.** Dosis medias de HBPM como tratamiento inicial en pacientes con TEPI y cáncer.
- 38.** Tratamiento anticoagulante a largo plazo utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.
- 39.** Dosis medias de HBPM como tratamiento a largo plazo en pacientes con TEPI y cáncer.
- 40.** Tratamiento largo plazo y dosis de HBPM en pacientes con TEPI y cáncer.
- 41.** Media de días de tratamiento anticoagulante en pacientes con TEPI y cáncer activo.
- 42.** Tiempo de tratamiento anticoagulante durante el seguimiento en pacientes con TEPI y cáncer activo en tratamiento anticoagulante.
- 43.** Recurrencias trombóticas en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 44.** Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 45.** Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.
- 46.** Localizaciones de los sangrados no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.

Figuras.

- 47.** Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 48.** Sangrado grave y recurrencia con TEP sintomático en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 49.** Tasa de sangrado no grave y recurrencia con TVP sintomática en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 50.** Tasa de sangrado fatal y tasa de TEP fatal en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 51.** Complicaciones de recurrencias y sangrado en pacientes con TEPI y cáncer activo durante la anticoagulación.
- 52.** Incidencia acumulada de TEP sintomático y sangrado grave durante el período analizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.
- 53.** Pacientes con TEPI y cáncer activo en seguimiento tras suspender anticoagulación.
- 54.** Duración tratamiento anticoagulante en pacientes en seguimiento con TEPI y cáncer activo al suspender tratamiento anticoagulante.
- 55.** Tiempo tratamiento anticoagulante en pacientes en seguimiento con TEPI y cáncer activo al suspender el tratamiento anticoagulante.
- 56.** Recurrencias en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender anticoagulación.
- 57.** Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 58.** Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 59.** Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 60.** Tasa de sangrado grave y tasa de TEP sintomático en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 61.** Tasa de sangrado no grave y tasa de TVP sintomática en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 62.** Tasa de sangrado fatal igual que la tasa de TEP fatal en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.
- 63.** Complicaciones tras suspender el tratamiento anticoagulante: recurrencias y sangrados.

RESEÑA HISTÓRICA.

Imagínense qué pensaban nuestros antepasados cuando veían pasar la sangre de estado líquido a sólido, seguro que se quedaban fascinados. La verdad sea dicha poco hay escrito al respecto, algo se menciona en De Carnibus (Hipócrates 460-337 aC) y en Meterológica (Aristóteles 384-332 aC) que postulaban que el cambio de líquido a sólido de la sangre se debía al cambio de temperatura, de dentro y fuera del cuerpo (1). Ninguno de los ilustres como Galeno, Celius Aureliano o Avicena comentaban nada entre sus escritos.

Un primer caso y siendo más una anécdota que una reseña histórica, corresponde a un manuscrito del Siglo XII en el que Guillaume de Saint Pathus describe a un joven de 20 años el cuál presentaba edema en el tobillo y posteriormente en la pierna derecha sin afectar a la otra. Henri du Perche, el médico que lo trató, le recomendó esperar y que fuera a rezar a la tumba de San Luis en la iglesia de Saint Denis. La evolución de la pierna a lo largo de los días llegó hasta la ulceración. El muchacho viendo que no mejoraba decidió aplicarse el polvo que encontró debajo de la lápida del santo, tras ello se curó, por la edad del paciente actualmente podríamos decir que se trataría de un caso de trombofilia (2) (3).

El gran Ambrosio Paré, cirujano de renombre en el Siglo XVI, describió por primera vez como “una vena varicosa se inflama, con sangre seca y congelada en su interior”, es decir describía una tromboflebitis superficial.

Ya en el Siglo XVIII y siempre pensando en la teoría del frío como responsable de la coagulación, se empezó a creer que la formación de un coagulo después de una herida era un mecanismo natural y que las hemorragias graves se curaban gracias a que el coagulo detenía el sangrado (4).

A partir de 1790, Hunter desarrolló la hipótesis en la que describía que el mecanismo de formación del coagulo era consecuencia de un “flujo lento de sangre por tener una linfa muy coagulable” (2). En 1800 Hull llama a la trombosis venosa, “flegmasía alba dolens”, refería que esa linfa coagulable era consecuencia de un estado de inflamación (2).

El gran Rudolf Virchow en la segunda mitad del siglo XVIII describió lo que hoy en día conocemos por su triada, la denominó como “triada de daño en pared de vena, flujo sanguíneo lento e hipercoagulabilidad”.

En 1832 Muller identificó la fibrina y en 1882 se empezó a incluir a las plaquetas como parte involucrada en la formación de trombos (1).

Con respecto a los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa, más en concreto y en relación con lo que mi trabajo de tesis trata, la enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer, debo pararme a hablar de Armand Trousseau.

Se considera a Armand Trousseau como el creador del binomio cáncer y enfermedad tromboembólica venosa, por describir esta asociación en su libro Clinique Medicale en 1865 (5) pero ya unos años antes en 1823 Bouillaud observó la asociación entre trombosis venosa profunda en pacientes oncológicos en la que definía que la presencia de edema en las piernas de los pacientes con cáncer se provocaba por la obstrucción venosa que terminaba por desarrollar coágulos (6).

Armand Trousseau entre 1850 y 1860 realizó una serie de conferencias publicadas más tarde en el libro Clinique Medicale de l'Hôtel Dieu (5). En una de estas conferencias titulada: Dolens alba phlegmatia escribe "durante mucho tiempo me ha llamado la atención la frecuencia con que los pacientes cancerosos se presentan con edema doloroso en las extremidades superiores o inferiores, ya sea uno u otro el asiento del cáncer. Esta concurrencia frecuente de dolens phlegmasia alba con un tumor canceroso apreciable, me llevó a la consulta de si no existía una relación de causa y efecto entre los dos, y si la phlegmasia no fue la consecuencia de la caquexia cancerosa. Tuve desde ese período la oportunidad de observar otros casos de edema doloroso en los que la autopsia detecta el cáncer visceral, pero en los que durante la vida, no había ningún tumor canceroso apreciable".

De esta manera, Armand Trousseau, relaciona por primera vez el cáncer y la trombosis. Además sugiere que hay una modificación de la sangre en pacientes con cáncer escribiendo: "no hay que suponer que el edema doloroso de los miembros inferiores en los casos de cáncer de testículo, útero o recto resulten de la inflamación de las venas de las partes enfermas primarias que se propaga a las venas profundamente arraigadas; ni estamos para creer que el edema es la consecuencia mecánica de la presión ejercida sobre las venas abdominales por tumores o glándulas enfermas. Estas opiniones son insostenibles, para quien analiza cuidadosamente los casos se encuentra que los tumores cancerosos del estómago o del pecho dan lugar también a este tipo de phlegmasia".

Fijémonos finalmente en lo que es la vida, él mismo se diagnosticó en enero de 1867 una trombosis venosa profunda del miembro superior izquierdo y le sugirió a un compañero: “estoy perdido, no tengo dudas sobre la naturaleza de mi enfermedad”. Murió de un cáncer gástrico a la edad de 66 años el 23 de junio de 1867.

En cambio, la primera descripción de un paciente con trombosis venosa profunda previa que posteriormente desarrolló un cáncer gástrico inicialmente oculto se realizó en 1935 por James y Matheson (7).

Es ya en 1938 cuando lo descrito por Trousseau se confirmó con el trabajo publicado por Sproul (8), quien demostró la alta prevalencia del hallazgo de trombosis en las autopsias de pacientes fallecidos por neoplasias, particularmente de páncreas. En 1982 se publicó el primer estudio (9) prospectivo observacional de incidencia de neoplasia oculta antes y tras un tromboembolismo pulmonar, concluyendo que la presencia de tromboembolismo pulmonar con o sin trombosis venosa profunda debía poner en alerta ante una probable neoplasia oculta.

Desde entonces han surgido nuevos conocimientos y estudios vinculando al cáncer y la trombosis, infinitos que demuestran la multicausalidad en ambas enfermedades, con la lectura de todos ellos vamos conociendo un poco más día a día, descubriendo este misterioso y emocionante binomio cáncer trombosis que nunca debemos olvidar que se lo debemos a Armand Trousseau.

Sería pretencioso decir que con este trabajo que presento vaya a aportar algo grande al mundo de la Medicina, pero para mí ha sido un grato placer su elaboración y el estudio realizado y más aun el poder presentarlo hoy aquí y ahora. Es importante para mí, mencionar que el recuerdo de personalidades como la de Trousseau e innumerables médicos que le siguieron forman parte de nuestra historia y hacen grande nuestra profesión, la Medicina.

INTRODUCCIÓN

1. Definiciones.

1.1. Trombosis venosa profunda.

La trombosis venosa es la presencia de un trombo en el sistema venoso; según la zona del territorio venoso que se afecte la podemos clasificar en trombosis venosa superficial (TVS) cuando afecta a venas superficiales o trombosis venosa profunda (TVP) cuando afecta al sistema venoso profundo. La TVS se produce normalmente a consecuencia de la inflamación de la pared de una vena superficial conocida como tromboflebitis o varicoflebitis. La TVP se produce por la coagulación intravascular provocada como consecuencia de la combinación de la disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y estasis que puede provocarse en el sistema venoso profundo, también conocido como flebotrombosis (10). Ambas entidades, la TVS y TVP pueden estar relacionadas, tener factores riesgo en común pero son diferentes en cuanto a su etiología, sintomatología, complicaciones e incluso historia natural.

La TVP puede afectar a distintos territorios, extremidades inferiores (EEII), extremidades superiores (EESS) y localizaciones inusuales entre las que podemos destacar las abdominales y oftálmicas.

Por su frecuencia las TVP localizadas en EEII son las más importantes en cuanto a repercusión clínica y riesgo de embolismo pulmonar, éstas se subclasifican según el territorio que afectan en TVP distales y proximales. Las venas profundas distales incluyen: peronea, tibial anterior, tibial posterior y tronco tibioperoneo; las venas profundas proximales incluyen: poplítea, femoral superficial, femoral profunda, femoral común e iliaca.

1.2. Tromboembolismo pulmonar.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido del territorio venoso (11). En la mayoría de las ocasiones el origen del émbolo procede de una TVP que puede estar localizada en cualquiera de las diferentes localizaciones del sistema venoso (miembros inferiores, miembros superiores, cuello, venas profundas abdominales, renales, ováricas, etc). En el 90% de los casos ocurre por una TVP localizada en las EEII.

1.3. Tromboembolismo pulmonar incidental.

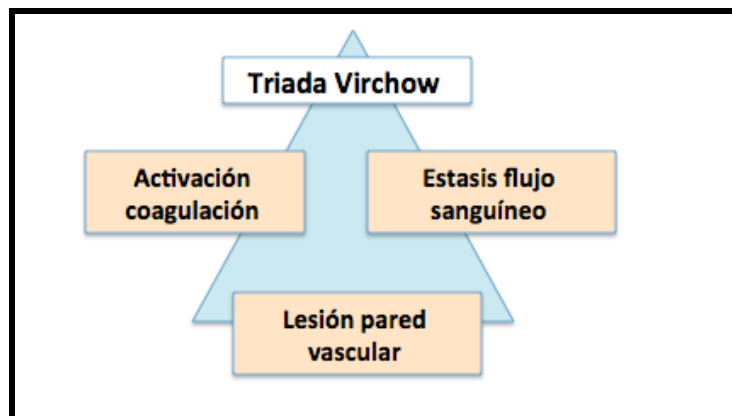
Entendemos por TEP incidental a la embolia pulmonar diagnosticada por pruebas de imagen torácica solicitadas por otros motivos diferentes a la sospecha de trombosis pulmonar; el diagnóstico se realiza en la mayoría de ocasiones por tomografía computarizada (TC) solicitada a pacientes por patologías agudas pulmonares o a pacientes oncológicos, en estos casos para valorar la extensión de la enfermedad oncológica o para evaluar la respuesta al tratamiento de la enfermedad neoplásica (12) (13). También puede denominarse TEP no sospechado pero la nomenclatura de TEP incidental es la más aceptada en nomenclatura médica (13).

Se suele confundir el TEP incidental con el TEP asintomático, pues el TEP incidental mayoritariamente asintomático en ocasiones puede ser sintomático, pasando la sintomatología desapercibida en el contexto de otras enfermedades subyacentes, atribuyéndose los síntomas que corresponden al TEP a la enfermedad oncológica de base o a la comorbilidad asociada.

2. Patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa.

En 1856 Rudolph Virchow propuso la triada etiopatogénica tan conocida, según la cual la trombosis se produce por la asociación de la activación de la coagulación, el estasis del flujo sanguíneo y la lesión en la pared vascular, como se puede ver en la figura 1.

Figura 1: Triada Virchow.



1. Activación coagulación.

Existe un estado de hipercoagulabilidad (14) en diversas situaciones clínicas como son los traumatismos, las infecciones, el cáncer, tras una cirugía y en la trombofilia (15). El iniciador más importante de la coagulación es el factor tisular (FT), esta proteína se encuentra en la superficie de los monocitos circulantes, los fibroblastos y en las células endoteliales.

2. Estasis venosa.

La disminución del flujo sanguíneo en el sistema venoso favorece el acúmulo de factores activados de la coagulación e impide la acción de los inhibidores fisiológicos (16). Además se produce aumento de viscosidad, hipoxia local y lesión endotelial a nivel de las válvulas venosas. Todo ello predispone a la formación del trombo (17).

3. Lesión de la pared venosa.

El trombo se forma sobre el colágeno de la matriz subendotelial expuesta, que activa a las plaquetas y la coagulación mediante la liberación de FT (18). Las plaquetas y los neutrófilos se adhieren al trombo y se activan liberando mediadores procoagulantes y proinflamatorios como la trombina y las interleucinas 6 y 8. La activación de los neutrófilos por estas citocinas libera fragmentos de ADN y proteínas

nucleicas llamadas “neutrophil extracellular traps” (NET) (19) que serían a su vez responsables del daño del endotelio vascular. También se ha relacionado la molécula de adhesión P-selectina, presente en las células endoteliales, plaquetas y neutrófilos, con la liberación de micropartículas (MP) que contiene FT (20). Las MP son liberadas en situaciones como son las infecciones, la inflamación, el cáncer y los traumatismos.

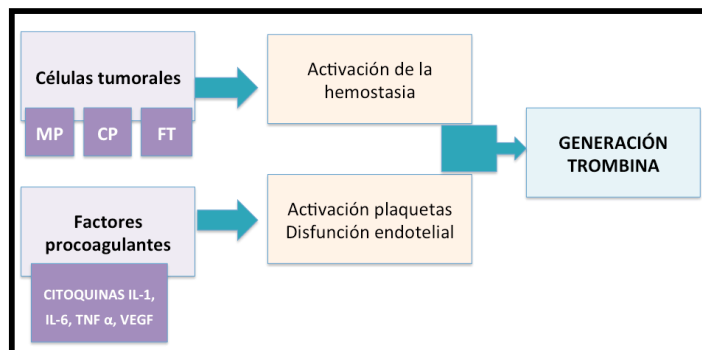
2.1. Patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente oncológico.

La patogenia de la trombosis en los pacientes con cáncer tiene algunas peculiaridades como puede observarse en la figura 3 y tabla 1.

1. Activación de la coagulación.

La expresión de algunos oncogenes como el k-ras, MET o EGFR o la inactivación de genes supresores como p53 y PTEN aumenta la expresión de FT en las células tumorales (21), activando la coagulación como anteriormente hemos descrito. Además, se sabe que las células tumorales expresan distintos agentes procoagulantes (22), como se indica en la figura 2.

Figura 2 : Generación de Trombina.



MP: micropartículas CP:factor procoagulante
 FT: factor tisular TNF: factor necrosis tumoral

2. Estasis venosa.

En pacientes oncológicos este factor viene determinado principalmente por la inmovilización prolongada o la compresión vascular extrínseca del propio tumor.

3. Lesión endotelial.

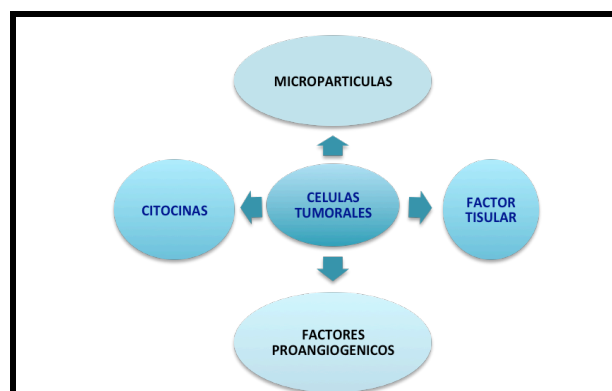
En los pacientes con cáncer puede ser debido a diversos procesos intercurrentes entre los que encontramos la cirugía, los catéteres venosos centrales y el tratamiento antineoplásico que precisan estos enfermos. Algunos quimioterápicos, fármacos antiangiogénicos, agentes eritropoyéticos (AEE) y la hormonoterapia inducen daño vascular en la mayoría de casos por mecanismo no aclarado.

Tabla 1: Patogenia de la ETEV en pacientes con cáncer.

Etiopatogenia de la ETEV en pacientes con cáncer
Activación coagulación
Presencia de procoagulantes de las células tumorales: FT, factor procoagulante del cáncer, fracción del ácido siálico de los adenocarcinomas, citocinas liberadas por células tumorales: IL-1, TNF- α , VEGF
Interacción de las células tumorales con las plaquetas, los monocitos-macrófagos y las células endoteliales.
Alteraciones familiares o adquiridas: trombofilias.
Hipoxia tisular.
Daño endotelial
Cirugía cáncer.
Vías venosas centrales.
Tratamiento antineoplásico: <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia: compuestos platino, fluouracilo, mitomicina, antraciclinas. • Antiangiogénicos: talidomida, bevacizumab. • Hormonoterapia: Otros: eritropoyetina, G-CSF, GM-CSF.
Estasis circulatorio
Inmovilidad.
Compresión vascular extrínseca.

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa FT: factor tisular TNF: factor necrosis tumoral
 VEGF: factor crecimiento endotelial vascular G- CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos
 GM- CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

Figura 3 : Trombosis y cáncer. (22)



3. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa.

La TVP y el TEP se engloban como dos entidades dentro de una misma enfermedad a la que denominamos enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE), durante mucho tiempo estas dos entidades han sido consideradas enfermedades diferentes. Actualmente se estudian como una única patología que se caracteriza por la formación de coágulos en algún lugar del territorio venoso profundo, estos coágulos se pueden fragmentar y llegar a las arterias pulmonares; hoy podemos decir que el TEP es una complicación de la TVP, procedente hasta el 90% de los casos de trombosis que ocurren en las EEII.

Los pacientes que sufren una ETEVE pueden manifestarse como TVP, TEP o ambas, pueden ser sintomáticos o asintomáticos; dos terceras partes de los pacientes con ETEVE se presentan como TVP y el otro tercio como TEP, siendo el TEP la principal causa de mortalidad asociada a la ETEVE (23).

Ambas entidades suponen un problema considerable de salud por afectar anualmente a millones de personas en todo el mundo, comportan una importante morbimortalidad y conllevan un riesgo ostentoso de complicaciones, a corto y largo plazo que incluyen complicaciones de sangrado y de recurrencias trombóticas tanto durante como tras suprimir el tratamiento. En los últimos tiempos este tema está siendo motivo de estudio con el fin de poder mejorar el manejo terapéutico en pacientes con características tan polivalentes de una misma entidad clínica como es la ETEVE.

3.1. Incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa.

Según la zona geográfica y el tipo de estudio realizado, la epidemiología de la ETEVE varía mucho, por lo que encontramos datos muy dispares dependiendo de la bibliografía revisada. En algunos estudios (24) se ha encontrado que hasta un tercio de los pacientes con ETEVE sintomática presentan un TEP alcanzando una incidencia en EEUU estimada de 100 casos/100.000 personas por año.

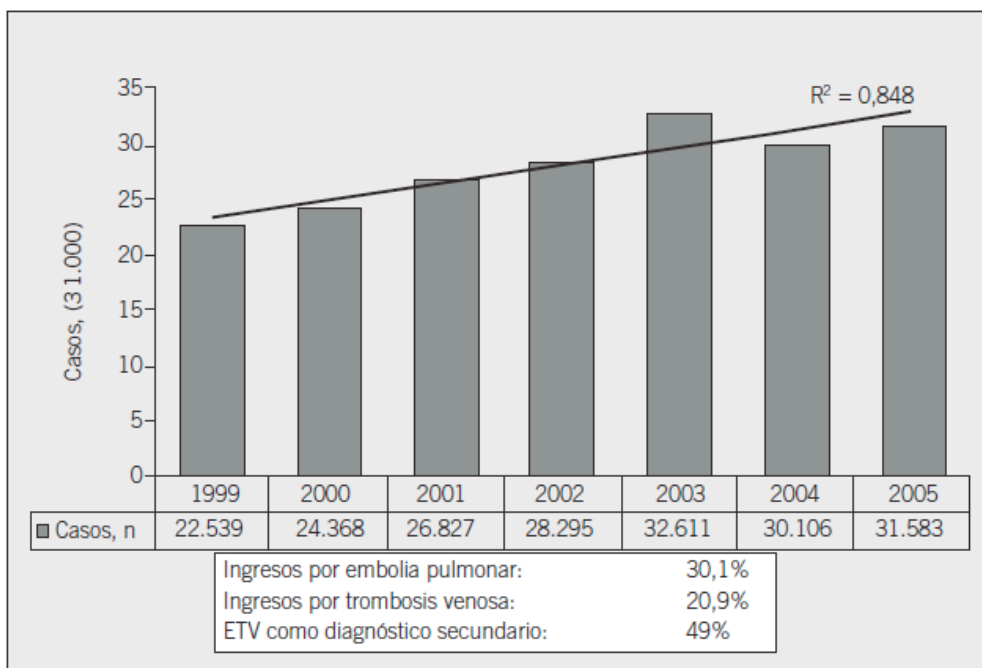
Según los datos obtenidos del Grupo de estudio del tromboembolismo venoso del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) podemos saber que la incidencia de la ETEVE en España en el 2005 fue similar a la de otros países y se estimó en 116 casos por cada 100.000 habitantes (25).

En España habían escasos estudios de incidencia y distribución de la ETEV, por lo que se realizó un análisis de altas hospitalarias codificadas por el Servicio Nacional de Salud (SNS), en el que se incluyeron las altas entre los años 1999-2005, representando la ETEV un 0.82% del total de las altas hospitalarias; la tasa calculada de incidencia con el diagnóstico de ETEV para el total de altas en el año 2005 fue 103 casos/100.000 habitantes.

Este estudio (25) es el que más datos ha aportado en cuanto a la incidencia de la ETEV en España, analizando un periodo de tiempo amplio en nuestro país, con 4.132.146 altas, con una media anual de 3.442.580, manteniéndose estable en todos los años; hasta en 196.329 altas encontrábamos la ETEV como diagnóstico principal o secundario. Del total de los pacientes estudiados el 53 % fueron diagnósticos con TEP y el 47% con TVP. La tasa de incidencia de la ETEV respecto al total de altas por cualquier causa fue 0.69% (1999) al 0.89% (2005), siendo máxima en 2003 con 0.92%.

Podemos observar en la figura 4, todos los resultados de este estudio de altas hospitalarias con diagnóstico de ETEV tanto por diagnóstico principal o por secundario.

Figura 4: Incidencia de la ETEV en España: total de altas hospitalarias en las que encontramos el diagnóstico (principal o secundario) de ETEV. (25)



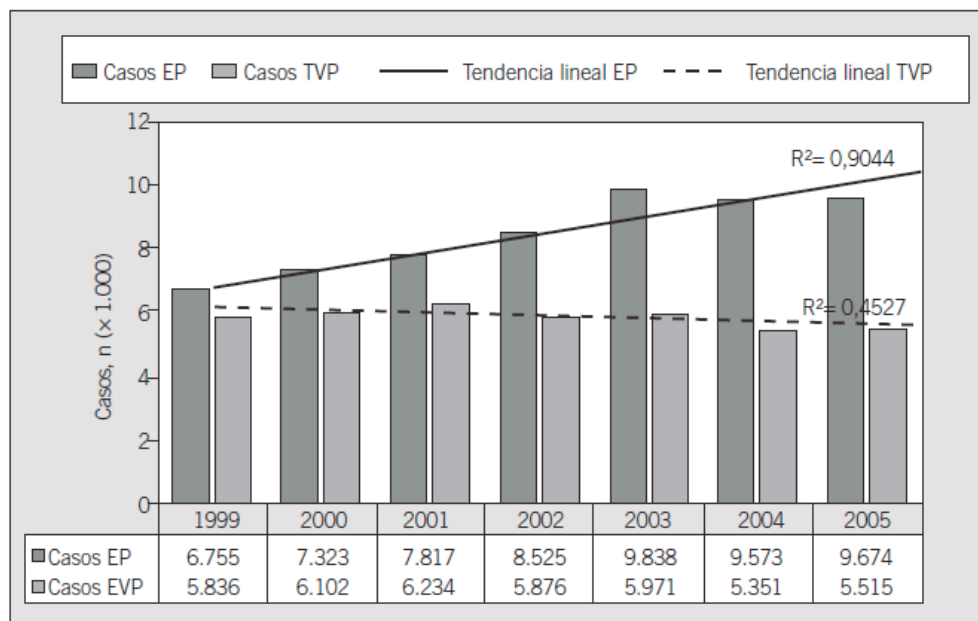
ETE: enfermedad tromboembólica venosa

Es importante aclarar los términos de diagnóstico primario y secundario para evitar confusión, entendemos por diagnóstico primario cuando los pacientes ingresan por un episodio de ETEV y diagnóstico secundario cuando ingresan por otro motivo diferente y presentan un cuadro de ETEV durante el ingreso hospitalario.

Se puede ver en la figura 5, que los pacientes que ingresaban por un TEP mantuvieron una tendencia alta de incidencia con el paso de los años y los que ingresaban por TVP presentaron una estabilidad con ligera tendencia al descenso; también podemos ver que se producían más ingresos por TEP que por TVP.

En este estudio se estimó que hasta un 35% de los pacientes con ETEV no ingresaban, remitiéndose a domicilio para control por consultas con diagnóstico de TVP; introduciendo este parámetro se corrigió la incidencia de la ETEV, estimándose de este modo que podía representar hasta 154 casos cada 100.000 habitantes.

Figura 5: Tasa de altas hospitalarias cuyo motivo de ingreso fue la ETEV (25).



ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

En otro estudio prospectivo observacional, también con datos del registro RIETE (26), que incluyó pacientes desde marzo 2011 hasta agosto 2012, con un total de 4.011 pacientes; el 60% de los casos fueron TVP, el 23 % TEP y el 17% TVP con TEP; y observaron que hasta el 90.5% de los pacientes precisaron ingreso en el hospital.

Respecto a este tema, con los datos de los pacientes registrados en el RIETE hasta 2005 (27) (28), se observó que un 15.3% de los pacientes con ETEV no ingresaban, cifra algo mayor a la observada en el estudio descrito previamente; con estos datos y conociendo la relación entre TVP/TEP diagnosticados y los pacientes que se hospitalizaban por otros motivos a los que se les diagnosticó una ETEV secundaria, se estimó finalmente que la tasa real de incidencia de la ETEV tras estas correcciones, fue 124 casos/100.000 habitantes, lo que venía a suponer alrededor de 55.000 nuevos casos de ETEV y 30.000 ingresos anuales por este motivo.

En el estudio VITAE (29), realizado en 6 países europeos en el 2004, que incluyó a Francia, Alemania, Italia, Suecia, Reino Unido y España, cuyo objetivo fue averiguar la tasa de ETEV total en la Unión Europea (UE), teniendo en cuenta todos los casos de ETEV tanto los casos incidentes como los recurrentes, se obtuvo unos resultados espeluznantes en cuanto a la magnitud de incidencia de ETEV en la UE y la mortalidad provocada por ella. Se observó una tasa de incidencia de TVP de 148 casos/100.000 personas/año y la del TEP fue de 95 casos/100.000 personas/año. El número estimado de muertes relacionadas con la ETEV fue de 370.012 por año, elevándose hasta 543.454 si se tenía en cuenta al resto de Europa. Tan solo el 7% de la ETEV había sido diagnosticada y tratada inicialmente, un 59% no fue diagnosticada ni tratada, el 34% de los casos presentaron una muerte súbita por TEP fatal y el 75% de las muertes fueron en el hospital.

3.2. Incidencia según edad, sexo y raza.

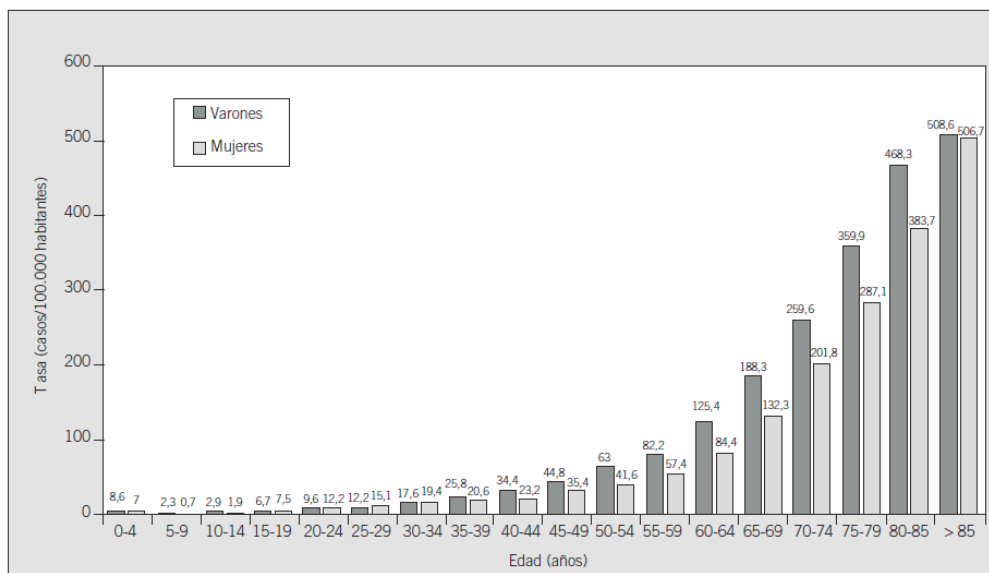
En general, las tasas de incidencia varían según la edad, sexo y raza, entre otros factores, por lo que los datos obtenidos estarán siempre influidos por estos parámetros en los distintos estudios realizados.

La incidencia de la ETEV aumenta con la edad (30) tanto en varones como en mujeres, tanto en caso de presentarse como TVP como en TEP, el TEP adquiere mayor protagonismo dentro de la ETEV según avanza la edad de los pacientes (30). Se ha visto un descenso de la incidencia de TEP en ambos sexos en los últimos años, en cambio, la incidencia de la TVP se ha mantenido constante en los varones para todas las edades y ha disminuido en las mujeres menores de 55 años pero ha aumentado en las mujeres mayores de 60 años (30).

Las tasas de incidencia ajustadas por grupos de edad de la ETEV sintomática son de 25 casos/100.000 habitantes para los pacientes de 20-29 años y hasta 450 casos/100.000 habitantes para los pacientes mayores de 80 años (31). La edad media de los pacientes con ETEV es de 62 años y el 65% de los pacientes con TEP tiene más de 60 años. Las tasas de incidencia más altas de TEP se observan en pacientes mayores de 80 años (32).

Según el estudio realizado de la incidencia de ETEV en España por RIETE (25), la edad media fue de 68 años en los varones y 65 en las mujeres ($p < 0.0001$), encontrándose la mayor parte de casos entre el periodo de los 70-80 años; se observó que afectaba a ambos sexos con un porcentaje de 51% en los varones y 49% en las mujeres. Se comprobó que la incidencia aumentaba con la edad salvo en edades muy extremas donde se observó un descenso. La edad media en el TEP fue 70 años y en TVP 64 años, según se puede observar en la figura 6.

Figura 6: incidencia anual de altas hospitalarias con el diagnóstico de ETEV por grupos de edad y sexo en la población general 2005. (25)



ETE: enfermedad tromboembólica venosa

La incidencia parece tener también una influencia étnica (33), en estudios publicados 2004, vemos que es mayor en afroamericanos y menor en asiáticos y americanos nativos según Stein et al. En un estudio realizado en EEUU por Khorana et al (34), en pacientes ingresados también se observó mayor incidencia de ETEV en

pacientes de raza negra. En estudios posteriores, Yhim et al (35), confirmó este dato pero ayudó a comprender las diferencias en los diferentes grupos étnicos; las modificaciones en el estilo de vida de los occidentales y una mejor conciencia de la enfermedad ayudan a que estas diferencias actualmente ya no sean tan relevantes.

3.3. Incidencia real de la ETEV.

A pesar de ser desconocida la incidencia real de la ETEV por falta de diagnóstico en muchas ocasiones, la incidencia es considerable en la población general, siendo la tercera causa de enfermedad cardiovascular tras los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares (36).

Actualmente se dispone de grandes avances tecnológicos con un amplio arsenal de pruebas de imagen diagnósticas pero aun así no se identifican todos los casos de ETEV, por lo que persiste el subdiagnóstico de esta enfermedad, como ya se evidenció antaño en varios estudios; entre los que cabe destacar el realizado en los años 80 por Gross et al, que encontró en las necropsias realizadas en pacientes institucionalizados hasta un 39-50% de TEP no esperado (37) como probable causa de muerte; un metanálisis realizado posteriormente también materializó la discrepancia entre la clínica y los resultados de las autopsias realizadas, mostrando hasta un 50% de pacientes con ETEV tampoco esperada (38).

En general, podemos decir que la incidencia de la ETEV presenta un aumento exponencial progresivo más marcado si la población estudiada son varones o personas de mayor edad. Teniendo en cuenta estos factores, el aumento actual de la esperanza de vida y el mayor número de pacientes oncológicos se estima un incremento importante en los próximos años en población general con cualquier de sus manifestaciones clínicas.

Según datos del Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2010 se diagnosticaron 22.250 casos de TEP, con una mortalidad durante el ingreso del 8.9%. Se muestran en la tabla 2, según el conjunto mínimo de datos (CMDC), base de datos del Ministerio, las altas realizadas en hospitales y clínicas españolas entre 2001-2011, donde se observan los resultados de incidencia de TEP, siendo similares en varones y mujeres.

Tabla 2: Incidencia del embolismo pulmonar, base de datos del Ministerio 2001-2010.

Datos del CMBD 2001-2010	
Embolia pulmonar	
Pacientes	165.229
Edad (años)	70
Género (masculino)	78.248 (47%)

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

Se muestra en la tabla 3 los datos de incidencia de TEP, infarto de miocardio e isquemia cerebral, según los datos del Ministerio por altas hospitalarias entre los años 2001-2011; se observa que en el caso de infarto de miocardio e isquemia cerebral la proporción de diagnósticos primarios y secundarios es cercana al 90% para los primarios, en cambio en el caso del TEP encontramos hasta un 31% con diagnóstico secundario, o sea que acontecen durante el ingreso hospitalario cuando el paciente ha ingresado por otro motivo diferente, dato que nos debería al menos inquietar pues la mortalidad por TEP es mayor que la provocada por el infarto de miocardio o el ictus isquémico, y es mayor cuando es diagnóstico secundario.

Tabla 3: Incidencia embolismo pulmonar, base de datos del Ministerio 2001-2011.

	Datos del CMBD 2001-2010		
	Embolia pulmonar	Infarto miocardio	Isquemia cerebral
Pacientes	165.229	562.837	495.427
Diagnóstico primario	113.763 (69%)	515.460 (92%)	430.728 (87%)
Diagnóstico secundario	51.466 (31%)	47.377 (8,4%)	64.699 (13%)
Muerte	30.654 (19%)	69.022(12%)	71.804 (14%)
Muerte diagnóstico primario	11.995 (11%)	52.155 (10%)	52.957 (12%)
Muerte diagnóstico secundario	18.659 (36%)	16.867(36%)	18.847 (29%)

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

Según datos ofrecidos recientemente por el Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2014 se registraron 23.876 altas con diagnóstico de TEP, como podemos observar en la tabla 4.

Tabla 4: Incidencia del Embolismo pulmonar, base de datos del Ministerio en el 2014.

Datos del CMBD 2014	
Embolia pulmonar	
Pacientes	23.886
Diagnóstico primario	15.447
Diagnóstico secundario	8.439

CMBD: conjunto mínimo básico de datos

La ETEV es una entidad clínica con una importante repercusión, debido a su morbimortalidad, al aumento de su incidencia y a los costes económicos que provoca, por lo que deberíamos aunar los esfuerzos necesarios para lograr un diagnóstico más exquisito. El infradiagnóstico está influido por múltiples motivos, entre los que destaca la complejidad de la propia enfermedad debido a las múltiples formas de manifestarse, con localizaciones inusuales cada vez más frecuentes, así como la discordancia clínica tan alta que podemos encontrar en pacientes con TEP (39).

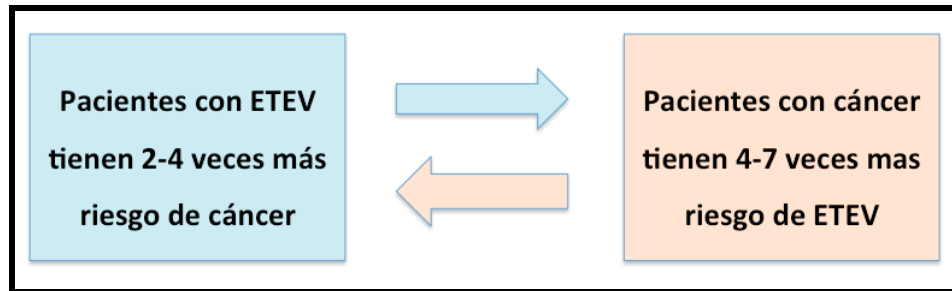
Es importante fomentar el adiestramiento de los clínicos en la ETEV, para tener conciencia de la enfermedad, basándonos en los hechos indicados, recordando los hallazgos no esperados en estudios necrópsicos y teniendo en cuenta que hasta un 40% de pacientes con TVP tienen un TEP silente (40) (41) (42), es necesario, aumentar el índice de sospecha clínica para identificar a los pacientes con riesgo de ETEV, conseguir aumentar el diagnóstico, poder disminuir las complicaciones y con ello la morbimortalidad de estos pacientes.

3.4. Incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente oncológico.

La incidencia de trombosis en pacientes neoplásicos es mayor que en la población médica sin cáncer (43) (44), considerándose por lo tanto el cáncer un factor de riesgo (FR) de la ETEV. Hasta el 10% de las trombosis idiopáticas pueden tener una neoplasia oculta (45) (46). La relación de la ETEV y el cáncer es por tanto un binomio

bidireccional; el propio cáncer aumenta la incidencia de la ETEV y la trombosis puede ser un indicador de una neoplasia oculta, como se muestra en la figura 7.

Figura 7: Binomio ETEV-Cáncer.



ETE: enfermedad tromboembólica venosa

3.4.1. Cáncer y ETEV.

Se han realizado estudios que demuestran que el cáncer aumenta la incidencia de la ETEV (47) (48) (43), considerando al propio cáncer como el responsable de aproximadamente el 20% del total de la ETEV. Se cree que la incidencia real de trombosis venosa en pacientes con cáncer está subestimada, se han descrito en autopsias de pacientes oncológicos tasas de hasta 50% de casos con ETEV no conocida (49).

En comparación con los pacientes sin cáncer, el riesgo de desarrollar una ETEV es de cuatro a siete veces mayor en pacientes con cáncer, teniendo en cuenta los riesgos similares para la enfermedad trombótica en ambos grupos salvo la diferencia marcada por la propia neoplasia (44). Los paciente oncológicos tienen hasta un 20% más riesgo de sufrir un evento trombótico, que además va a suponer uno de los principales FR para presentar una nueva trombosis; a pesar de un correcto tratamiento anticoagulante estos pacientes tienen un riesgo elevado de recurrencia trombótica.

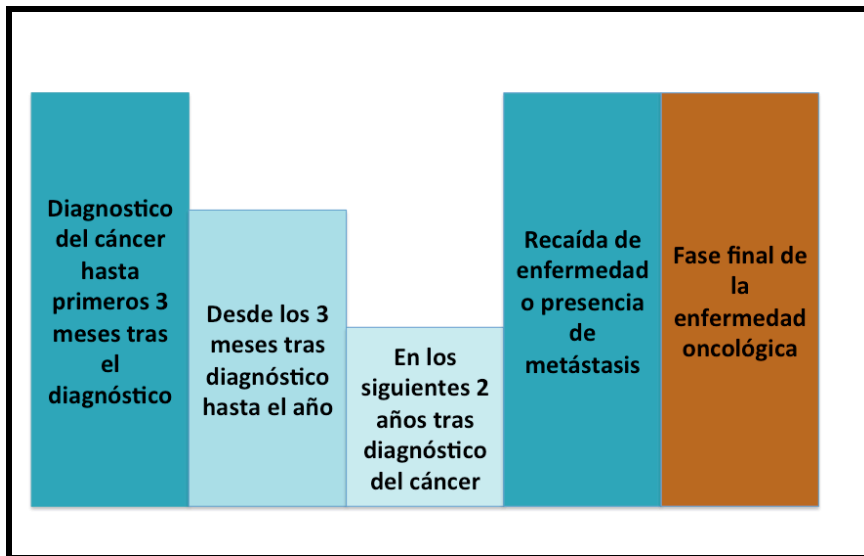
La incidencia de la ETEV en los pacientes oncológicos cambia de forma temporal con la enfermedad neoplásica; siendo alta en los primeros 3 meses, disminuye en los siguientes meses hasta el año y es menor en el segundo y tercer año del diagnóstico del cáncer (44); la incidencia pues, disminuye con el paso del tiempo desde el diagnóstico del cáncer (50), siendo más frecuente en etapas iniciales.

La incidencia también cambia según el estadio de la enfermedad oncológica; en el periodo de remisión disminuye el riesgo pero aumenta de nuevo con la recidiva o

recaída del cáncer, con la presencia de metástasis y en la fase terminal de la enfermedad, según se puede observar en la figura 8 y 9.

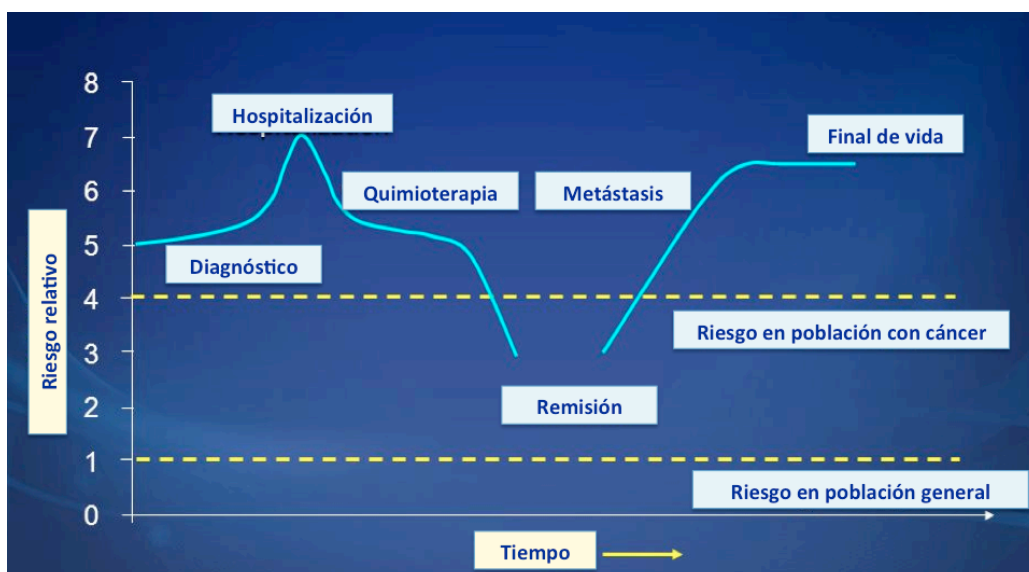
El diagnóstico de la ETEV en el primer año del cáncer es un marcador de mortalidad de forma independiente al tipo y localización del tumor (50).

Figura 8: Incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer según la evolución de la neoplasia.



ETE: enfermedad tromboembólica venosa

Figura 9: Incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer según la evolución de la neoplasia. (51)



ETE: enfermedad tromboembólica venosa

Por lo que la incidencia de la ETEV varía según el tipo de cáncer y según la extensión de la enfermedad oncológica, siendo uno de los marcadores más importantes de trombosis en pacientes con cáncer la presencia de metástasis, dónde el riesgo es de cuatro a trece veces mayor que en la enfermedad localizada (52), incluso independientemente del tipo de tumor.

En los pacientes con metástasis las incidencias más altas se han observado en los cánceres de páncreas, estomago, riñón, vejiga, útero y pulmón (52) (53). Se ha visto, que en algunos tipos de tumores la incidencia de la ETEV cambia radicalmente dependiendo de si el tumor está localizado o es metastásico, por ejemplo, en el cáncer de vejiga, melanoma y útero las incidencias de trombosis son muy bajas si la enfermedad está localizada, en cambio aumenta cuando el estadio del cáncer es avanzado (53), según puede observarse en la tabla 5.

Tabla 5: Incidencia de la ETEV en pacientes con cáncer según la enfermedad oncológica esté localizada o metastásica (eventos/100 pacientes). (53)

Incidencia de ETEV según tumos localizado o metástasis		
Tipo de Cáncer	Localizado	Metástasis
Páncreas	4.3	19.7
Estomago	2.7	12.9
Riñón	1.2	8.0
Vejiga	0.7	7.6
Útero	0.9	6.2
Pulmón	1.1	5.2
Colon	0.9	4.6
Melanoma	0.2	4.6
Ovario	0.6	3.8
Linfoma	2.0	2.9
Mama	0.6	2.8

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

El tipo de cáncer, también influye directamente en la incidencia de la ETEV en pacientes oncológicos (39) (52) (53) (54), el cáncer de páncreas y los tumores cerebrales son los que mayor incidencia alcanzan con valores anuales de ETEV de hasta 14% y 11.1% respectivamente, seguidos por la leucemia mieloide aguda, tumores gástricos, esófago y pulmón, como puede observarse en la tabla 6.

Las diferencias observadas en la incidencia de la ETEV en los diferentes tipos de cáncer se correlaciona con la biología del tipo de tumor; las neoplasias biológicamente más agresivas, metastatizan más pronto, crecen más rápidamente y la supervivencia es menor, de algun modo esto podría explicar que la incidencia de ETEV sea mayor en estos tumores (53). Los pacientes con adenocarcinoma mucinoso tienen mayor incidencia de trombosis así como algunas neoplasias hematológicas.

Diferentes estudios han analizado la incidencia de la ETEV en los distintos tipos de cáncer; en un estudio realizado en pacientes hospitalizados por Thodiyil et al la mayor incidencia de la ETEV que se observó durante el ingreso tuvo lugar en mujeres con cáncer de ovario seguida de cáncer cerebral, páncreas y linfomas (55). Según Heit et al encontraron más ETEV en pacientes con cáncer de páncreas, linfomas y neoplasias cerebrales (gliomas) seguidos por los tumores de hígado, leucemias, tumores digestivos (esófago, biliar) y ginecológicos (56). Según Blom et al la incidencia fue mayor en neoplasias hematológicas seguidas del cáncer de pulmón y digestivos (44).

Hay otros factores que igualmente han demostrado influir en la incidencia de la ETEV de forma independiente en los pacientes con cáncer (48), siendo la hospitalización uno de los más importantes. En pacientes con cáncer hospitalizados con un evento trombótico la mortalidad es hasta dos veces mayor que en pacientes con cáncer hospitalizados sin ETEV (57). Resaltar que hasta uno de cada siete pacientes con cáncer hospitalizados fallecen por un TEP (58), de los que el 60% tenían enfermedad localizada por lo que probablemente sin la consecuencia del TEP la supervivencia hubiera sido mayor.

Aunque el cáncer es conocido como un importante FR de la ETEV y hay múltiples estudios que han comprobado la influencia que tienen algunos tipos cánceres; el riesgo de presentar un episodio de trombosis no es igual en todos los pacientes con cáncer ya que hay muchos factores que influyen en ello.

Tabla 6: Incidencia de ETEV según tipo cáncer. (53)

Incidencia de ETEV según tipo cáncer			
Cáncer	Incidencia bruta (%)	Incidencia anual (%)	Incidencia anual con metástasis (%)
Páncreas	5.5	14	28.3
Cerebral	6.9	11.1	6.1
Leucemia mieloide aguda	3.7	7.4	7.4
Estómago	4.5	7.4	16.7
Esófago	3.6	5.8	10.4
Renal	3.5	4.3	12.1
Pulmón	2.4	4.3	7.4
Ovario	3.3	4.2	5.5
Hígado	1.7	4.1	7.2
Linfoma	2.8	3.7	4
Leucemia linfática crónica	2.7	3.1	2.8
Leucemia linfática aguda	2.6	3.1	3.3
Colon	2.3	2.7	5.7
Leucemia mieloide crónica	1.5	1.8	1.6
Vejiga	1.5	1.7	11.1
Útero	1.6	1.7	9.2
Próstata	0.9	1	1.3
Mama	0.9	0.9	3.8

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

3.4.2. ETEV y cáncer.

La incidencia de cáncer no conocido y diagnosticado tras un episodio sintomático de ETEV, varía según los estudios, en proporciones entre 4-14% (59) (60). En un estudio reciente realizado por Carrier et al (61), observaron en su serie un incidencia baja de cáncer tras una trombosis respecto a otros estudios realizados previamente, con una incidencia media de 3.9%; probablemente esto se debió a la edad media de los pacientes incluidos en su serie que fue de 54 años, si la edad media hubiese sido más alta también con ello probablemente la incidencia de cáncer oculto.

El diagnóstico de cáncer es mayor tras un episodio de ETEV, siendo más frecuente en el primer mes seguido de los siguientes cinco meses, posteriormente disminuye con el transcurso del tiempo desde el episodio agudo de trombosis.

Según un estudio realizado por Sørensen et al en el 2000 del Registro de Cáncer Danés (62), el riesgo de presentar un cáncer tras un episodio de trombosis está asociado a una fase avanzada del cáncer y a peor pronóstico; observaron en su registro que los tipos de cáncer más frecuentes encontrados fueron el cáncer de pulmón, seguido de próstata, páncreas, colon y mama; en cambio la leucemia y el linfoma no Hodgkin fueron los más infrecuentes.

Según White et al, que utilizó el registro de cáncer de California (63) para identificar las neoplasias más frecuentes después de un episodio de trombosis idiopática, observó en los primeros seis meses tras el diagnóstico de la trombosis que la mayoría de pacientes que se diagnosticaban de cáncer tenían enfermedad en fase avanzada. La incidencia de tumores encontrados más frecuentemente en su serie fueron la leucemia mieloide aguda seguida del cáncer de ovario, linfoma no hodgkin, páncreas, renal, estómago y pulmón.

No está claro qué porcentaje de neoplasia oculta se puede encontrar tras un episodio de trombosis venosa idiopática, se estima un 4-14%, como hemos referidos; y en más de la mitad de los casos el cáncer está en fase metastásica, por este motivo hay que considerar que debería ser fácil el diagnóstico de estos tumores ocultos con un estudio básico sin precisar búsqueda intensiva de neoplasia.

En varios estudios realizados, entre ellos cabe destacar el realizado por Piccioli et al en 2004 (64), cuyo objetivo fue evaluar el beneficio del despistaje exhaustivo de cáncer oculto en pacientes tras una trombosis idiopática, se demostró que el diagnóstico precoz no aportó un beneficio en el descenso de mortalidad en estos pacientes a pesar del diagnóstico más temprano del cáncer. No hay evidencia clínica y científica que apoye una búsqueda rutinaria de neoplasia oculta (60) en todos los pacientes con trombosis idiopáticas. Se recomienda valorar cada caso de forma independiente y asegurarse que los pacientes han realizado cribaje de neoplasias, de acuerdo a su edad y sexo, según recomendaciones locales, de no ser así se debería completar el cribado de cáncer de colon, mama, cuello uterino y próstata (65).

En un estudio reciente (66) se valoró qué FR deberían fundamentar la búsqueda de una neoplasia oculta en pacientes con ETEV idiopática, concluyeron que son la edad, género y hábito tabáquico.

Según todos estos estudios cobra interés, por tanto, la realización de una escala pronóstica de riesgo, para realizar búsqueda de cáncer oculto de forma homogénea en

los pacientes con trombosis idiopática, con el fin de consensuar qué pacientes se podrían beneficiar de un diagnóstico precoz.

Actualmente este trabajo se ha realizado por miembros del RIETE, se ha elaborado un índice pronóstico para identificar qué pacientes con ETEV aguda tiene mayor riesgo de cáncer oculto. Incluye pacientes del RIETE desde 2001-2014, de 5.863 pacientes incluidos en 444 (7.6%) encontraron neoplasia oculta, con edad media de 63 años, encontrando cáncer oculto tanto en ETEV idiopática y como en la provocada.

En su análisis multivariante, como se observa en la tabla 7, vieron que los varones, la edad mayor de 70 años, la enfermedad pulmonar crónica, el aumento de plaquetas, la anemia, los antecedentes de trombosis y cirugía reciente se asociaron de forma independiente al hallazgo de neoplasia oculta.

Tabla 7: Análisis multivariante y puntuación para identificar a pacientes con mayor riesgo de cáncer oculto. (66)

Análisis multivariante despistaje cáncer oculto pacientes ETEV menos 1 año.	
Características	Puntos
Género masculino	+1
Edad > 70 años	+2
Enfermedad pulmonar crónica	+1
Anemia	+2
Plaquetas $\geq 350.000/\text{mm}^3$	+1
Cirugía reciente	-2
Antecedente ETEV	-1

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

Según su escala los pacientes varones que puntúan más de 2 puntos podrían beneficiarse de la realización de sangre oculta en heces (SOH), niveles de antígeno prostático específico (PSA), tomografía computerizada (TC) torácico y ecografía o exploración abdominal; las mujeres con más de 2 puntos podrían beneficiarse de la realización de SOH, mamografía y ecografía o exploración abdominal.

En los varones los tumores más frecuentes encontrados fueron: pulmón, próstata y colon; en las mujeres: colon, mama y útero.

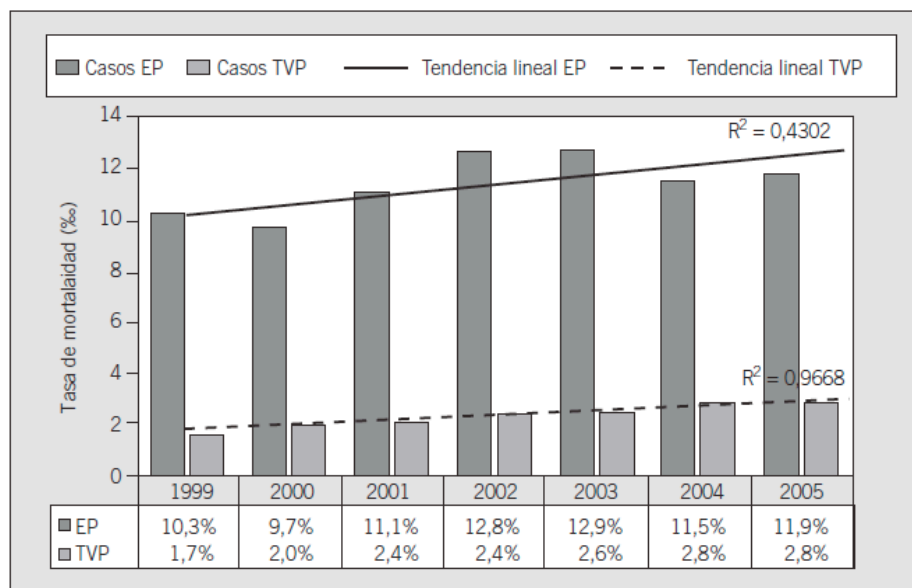
3.5. Morbilidad y Mortalidad de la Enfermedad Tromboembólica venosa.

La complicación más seria y temida de la ETEV está liderada por la mortalidad; se estima en el primer mes tras el diagnóstico entre 10-30% según los estudios realizados (67) (68) (69), la mayor mortalidad ocurre en pacientes con TEP que es hasta dieciocho veces más alta que en pacientes con TVP; un 25% de los pacientes con TEP puede manifestarse como muerte súbita (70).

Se ha podido ver en el estudio VITAE (29), que en Europa 1 cada 10 muertes son atribuidas a la ETEV y más de 1.5 millones de personas tienen un evento trombótico, provocando hasta 543.000 muertes anuales.

Según el estudio de incidencia de la ETEV en España realizado por RIETE (25), la mortalidad media de los pacientes hospitalizados por TEP por cualquier causa fue del 11.6% y en pacientes con TVP del 2.3%, con una mortalidad media en ETEV del 3.9%. Durante todo el seguimiento la mortalidad media permaneció estable todos los años con oscilaciones mínimas; 10.3% en 1999, 11.9% en 2005, con una máxima mortalidad observada en el 2003 de 12.9%, se puede observar en la figura 10.

Figura 10: Tasa de mortalidad hospitalaria por cualquier causa de los pacientes hospitalizados por ETEV: TEP Y TVP. (25)



ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

La mayor mortalidad en pacientes con TEP la determina la inestabilidad hemodinámica, se define como tensión arterial sistólica (TAS) menor o igual de 90 mmHg o una caída de al menos 40 mmHg de su tensión habitual sin causa aparente y mantenida al menos 15 minutos (25). De este modo, la mortalidad puede oscilar en pacientes con TEP entre el 15% en pacientes en TEP hemodinámicamente estable y un 58% en TEP hemodinámicamente inestables (71).

Se han descrito unos predictores de gravedad, que pueden verse en la tabla 8, que influyen de forma independiente en la mortalidad temprana en pacientes con ETEV, son la edad, sexo, raza, bajo peso, ingreso hospitalario, antecedentes de ETEV previa en el paciente y enfermedades concomitantes como la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad neurológica (alteración del estado mental) y enfermedad maligna activa (67).

También existen unos marcadores clínicos y analíticos predictores de mortalidad temprana de estos enfermos, son el síncope, hipotensión arterial, taquicardia (110 latidos por minuto), taquipnea (30 respiraciones por minuto) (72) y marcadores de daño miocárdico como la troponina y el pro-BNP (73) (74).

Tabla 8: Predictores de mortalidad ETEV. (67) (72)

Predictores independientes de mortalidad	Predictores clínicos mortalidad
Edad avanzada (> 70 años)	Síncope
Antecedentes de ETEV	Hipotensión arterial
Sexo: masculino	Hipoxemia ($pO_2 < 60$ mmHg o SatO2 < 90%)
Raza: negra	
Insuficiencia cardiaca crónica	Frecuencia cardiaca > 110 lpm
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Frecuencia respiratoria > 30 rpm
Enfermedad neurológica	Niveles altos de troponina
Enfermedad maligna activa (cáncer)	Niveles altos de pro-BNP

ETEV: enfermedad tromboembólica

Sat O2: saturación de oxígeno

Pro-BNP: N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Del mismo, se han determinado unas características ecocardiográficas que pueden predecir mal pronóstico en pacientes normotensos con TEP sintomático como son los parámetros indicadores de disfunción del ventrículo derecho (75) (76).

En cambio, a diferencia de la mortalidad, la morbilidad de estos pacientes viene marcada por las complicaciones no mortales que provocan limitación funcional crónica o retraso en la recuperación, cabe destacar entre ellas la recurrencia trombotica, el sangrado, la insuficiencia venosa crónica (IVC), el síndrome postflebítico (SPF) o la hipertensión pulmonar postrombótica (HTPP).

Respecto al gasto sanitario que implica la ETEV, aspecto tan importante en la situación politicosanitaria en la que nos encontramos actualmente, es sorprendente pero no tenemos apenas datos al respecto, se calcula que se necesita un gasto de hasta 1.300 millones de dólares en Occidente para tratar y prevenir la ETEV.

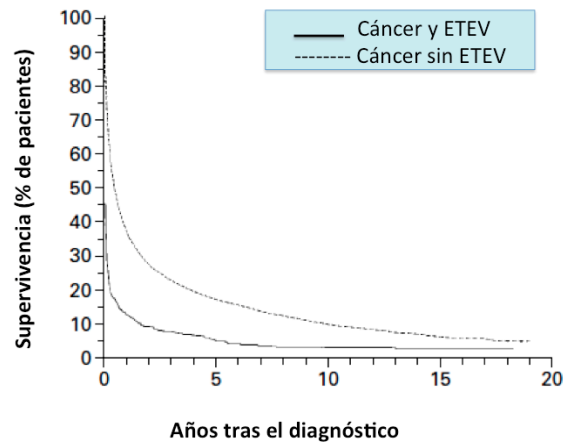
3.5.1. Morbilidad y Mortalidad de la Enfermedad Tromboembólica venosa pacientes con cáncer.

Los pacientes con cáncer con un episodio de ETEV, tienen un aumento de la mortalidad, por ello la aparición de un episodio de trombosis en pacientes neoplásicos puede considerarse un FR en el que se ve reducida la supervivencia.

En un estudio publicado en el año 2000 por Sørensen et al (62), que incluyó a los pacientes con cáncer del registro de Dinamarca desde 1977-1992, en el que compararon las complicaciones que ocurrían en pacientes con cáncer y ETEV respecto pacientes con cáncer sin ETEV, ajustados los grupos por tipo de cáncer, edad y género; se observó que la supervivencia en el primer año tras el diagnóstico fue del 12% respecto al 36% respectivamente, según se puede observar en la figura 11.

Datos de otro estudio de Khorana et al (57), realizado en pacientes con cáncer y neutropenia hospitalizados, la presencia de trombosis venosa o arterial se asoció significativamente a un aumento de la mortalidad, tanto en pacientes oncológicos con enfermedad localizada como en pacientes con metástasis.

Figura 11: Curvas de supervivencia en pacientes con cáncer y ETEV respecto a pacientes con cáncer sin ETEV. (62)

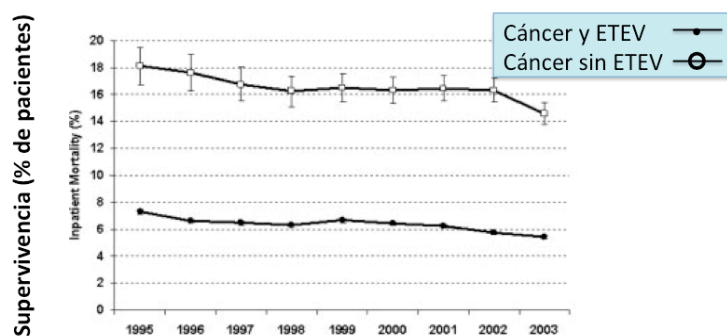


ETE: enfermedad tromboembólica

Según Khorana et al (77) la trombosis asociada al cáncer es una de las principales causas de muerte en pacientes neoplásicos en tratamiento activo con quimioterapia, independientemente del tipo de tratamiento; indicó que deberían ser motivo de preocupación las muertes por trombosis en pacientes oncológicos sin metástasis.

En un estudio (34) observacional realizado en EEUU por Khorana et al en pacientes con cáncer hospitalizados entre 1995 y 2003 en el que participaron 133 centros médicos, se observó que la mortalidad fue significativa y mayor en pacientes que desarrollaron ETEV en comparación con los que no la presentaron (16.3% frente a 6.3%, $p < 0.0001$); la mortalidad fue mayor en pacientes que presentaron TEP que en los que no lo presentaron (24.8% frente a 6.5 %, $p < 0.0001$), ver figura 12.

Figura 12: Tromboembolismo y mortalidad intrahospitalaria. (34)



ETE: enfermedad tromboembólica

Un estudio (78) de cohortes observacional mostró que pacientes con cáncer que inician tratamiento quimioterápico con un evento trombótico venoso presentan una mortalidad temprana; se evaluaron 4.458 pacientes con cáncer con tumores sólidos o linfoma maligno entre 2002 y 2006, con la colaboración de 115 centros de EEUU, desarrollaron ETEV el 2.2% de los pacientes el primer mes de tratamiento quimioterápico, muriendo 137 pacientes en los primeros 2 meses de seguimiento.

Se realizó un estudio (79) en el registro del RIETE, con los pacientes incluidos hasta febrero del 2006, del total de 14.391 pacientes incluidos hasta ese momento, se identificaron 2.945 pacientes con cáncer y 11.446 sin cáncer al diagnóstico de la trombosis. Se observó que los pacientes con ETEV y cáncer presentaban más embolismos pulmonares fatales, más recurrencias, más hemorragias mayores y fatales y un aumento de la mortalidad a los 3 meses respecto a los pacientes con ETEV sin cáncer, como se puede observar en la tabla 10.

Tabla 9: Complicaciones a los 3 meses en pacientes con ETEV con o sin cáncer. (79)

Pacientes N (%)	Cáncer N=2.945	Sin cáncer N= 11.446 (%)	Odds ratio (IC:95%)
3 meses resultados clínicos			
TEP mortal	78 (2.6)	156 (1.4)	2.0 (1.5-2.6)
ETEV recurrente	155 (5.3)	229 (2.0)	2.7 (2.2-3.4)
Sangrado fatal	127 (4.3)	224 (2.0)	2.6 (1.8-2.8)
Sangrado mayor	127 (4.3)	224 (2.0)	2.6 (1.8-2.8)
Mortalidad global	656 (22.2)	509 (4.4)	6.2 (5.4-7.0)

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

TEP: tromboembolismo pulmonar

No todos los pacientes con cáncer que mueren por complicaciones de la ETEV tienen enfermedad metastásica y se encuentran al final de la vida, como se ha demostrado en algunos estudios, cabe destacar a Trujillo et al (80), que utilizó datos del RIETE, de 6.476 pacientes con ETEV y cáncer incluidos, observó que hasta uno cada diez pacientes con cáncer tenía menos de cincuenta años, sólo el 20% tenían metástasis cuando morían por TEP fatal y el 27% cuando morían por sangrado fatal, como puede verse en la tabla 10.

Tabla 10: Complicaciones fatales en pacientes con cáncer. (80)

	TEP mortal	Hemorragia fatal
Pacientes (N)	167	71
Edad < 50 años	16 (9.6%)	5 (7.0%)
No metástasis	34 (20%)	19 (27%)
Tromboprofilaxis	29 (17%)	13 (18%)

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

TEP: tromboembolismo pulmonar

En conclusión, la ETEV está frecuentemente asociada a pacientes con cáncer tanto localizado como metastásico e influye directamente en la mortalidad de estos pacientes, siendo responsable del 9% de las muertes en pacientes con cáncer, aunque la mortalidad es mayor en pacientes con enfermedad oncológica avanzada también encontramos cifras importantes en pacientes con enfermedad localizada lo que debe preocuparnos y alentarnos a identificar a los pacientes de riesgo sobre los que podamos incidir precozmente.

La ETEV no solo es una causa de muerte directa en pacientes con cáncer tras la progresión de la propia enfermedad oncológica sino que las complicaciones derivadas de la propia trombosis también pueden influir en la mortalidad en estos pacientes y concomitantemente influye en una evolución más tórpida de la neoplasia y de la progresión de la misma por el estado de hipercoagulabilidad que provoca.

4. Complicaciones crónicas de la enfermedad tromboembólica venosa.

4.1. Insuficiencia venosa crónica.

La IVC o SPF se produce por la destrucción de las válvulas venosas del sistema venoso profundo impidiendo el retorno venoso adecuado; se produce por la hipertensión venosa secundaria a la insuficiencia valvular, por la persistencia de material trombótico y por la afectación microvascular residual.

En un estudio realizado en España en 2004 se concluyó que a pesar de una correcta anticoagulación la incidencia precoz del SPF es alta, por ello se necesitan mejores métodos para la evaluación y prevención del SPF; observaron que el único factor relacionado con el desarrollo del SPF era la localización de la TVP conllevando un alto riesgo de SPF tanto en localización proximal como distal (81).

Se puede manifestar con dolor, edema, alteración de la piel y úlceras en la extremidad afecta, puede aparecer tras el proceso agudo o manifestarse más allá de los 5 años, con una incidencia de hasta el 30% de los casos (82).

Es necesaria la identificación más precisa de los FR del síndrome de estasis venosa y úlceras venosas en los pacientes con ETEV para conseguir una prevención más eficaz (83); se pueden observar los predictores de SPF en la tabla 11.

Un estudio realizado en el 2005 ya demostró que provoca alteración de la calidad de vida de los pacientes, hasta un tercio de forma inmediata al evento y posteriormente se prolonga a largo plazo (84).

Tabla 11: Predictores del SPF.

Factores Predictores de SPF
Edad avanzada
Obesidad
TVP previa ipsilateral
Localización iliaco-femoral de la TVP actual
Remisión de los síntomas tardíamente
Insuficiente tratamiento anticoagulante
Falta de recanalización venosa tras los primeros 6 meses

SPF: síndrome postflebítico

Es importante poder realizar un diagnóstico precoz, es imprescindible documentar el antecedente de TVP y realizar una exploración completa. Villalta y Prandoni (85), nos proporcionaron una escala para poder diagnosticar el SPP y valorar su grado de severidad, se publicó en 1994, valora el SPF con una puntuación de 0-33; estableciendo el diagnóstico de SPF si se obtiene una puntuación mayor de 5 o la presencia de una úlcera en el miembro afecto, como puede observarse en la tabla 12.

Tabla 12: Escala de Villalta-Prandoni para valoración SPF. (85)

Escala de Villalta-Prandoni para valoración SPF				
Cada parámetro puntúa entre 0-3 según grado de afectación				
Síntomas y signos	Ninguno	Leve	Moderado	Severo
Pesadez	0	1	2	3
Calambres	0	1	2	3
Dolor	0	1	2	3
Prurito	0	1	2	3
Parestesias	0	1	2	3
Edema pretibial	0	1	2	3
Piel indurada	0	1	2	3
Hiperpigmentación	0	1	2	3
Éstasis venoso	0	1	2	3
Eritema	0	1	2	3
Dolor a la compresión de la pantorrilla	0	1	2	3
Ulceración	0	1	2	3
PUNTUACION TOTAL				
Puntuación < 5: SPF ausente				
Puntuación 5-9: SPF leve				
Puntuación 10-14: SPF moderado				
Puntuación ≥ 15: SPF severo				

SPF: síndrome postflebitico

4.2. Hipertensión pulmonar postrombótica.

La HTPP es una de las peores complicaciones a largo plazo tras un TEP agudo con repercusión importante en la morbilidad de estos pacientes. La incidencia real es desconocida; en los estudios realizados los datos existentes hablan de cifras tan sorprendentes que oscilan entre 1-5% de los pacientes con un episodio de TEP agudo previo (44) (87) (88) (89).

El desencadenante para el desarrollo de la HTPP es la resolución incompleta de la trombosis pulmonar que provocará un aumento de las resistencias vasculares; influye también la afectación del pequeño vaso siendo esta afectación microvascular la explicación de la HTPP en ausencia de recidiva trombótica pulmonar (90).

La patogenia de la HTPP no es simple, parece que pueden influir factores genéticos (91); mecanismos inflamatorios y algunas condiciones clínicas (92); por lo que la fisiopatología implicada es compleja y sólo en parte conocida.

Según parece la incidencia de la HTPP es más frecuente de lo descrito en la literatura (93); puede cursar de forma asintomática u oligoasintomática, esto conlleva en ocasiones retraso en el diagnóstico o en el peor de los escenarios la falta de éste. Sin diagnóstico no se puede tratar, en cambio el no tratar supone un alto riesgo de insuficiencia cardiaca derecha (94) (95). Por otra parte la clara asociación entre las recurrencias tromboembólicas y el desarrollo de HTPP apoyan la necesidad de optimizar el tratamiento anticoagulante en los pacientes con TEP (91).

Es primordial poder conocer todos aquellos factores que pueden influir en el desarrollo de HTPP en los pacientes con TEP agudo, ya se han descrito algunos de ellos aunque queda un extenso y necesario campo por investigar.

La edad y el antecedente de TEP se han asociado de forma estadísticamente significativa en el desarrollo de HTPP en estudios realizados (93) (87). En un estudio del año 2009, David Jiménez et al (91) identificó unos factores que pueden estar implicados en el desarrollo posterior de la HTPP. Respecto a las características del TEP agudo estaban implicados los siguientes parámetros: TEP idiopático, TEP masivo, TEP recurrente, defectos grandes de deplección en el momento agudo y persistencia de la HTP tras 5 cinco semanas del cuadro agudo de TEP. También se describieron unos factores clínicos (91) que pueden ser predictores de la HTPP como son la presencia de derivaciones ventriculares, enfermedades inflamatorias crónicas, esplenectomía y se

han implicado nuevos predictores de HTPP como son el tratamiento sustitutivo tiroideo y el cáncer (91). Ver tabla 13 los factores que pueden influir en la HTPP.

Tabla 13: Factores que pueden influir en el desarrollo de HTPP en el TEP.

Factores que pueden influir en el desarrollo de HTPP en el TEP	
Características TEP agudo	Factores clínicos
TEP masivo	Derivaciones ventriculares
TEP recurrente	Enfermedades inflamatorias crónicas
TEP idiopático	Esplenectomía
Grandes defectos deplección	Tratamiento sustitutivo tiroideo
HTP tras 5 semanas del evento agudo	Cáncer

TEP: tromboembolismo pulmonar

HTP: hipertensión pulmonar

HTPP: hipertensión pulmonar postrombótica

Es importante ampliar este campo de investigación para así poder identificar todos aquellos factores que puedan influir en el desarrollo de HTPP; realizar diagnóstico y tratamiento más precoz, mejorando de este modo el pronóstico de la enfermedad.

5. Recurrencia de la ETEV.

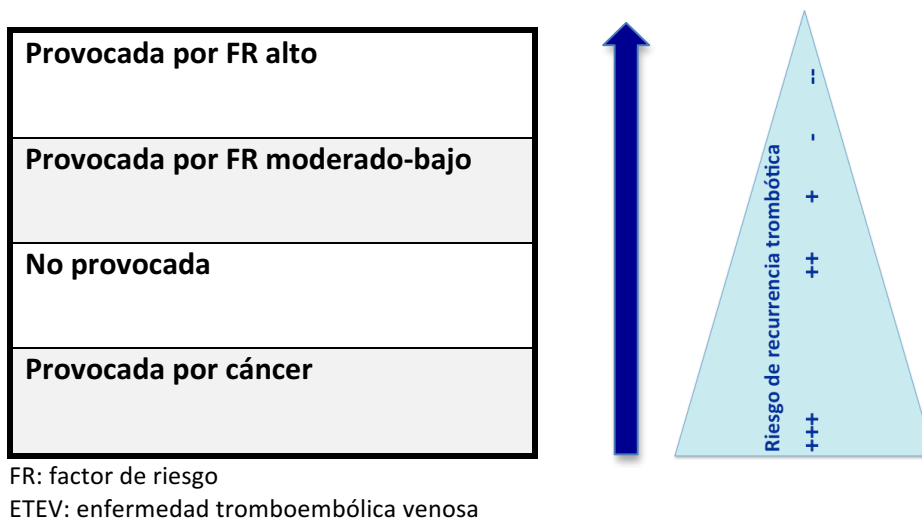
El riesgo de recurrencia de la ETEV oscila entre el 0.1% y el 0.2% por año con un aumento progresivo paralelo al aumento de edad del paciente.

Si se realizará un estudio más exhaustivo a los pacientes con ETEV, estudio que podríamos denominar de “extensión de la enfermedad tromboembólica”, se podría comprobar que hasta una tercera parte de los pacientes con TVP en EEII tienen un TEP silente (96) que podríamos ver con una TC; y en más de la mitad de los pacientes con TEP sintomático encontraríamos una TVP silente en EEII al realizar una ecografía venosa por compresión con/sin doppler (ED); 45% de estas TVP son proximales y 15% distales. Este conocimiento de la extensión de la ETEV podría tener un peso importante en cuanto a la decisión terapéutica individualizada y podría ayudar a estimar riesgo de recidiva, pues la extensión de la ETEV parece influir en la recurrencia.

5.1. Desencadenante de la ETEV y recurrencias.

El riesgo de recurrencia es menor para eventos trombóticos provocados por la presencia de un FR transitorio que para aquellas trombosis de causa no conocida sin la presencia de un FR (97). Se ha visto tras la revisión de quince ensayos clínicos que el riesgo de recurrencia es 2.3-2.5 veces mayor cuando la trombosis es idiopática, 7.9-10.6 veces si el FR es quirúrgico y 1.4-1.8 veces si el FR es médico (98), como podemos observar gráficamente en la figura 13.

Figura 13: Riesgo de recurrencia ETEV según desencadenante de trombosis inicial.
(11)



5.2. Tratamiento y recurrencia.

Es conocido de antaño que el tratamiento con una anticoagulación correcta es el soporte fundamental en el que se basa la disminución del riesgo de recurrencia, siendo por el contrario la principal causa de recurrencia el tratamiento anticoagulante inadecuado como ya indicaba Lagerstedt en 1985 (99).

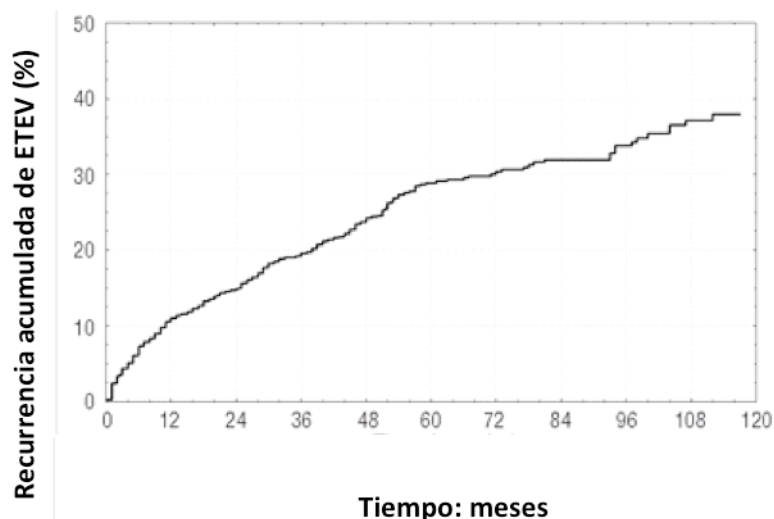
Durante los primeros meses de tratamiento de ETEV se puede producir recurrencia de la ETEV incluso con tratamiento anticoagulante adecuado, pero el riesgo de recurrencia es menor con el inicio de la anticoagulación tras el evento trombótico agudo y aumenta según nos alejamos del cuadro clínico agudo aun realizando tratamiento de prevención secundaria con anticoagulación extensiva (100).

Según un estudio realizado por Prandoni et al (101), realizado con 1.626 pacientes con ETEV, tanto en manifestación de TVP como TEP inicial, con un

seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante de cuatro años de media y máximo de diez años, se analizaron los resultados de recurrencia de todos los pacientes incluidos y se realizó un subanálisis en los pacientes con ETEV idiopática que representaba el 53.1% del total. La tasa de recurrencia aumentó con el paso del tiempo siendo del 6% en los primeros 3 meses y alcanzando el 40% a los 10 años de seguimiento. La tasa de recurrencia en su población fue el doble en los casos de ETEV idiopática frente a la ETEV secundaria, más del 50% de los pacientes recurrieron a los 10 años en este subgrupo.

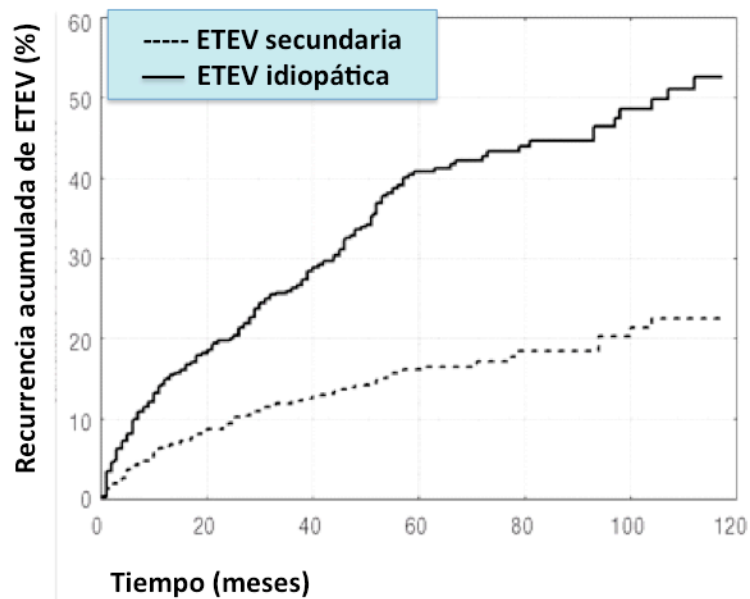
En este estudio (101), las tasas de recidiva trombótica que encontró en pacientes con ETEV idiopática, trombofilia, TVP como primera presentación, tratamiento cortos (menores de seis meses) y en pacientes mayores, fueron más altas. Prandoni et al dieron protagonismo a la presencia de trombofilia que adquirió un papel importante en la recidiva trombótica. Su estudio apoyó que los pacientes con ETEV idiopática tenían más del doble de riesgo de recurrencia que los pacientes con ETEV secundaria y sugirió que la trombofilia era un factor independiente de recurrencia. Ver figuras 14 y 15.

Figura 14: Recurrencia acumulada tras suspender el tratamiento anticoagulante. (101)



ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

Figura 15: Recurrencia acumulada tras suspender tratamiento ETEV secundaria/idiopática. (101)



ETEVI: enfermedad tromboembólica venosa

La importante tasa de recidiva trombótica tras suspender el tratamiento y su implicación en el pronóstico del paciente, ha motivado estudios observacionales diversos con el objetivo de intentar valorar aquellos hallazgos clínico patológicos que puedan influir en las recidivas y elaborar unos ítems para el diseño de una escala de riesgo que permita establecer unas pautas de tratamiento individualizadas más adecuadas en los diferentes escenarios trombóticos, buscando el equilibrio de duración y dosis con la prevención de recidivas y sangrado en pro del paciente.

La recurrencia trombótica tras suspender el tratamiento depende de los FR de cada paciente y su situación clínica. Se ha visto que las recurrencias son más frecuentes en los casos de trombosis idiopáticas, en las sintomáticas y en los que tengan un FR permanente frente a las trombosis con causa conocida, asintomáticas o con FR transitorio (102) (103) (104) (105).

Detallaremos más adelante las causas conocidas que parece que pueden influir en la aparición de la recurrencia aunque hay un amplio abanico de interrogantes en este aspecto.

5.3. Tipo de trombosis inicial y recurrencia trombótica.

Los pacientes que han sufrido una ETEV en cualquiera de sus entidades clínicas, TEP o TVP, tienen mayor riesgo de recurrencia que los pacientes que no han tenido un evento trombótico previo (101) (100). El riesgo de recurrencia es hasta cincuenta veces mayor en pacientes con ETEV previa (24), respecto a pacientes sin trombosis previa independientemente del tiempo transcurrido de la trombosis.

Como ya se ha mencionado, la TVP y TEP, son dos manifestaciones clínicas de una misma entidad clínica, según cuál sea la manifestación clínica inicial como debut de la ETEV, influirá en el mayor o menor riesgo de sufrir recurrencia trombótica según se ha visto en estudios observacionales. Los pacientes que inicialmente se manifiestan como TEP tienen mayor riesgo de recurrencia en forma de TEP y aquellos que se presentan como TVP recurren más en forma de TVP posteriormente.

En un estudio realizado por Farge et al (106), se analizaron 7.911 pacientes con cáncer y ETEV, de estos tenían TVP 3.786 pacientes y TEP 4.125 pacientes; durante el tratamiento anticoagulante, el porcentaje de recidivas y el de hemorragias fue similar en ambos grupos, si bien fue más frecuente que los pacientes que presentaron TEP como diagnóstico inicial recidivaran también en forma de TEP, ver tabla 14.

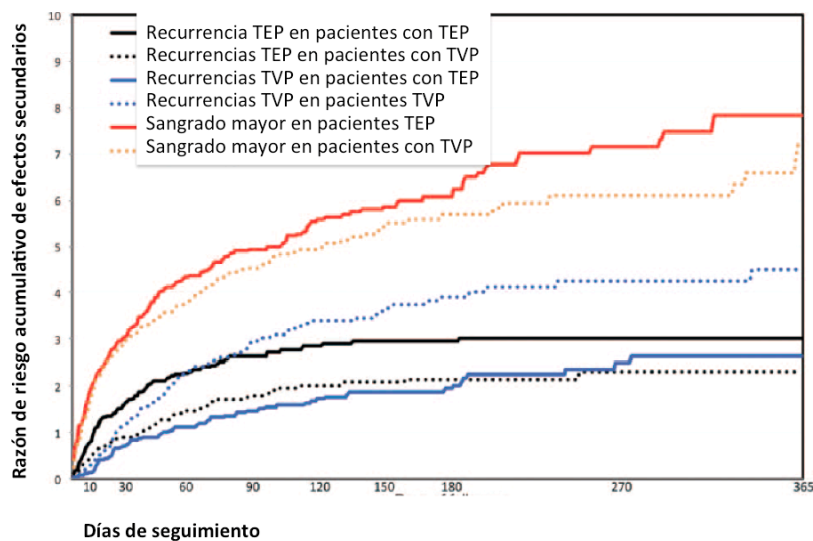
Tabla 14: Diagnóstico primario y recidivas en el TEP y en la TVP. (106)

	TEP		TVP		p
	Eventos N	Eventos por 100 pacientes-año	Eventos N	Eventos por 100 pacientes-año	
Pacientes (N)	4.125		3.786		
Años tratamiento	1,691		1,492		
Recidivas TEP	109	6.4 (5.3-7.7)	69	4.6 (3.6-5.8)	0.03
Recidivas TVP	72	4.3 (3.4-5.3)	122	8.2 (6.8-9.7)	< 0.001
Recidivas ETEV	181	10.7 (9.2-12.4)	191	12.8 (11.1-14.7)	0.08
Hemorragias graves	199	11.8 (10.2-13.5)	168	11.3 (9.7-13.1)	0.67
Muertes	1.342	79.4 (75.2-83.7)	1.009	67.6 (63.6-71.9)	< 0.001

TEP: tromboembolismo pulmonar TVP: trombosis venosa profunda
ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa N: número de pacientes

Así mismo, los pacientes que inicialmente presentaron TVP solían recaer más frecuentemente con una nueva TVP, como se muestra en la tabla 14 y en la figura 16. Las tasas de recurrencia fatal fueron más altas en los primeros tres meses de seguimiento.

Figura 16: Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con tratamiento. (106)



TEP: tromboembolismo pulmonar
TVP: trombosis venosa profunda

La tasa de recurrencias son mayores cuando es mayor la carga trombótica de los pacientes; tienen mayor tasa de recurrencias los pacientes con TEP y TVP concomitantes, que aquellos que se manifiestan solamente con TEP o TVP de forma aislada (107) (70). Esto ya lo documentó en 1989 y 1998 Monreal et al (108) (109) que aconsejó la realización de una venografía en pacientes con TEP para detectar un grupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Apoyan estos datos los resultados de estudios (110) en los que se observó que los pacientes con TVP sintomática y TEP silente tenían un mayor riesgo de ETEV recurrente que los pacientes que tenían TVP sintomática sin TEP silente.

5.4. Paciente y recurrencia trombótica.

El principal factor relacionado con las recurrencias, como ya se ha comentado, es un tratamiento anticoagulante inadecuado pero se han descrito una serie más amplia de factores que parece que contribuyen en la recurrencia de la ETEV sin una

clara evidencia científica actual pero son motivo de múltiples estudios con objetivo de poder clasificar a nuestros pacientes según riesgo de recurrencia e individualizar más exquisitamente nuestra terapia anticoagulante en dosis y tiempo.

Se han descrito factores relacionados con el propio paciente como son sexo, edad, raza, obesidad, cardiopatía, neumopatía, insuficiencia hepática y renal, presencia de infecciones intercurrentes y enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

5.4.1. Obesidad.

Varios estudios (69) (111) (112), han relacionado el aumento del índice de masa corporal como marcador de riesgo de recurrencia trombótica tras finalizar el tratamiento anticoagulante de un evento trombótico agudo, por lo que debemos tenerlo presente como posible marcador de recurrencia.

5.4.2. Sexo.

El sexo masculino ha demostrado ser marcador de riesgo trombótico en diversos estudios realizados (96) (113) (114).

En un estudio prospectivo realizado por Christiansen et al (114) con 474 pacientes con una primera TVP, provocada o no provocada, observaron un riesgo de recurrencia para los varones del 4.1% frente a 1.6% para las mujeres por persona y año en un seguimiento realizado con una media de 7.3 años.

5.4.3. Raza.

Encontramos escaso estudios al respecto; en un estudio epidemiológico realizado en California (115), con más de 23.000 pacientes con ETEV, se analizó la incidencia de recurrencia trombótica en varios subgrupos étnicos. Los pacientes asiáticos o de las islas del Pacífico, tenían un riesgo de recurrencia 0.7 veces menor que en la población caucásica; en los hispanos y afroamericano no se demostró este aumento de recurrencia.

5.4.4. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Se ha descrito una estrecha relación de la EII con la ETEV, no sólo como FR sino como marcador de recurrencia.

Novacek et al (116), realizó un estudio prospectivo con 2.811 pacientes con ETEV y EII comparándolos con pacientes sin EII; comprobó que la probabilidad de

recurrencia de ETEV tras 5 años de suspender el tratamiento anticoagulante fue mayor en los pacientes con EII, realizó un ajuste para evitar factores de confusión, concluyendo que la EII es un FR independiente para la recurrencia trombótica.

5.4.4. Síndrome antifosfolípido.

Los pacientes con SAF tienen un 50-70% de riesgo de recidiva trombótica al suspender el tratamiento anticoagulante según estudios realizados (117), sobretodo en los primeros meses de la suspensión del tratamiento; interesante destacar que el SAF suele provocar recurrencia en la misma localización del sistema vascular que el evento trombótico inicial (118).

5.5. Localización de la trombosis y recurrencia.

La localización anatómica de la trombosis es un factor que puede influir en la recidiva (119) (120); en las trombosis localizadas en EEII son más frecuentes las recurrencias cuando la localización es proximal frente a la distal. Las localizaciones inusuales como son las cerebrales, abdominales tienen más riesgo de recurrencia porque suelen ligarse a trombofilia o presencia de síndromes mieloproliferativos subyacentes aunque en realidad hay poca literatura al respecto por su infrecuencia. Las trombosis en EESS aun siendo una localización inusual tienen menor riesgo de recurrencia que las trombosis en EEII.

5.6. Trombosis residual y recurrencia.

La falta de resolución del trombo demostrado por pruebas de imagen ha sido considerado como marcador de recurrencia en múltiples estudios (121).

Pandroni et al en un estudio realizado (122) con el objetivo de valorar el trombo residual como factor predictivo de recurrencia, observó una tasa de recurrencia de 2.4 en pacientes con restos trombóticos frente a pacientes con recanalización total de la trombosis.

Se ha observado en un estudio de Emmerich et al (123) realizado con el objetivo de valorar la implicación del trombo residual, que la recidiva trombótica no siempre aparece localmente sino en otras localizaciones incluso contralaterales, por lo que el trombo residual debería considerarse un factor de estado pretrombótico subyacente en lugar de un disparador local de recurrencia.

5.7. Dímero D y otros biomarcadores en la recurrencia.

El dímero D (DD) alto persistente tras 1 mes de suspender el tratamiento, incrementa en más del doble el riesgo de recidivas tromboticas según algunos estudios realizados (124) (125).

En el ensayo PROLONG (126) pacientes con TVP proximal no provocada y dímero D altos tras un mes después de suspender el tratamiento, se beneficiaron del reinicio del tratamiento anticoagulante. Los pacientes con dímero D alto que no continuaron tratamiento presentaron 15% de recurrencias frente a un 2.9% en los pacientes a los que sí se les reinició la anticoagulación.

En un metanálisis (127) realizado posteriormente, el dímero D positivo se asoció con un 2.6 veces mayor riesgo de recurrencia, tras realizar un despistaje de factores de confusión.

Otros biomarcadores también se han descrito como predictores de recurrencia, aun con resultados diferentes en los distintos estudios relacionados, son el aumento de trombina, sP-selectina y factor VIII, ver tabla 15.

Tripodi et al (128), realizó un estudio con una población de 254 pacientes con ETEV no provocada con un seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante de dos años y siete meses, realizó mediciones de trombina y el tiempo de retraso en presencia o ausencia de trombomodulina; concluyó que el aumento de trombina podía ayudar a identificar a pacientes con riesgo de recurrencia, y esta trombina podía apreciarse mejor en presencia de trombomodulina.

Tabla 15: Biomarcadores que influyen en la recurrencia. (124) (125) (128)

Biomarcadores
Aumento Dímero D
Aumento de factor VIII
Aumento de sP-Selectina
Aumento trombina

Hay otros parámetros analíticos menos validados, según puede observarse en la tabla 16; como son la anemia, la leucocitosis y la trombocitosis que han demostrado en algunos estudios observacionales ser factor de recidiva trombótica.

En un estudio con datos del RIETE, realizado por Trujillo et al (129) demostró la influencia de los leucocitos en el desarrollo de recurrencias trombóticas en pacientes con cáncer, dato que comentaremos más adelante.

Tabla 16: Otros parámetros de riesgo relacionados con la recurrencia.

Otros Parámetros
IMC > 35 Kg/m ²
Hemoglobina < 10 g/dl
Leucocitos > 11.000/mm ³
Plaquetas > 350.000/mm ³

IMC: índice de masa corporal

Fahrni et al (130), analizó la relación de proporción de riesgo de los diferentes FR relacionados con la ETEV recurrente, encontrados en diferentes estudios, como puede observarse en la tabla 17.

Tabla 17: Factores relacionados con la recurrencia en la ETEV. (130)

Factor Riesgo	Riesgo Relativo Odds Ratio (IC 95%)
TVP proximal no provocada	2.3 (1.8-2.9)
Obesidad	1.6 (1.1-2.4)
Sexo masculino	2.8 (1.4-5.7)
Dímero D positivo	2.6 (1.9-3.5)
Trombosis residual	1.5 (1.1-2.0)
Trombofilia hereditaria	1.5 (1.1-1.9)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2.5 (1.4-4.2)
Anticuerpos antifosfolipido	2.4 (1.3-4.1)
Raza: asiático, pacífico	0.7 (0.5-0.9)

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

5.8. Escalas predictoras de recurrencia.

Existen pocas escalas de validación de recurrencia; estas escalas pretenden identificar a pacientes con alto riesgo de recurrencia en los que sería beneficioso mantener la anticoagulación y aquellos con bajo riesgo en los que se podría valorar suspender la anticoagulación.

Cabe destacar el modelo de predicción de Viena donde Eichinger et al (131); evaluó la recurrencia en pacientes con ETEV no provocada, analizó 929 pacientes con un seguimiento de cuarenta y tres meses. Utilizó variables conocidas como predictores de recurrencia como el sexo, la localización del primer evento de trombosis y el dímero D tras la interrupción del tratamiento anticoagulante. Analizó los resultados de recurrencia a los dos, cinco y diez años; objetivó una recurrencia de 13.8, 24.6 y 31.8 respectivamente tras suspender la anticoagulación.

Un nuevo modelo de predicción de Viena, demostró que las determinaciones del DD tras suspender el tratamiento en múltiples puntos del tiempo al azar, se podían utilizar en cualquier momento a partir de la tercera semana hasta los quince meses después de la interrupción de anticoagulación como marcador de recurrencia (132).

El modelo de predicción de DASH, ver tabla 18; basado en un metanálisis de 1.818 pacientes, con un seguimiento de veintidós meses también fue utilizado para valorar la recurrencia de la ETEV en pacientes con trombosis no provocada. Utilizó FR similares, como fueron el DD tras suspender tratamiento anticoagulante (2 puntos), edad mayor de 50 años (1 punto), sexo masculino (1 punto) y tratamiento hormonal en el momento de la trombosis (-2 puntos) (133).

Tabla 18: Escalas de predicción de recurrencia DASH. (133)

Variable	Puntuación
Dímero D alto	2
Menor 50 años	1
Varón	1
ETEV asociada a tratamiento hormonal	-2

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

La tasa de recurrencia anual asociada con las puntuaciones DASH (-2 a 4) varió de 1.8% hasta el 19.9% por año. Concluyeron que con un riesgo de recurrencia bajo (puntuación inferior o igual a uno), se podría valorar suspender la anticoagulación a largo plazo, en cambio, una puntuación de DASH mayor de dos recomendaba proseguir con la anticoagulación incluso con un riesgo de sangrado aceptable.

El modelo "Rodger" o "HER DOO2" (134) evaluó el riesgo de ETEV recurrente, intentó identificar a pacientes de bajo riesgo de recurrencia que podrían interrumpir de forma segura el tratamiento anticoagulante en una cohorte prospectiva de 646 pacientes con ETEV no provocado con un seguimiento de dieciocho meses, analizó sesenta y nueve predictores de recurrencia. Analizó variables predictoras de recurrencia con puntuaciones diferentes basándose en el sexo de los pacientes, como puede observarse en la tabla 19. Identificó a mujeres de bajo riesgo que eran aquellas sin FR o con un sólo FR, con riesgo de recurrencia del 1.6%, que se podrían beneficiar de suspender tratamiento anticoagulante a largo plazo, en cambio no identificó ningún grupo de bajo riesgo en los varones. Todos los varones y mujeres con más de un FR se consideró que debían seguir con tratamiento anticoagulante extensivo.

En un estudio realizado en RIETE, en el que se analizaron 2.338 pacientes con un seguimiento de al menos tres meses, con trombosis idiopática en la que se excluyeron pacientes con cáncer, inmovilización, cirugía o viajes recientes. Se objetivó mayor recurrencia en varones y pacientes con IMC < 30 Kg/m²; en cambio, no encontraron mayor recurrencia con otras variables analizadas como fueron el sexo, niveles de creatinina, insuficiencia cardiaca o broncopatía previa.

Tabla 19: Escalas de predicción de recurrencia HER DOO2. (134)

	Hombres		Mujeres
H	Hiperpigmentación de la EEII	H	Hiperpigmentación de la EEII
E	Edema	E	Edema
R	Rubefacción	R	Rubefacción
D	Dimero D $\geq 250 \mu / L$	D	Dimero D $\geq 250 \mu / L$
O	Obesidad (IMC > 39 Kg/m ²)	O	Obesidad (IMC > 39 Kg/m ²)
O	Edad > 65 años.	O	Edad > 65 años.

EEII: extremidades inferiores

IMC: índice de masa corporal

En la tabla 20, podemos observar un resumen de los principales estudios realizados en recurrencia trombótica con el objetivo de analizar unos predictores y diseñar unas escalas de recidiva trombótica de la ETEV.

Tabla 20: Resumen de las escalas de predicción de recurrencia ETEV. (130) (131) (133) (134)

Modelo	Rodger. HER DOO2 2008	Viena 2010	DASH 2012
Pacientes (N)	646	929	1.818
Diseño	Estudio prospectivo cohortes	Estudio prospectivo cohortes	Metaanálisis
Variables	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentación (1 punto) • Edema (1 punto) • Enrojecimiento (1 punto) • Dímero D $\geq 250 \mu /L$ durante AC (1 punto). • Obesidad (IMC $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) (1 punto) • Edad ≥ 65 años (1 punto) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo masculino • TVP proximal • Dímero D alto tras suspender AC 	<ul style="list-style-type: none"> • Dímero D alto al suspender AC (2 puntos) • Edad ≤ 50 años (1 punto) • Sexomascuino(1 punto) • Tratamiento hormonal (menos 2 puntos)
Escala total	0-6	0-350	- 2-4
Riesgo recurrencia	Mujeres ≤ 1 : 1,6% Mujeres ≥ 2 : 14,1%	2-15% dependiente de la puntuación.	Puntuación ≤ 1 : 3,1% Puntuación 2: 6,4% Puntuación ≥ 3 : 12,3%
Bajo riesgo	≤ 1 : 1,6% (IC 95% IC: 0,3-4,6)	≤ 180 : 4,4% (IC 95% IC: 2,7-6,2)	≤ 1 : 3,1% (IC 95% IC: 2,3-3,9)

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

N: número de pacientes

AC: anticoagulación

IMC: índice de masa corporal

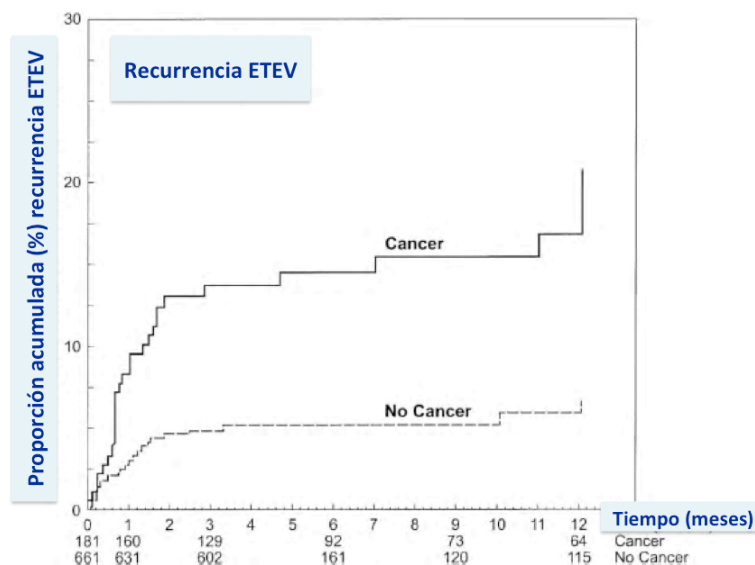
El riesgo de sangrado en pacientes con anticoagulación por un evento trombótico es de 1-3% en pacientes generales, aumentando este riesgo casi al doble en pacientes ancianos, oncológicos y con comorbilidad asociada. Se acepta un riesgo de recurrencia anual por debajo del 5%; por lo que si el paciente presenta un riesgo de recurrencia menor a 3% sería justificable valorar suspender la anticoagulación frente a mantenerla. Todas estas escalas predictivas de recurrencia intentan ser soporte de ayuda terapéutica en pacientes complicados con ETEV.

Podemos concluir diciendo que, en general, los modelos predictivos de recurrencia nos pueden ayudar a identificar subgrupos de pacientes de bajo riesgo que podrían beneficiarse de suspender el tratamiento anticoagulante pero todos los modelos de predicción de riesgo de recurrencia están limitados por la ausencia de un gran ensayo clínico prospectivo para identificar el mejor modelo de estratificación del riesgo trombótico.

5.9. Cáncer y recurrencia.

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de recurrencia que los pacientes sin cáncer como se ha visto en varios estudios; en un estudio realizado por Prandoni et al (46), encontró un aumento de la tasa de recurrencia trombótica en pacientes oncológicos frente a pacientes sin cáncer, alcanzando hasta un 17.5% a los 2 años, según se puede observar en la figura 17.

Figura 17: Tasa de recurrencia en pacientes con/sin cáncer. (46)



ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

Podemos clasificar los FR de recurrencia trombótica en dos grupos en el paciente con cáncer; el primer grupo incluiría los factores clínicos como la edad joven, el sexo femenino, la ETEV previa, el cáncer de pulmón o el gastrointestinal y la presencia de metástasis, en un segundo grupo incluiríamos los biomarcadores.

Hay otros FR relacionados con el cáncer como son la presencia cáncer activo, biología del tumor, localización, extensión cáncer, tratamiento antineoplásico, tratamiento hormonal y otros fármacos utilizados como terapia antineoplásica que se han relacionado también con la recidiva trombótica.

El riesgo de recurrencia trombótica se incrementa de 2-4 veces en pacientes oncológicos y hasta 4.2 veces si reciben tratamiento quimioterápico (135).

Monreal et al (79), analizaron una población registrada en el RIETE, pacientes con ETEV y cáncer y pacientes con ETEV sin cáncer; con el objetivo de poder identificar FR en los pacientes con cáncer que pudieran estar relacionados con la recurrencia trombótica y con el sangrado, complicaciones más frecuentes en esta población.

Hasta enero de 2006, un total de 14.931 pacientes con ETEV sintomática estaban registrados en RIETE, de estos 2.945 (20%) tenían cáncer. Durante los 3 meses de seguimiento encontraron un 2.6% de TEP fatal y un 1.0% de hemorragia fatal. Estas complicaciones, tanto las recurrencias como el sangrado fatal, fueron mayores significativamente en pacientes con cáncer respecto a a pacientes sin cáncer (1.4% TEP fatal, 0.3% sangrado fatal) (79).

Durante los tres meses de seguimiento, 78 pacientes con cáncer (2.6%) presentaron un TEP fatal, de los que 51 murieron por TEP inicial y 27 por TEP recurrente. Es importante destacar que en el 32% de los casos de TEP fatal la enfermedad oncológica estaba localizada sin metástasis. Al realizar un análisis univariante se encontraron como predictores de TEP fatal la presencia reciente de sangrado mayor en el último mes, niveles de creatinina anormales, inmovilidad reciente igual o mayor a 4 días, TEP como debut de ETEV y la presencia concomitante de metástasis al diagnóstico (79). En cambio, tras realizar el análisis multivariante sólo se confirmaron como predictores independientes de recurrencia como TEP fatal los niveles de creatinina anormales, inmovilidad reciente, debut de la ETEV en forma de TEP y la presencia de metástasis al diagnóstico, como puede observarse en la tabla 21.

Tabla 21: Multivariante, predictores TEP fatal en pacientes con cáncer y ETEV. (79)

Parámetros riesgo TEP fatal pacientes con cáncer y ETEV	
Predictores de recurrencia	Sangrado reciente
	Creatinina > 1.2 ml/dl
	Inmovilización ≥ 4 días
	Cáncer metastásico
	TEP debut de la ETEV

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

TEP: tromboembolismo pulmonar

En un estudio realizado por Trujillo et al (111) con 2.007 con pacientes incluidos en el RIETE, se realizó seguimiento durante 3 meses a 3.005 pacientes oncológicos tras diagnóstico confirmado de ETEV, incluyendo pacientes con TEP y TVP. Se observó una tasa de recurrencia trombótica de 2.4 y 2.6% respectivamente en TEP y TVP, con una tasa de mortalidad del 44%. En el análisis multivariante sólo se pudo identificar como FR trombótico del TEP, la edad menor de 65 años, el diagnóstico reciente de cáncer menor de tres meses y la clínica de TEP al diagnóstico; como FR trombótico de la TVP, la edad menor de 65 años y el diagnóstico reciente de cáncer menor de tres meses fueron marcadores independientes de recurrencia. No encontraron ninguna influencia en la recurrencia con la localización ni tipo de tumor, se adjuntan datos del multivariante como puede observarse en la tabla 22.

Tabla 22: Riesgo de recurrencia pacientes con cáncer y ETEV. (111)

Parámetros recurrencia pacientes con cáncer y ETEV	
Marcadores de recurrencia TEP	Edad ≤ 65 años
	Diagnóstico cáncer < de 3 meses
	Clínica de TEP al diagnóstico
Marcadores recurrencia TVP	Edad ≤ 65 años
	Diagnóstico cáncer < de 3 meses

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

En un estudio retrospectivo realizado por Louzada et al (136) en pacientes oncológicos con trombosis, encontraron en el análisis multivariante realizado en su muestra, unos parámetros predictores de recurrencia que fueron el sexo femenino (1 punto), el cáncer de pulmón (1 punto), historia de ETEV previa (1 punto). En cambio, otros parámetros como fueron el cáncer de mama (-1 punto) y la enfermedad oncológica localizada (estadio TNM₁) (-2 puntos) se asociaron a un menor riesgo de recurrencia. De modo, que los pacientes con una puntuación menor o igual a cero tenían bajo riesgo de recurrencia (< 4.5%) y los pacientes con una puntuación mayor o igual a uno tenía un riesgo alto de recurrencia ($\geq 19\%$), según puede observarse en las tablas 23 y 24.

Tabla 23: Estudio predicción recurrencia pacientes con cáncer. (136)

Modelo	Otawa 2012
Pacientes	543
Diseño	Estudio retrospectivo pacientes con cáncer
Variables	Sexo Localización cáncer Estadio cáncer ETEV previa
Bajo riesgo	≤ 0 puntos $\leq 4.5\%$

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

Tabla 24: Regla predicción de Otawa, recurrencia en cáncer. (137)

Factor riesgo	Puntos	Coefficiente regresión
Sexo femenino	+1	0.59
Cáncer pulmón	+1	0.94
Cáncer mama	-1	-0.76
Estadio TNM ₁	-2	-1.74
ETEV previa	+1	0.40
< 3-0 puntos: baja probabilidad $\leq 5.1\%$		
1-3 puntos: alta probabilidad $\geq 15.8\%$		

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

TNM: escala estadiaje del cáncer

M1 presencia de metástasis

En otro estudio realizado por den Exter et al (137), se validó la escala de predicción de Ottawa como predictora de recurrencia en pacientes con cáncer, en una cohorte externa de 419 pacientes; concluyendo que podría utilizarse para evaluar el riesgo de recurrencia y podría servir de herramienta para aconsejar a los pacientes sobre la prolongación o no del tratamiento anticoagulante, ver tabla 25.

Tabla 25: Validación escala recurrencia de Ottawa. (137)

Escala	< 0 puntos	0 puntos	≥ 1 punto
Cohorte Ottawa			
Recurrencias (%)	5.1	9.8	15.8
Pacientes (%)	19	42	38
Cohorte de Den Exter			
Recurrencias (%)	2.4	8.8	15.9
Pacientes (%)	12	43	44

Encontramos poca bibliografía en la que se comparen las recurrencias trombóticas en diferentes localizaciones de tumores; en un estudio realizado recientemente con datos del Riete por Mahe et al, en el que se compararon las complicaciones en los cuatro tumores más frecuentes, mama, pulmón, próstata y colorrectal, se observó que las recurrencias durante el tratamiento anticoagulante fueron más frecuentes en pacientes con cáncer pulmón que en los demás cánceres incluidos en el estudio, datos que pueden observarse en la tabla 26.

Tabla 26: Recurrencias trombóticas en distintos tumores (eventos por 100 pacientes/año).

	Mama	Próstata	Colorrectal	Pulmón
Pacientes (N)	938	629	1.189	1.191
Recidivas TEP	2.8 (1.6-4.7)	1.9 (0.8-4.0)	5.0 (3.4-7.2)	14 (10-18) [‡]
Recidivas TVP	2.8 (1.6-4.7)	4.9 (2.8-7.9)	4.9 (3.3-7.0)	13 (10-17) [‡]
Recidivas ETEV	5.6 (3.8-8.1)	6.9 (4.4-10)	10 (7.7-13) [*]	27 (22-33) [‡]

Comparado con cáncer de mama: *p <0.05; † p <0.01; ‡ p <0.001

ETE: enfermedad tromboembólica venosa

TEP: tromboembolismo pulmonar TVP: trombosis venosa profunda

Algunos biomarcadores también se han relacionado con la recurrencia trombótica en pacientes oncológicos como son el dímero D, la p-selectina, el factor tisular y la proteína C reactiva. En el estudio Catch (138), el aumento de sP-selectina y Factor VIII no fueron significativos en la recurrencia pero los niveles de FT por encima de 64 pg/ml sí fueron significativos, aumentando el riesgo de recurrencia hasta un 3.3.

5.10. Conclusión de la recurrencia en pacientes con un evento de ETEV.

Los pacientes con mayor riesgo de recurrencia serían aquellos de edad avanzada con comorbilidad médica o presencia de cáncer con movilidad limitada, polimedicados, persistencia de DD alto y de trombo residual en las pruebas de imagen.

Actualmente la decisión terapéutica de prolongar o no el tratamiento en nuestros pacientes es confusa, constituye tema de debate continuo, pues la decisión debe ser tomada con cautela, sopesando y buscando el equilibrio entre el riesgo de recurrencia y el de sangrado. No existe a día de hoy un único factor predictor de recidiva trombótica, la categorización del riesgo debería estar basada en varios factores predictivos o en un modelo predictivo integrado.

La ETEV recurrente favorece la aparición de complicaciones crónicas siendo la principal complicación de la TVP recurrente la aparición de síndrome postflebítico (SPT) (81) y la principal complicación del TEP recurrente la HTPP (95) (86); ambas contribuyen, como hemos descrito previamente con un aumento de la morbilidad y mortalidad respectivamente de los pacientes con ETEV.

Es importante, por este motivo, establecer estrategias de riesgo e identificar a los pacientes con riesgo de recidiva trombótica tras suspender el tratamiento anticoagulante para poder individualizar este tratamiento a largo plazo. Actualmente es complejo este objetivo pues no se conoce el método óptimo para evaluar el riesgo de recidiva pues la estimación del riesgo de recurrencia es complejo y requiere la minuciosa consideración de los FR relevantes para la ETEV recurrente.

No se debe aceptar un tratamiento prolongado de anticoagulación en ningún caso sin previa valoración del riesgo de recurrencia y de sangrado incluso en pacientes con TVP proximal no provocada o en pacientes oncológicos, pues no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de recurrencia y de sangrado. Una evaluación de riesgo personalizada y adaptada al tratamiento anticoagulante es esencial para prevenir la recurrencia y sus complicaciones.

6. Sangrado de la ETEV.

El riesgo de sangrado durante la anticoagulación varía de unas poblaciones a otras pero se estima que oscila entre 1% vs 4% por año, con un riesgo de hemorragia cerebral que oscila desde el 0.4% al 1.5% según los diferentes estudios realizados. Cabe destacar las tasas de hemorragia grave que se encontraron en un estudio realizado por White et al (139) que fueron a los 14, 90 y 180 días del 0.6, 1.0 y 1.1%, respectivamente y las de mortalidad a los 14 y 30 días tras un sangrado grave fueron del 8% y 25%.

El aumento de riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con un evento trombótico se ha relacionado con distintos FR como son, la edad mayor de 65 años, el sangrado previo, la cirugía reciente, la presencia de cáncer independientemente de la extensión y localización de éste, la presencia de insuficiencia renal o hepática, la plaquetopenia, el ictus previo, la diabetes mellitus, la anemia, el tratamiento concomitante antiagregante o el mal control del tratamiento anticoagulante, el enolismo, las caídas frecuentes y la comorbilidad importante del paciente o el estado funcional reducido.

6.1. Escalas de riesgo de sangrado.

No se dispone de escalas bien validadas que marquen el riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por una trombosis venosa.

Hay tres escalas de predicción de riesgo de sangrado validadas para pacientes anticoagulados por fibrilación auricular (FA). Estas escalas son ATRIO (140), HEMORR2HAGES (141) y HAS-BLED (142). Todas estas escalas fueron comparadas en un estudio realizado por Apostolakis et al (143) aportando mayor validez como predictora de sangrado la escala HAS-BLED.

La escala HAS-BLED score se diseñó tras analizar las complicaciones en 3.978 pacientes con FA anticoagulados, mide el riesgo de sufrir un sangrado grave en el primer año de inicio de tratamiento anticoagulante. Clasifica el riesgo de sangrado en tres niveles; en la que una puntuación igual o mayor de 3 puntos, es un indicador en el que se recomienda mayor vigilancia de estos pacientes con FA anticoagulados por riesgo de sangrado. Esta escala está recomendada en el control y seguimiento de estos

pacientes por la European Society of Cardiology (ESC) , y por la Sociedad Canadiense de Cardiología; se puede observar en la tabla 27.

Tabla 27: Escala de riesgo de sangrado en pacientes con FA anticoagulados. Escala HASS-BLED. (142)

Escala HASS-Bled. Valoración de riesgo de sangrado pacientes con FA	
Factor	Puntuación
Hipertensión arterial	1
Alteración de la función renal o hepática	1-2
Ictus cerebral	1
Sangrado reciente	1
Valores inestables del INR	1
Edad > 65 años	1
Fármacos o alcohol	1-2
Interpretación	
Puntuación \geq 3 puntos: riesgo alto de sangrado	
Datos	
Sangrado mayor: sangrado intracraneal, si precisa hospitalización, si precisa de transfusión de sangre, disminución de hemoglobina más de 2 g/dl	
HTA: presión arterial sistólica > 160 mm Hg	
Insuficiencia renal: creatinina >200 μ mol/l, diálisis crónica, trasplante renal	
Insuficiencia hepática: cirrosis o alteración transaminasas (bilirrubina >2 \times LSN + ALT/AST/fosfatasa alcalina >3 \times LSN)	
Tratamientos simultáneos con antiagregantes o AINES	

FA: fibrilación auricular

AST: amino aspartato transferasa

ALT: amino lactato transferasa

LSN: límite superior de la normalidad

INR: International Normalized Ratio

Como es sabido el tratamiento anticoagulante en los pacientes por un evento trombótico venoso se prolonga hasta 3 meses, sin tener que decir que este tiempo es mayor en trombosis idiopáticas o pacientes con cáncer. El más efecto secundario más importante y temible del tratamiento anticoagulante es el sangrado, que en ocasiones puede ser fatal o provocar importante comorbilidad que conduce a

limitaciones terapéuticas o alterar la calidad de vida. Poco hay descrito en la bibliografía de los FR de sangrado en estos pacientes con ETEV, que puedan ayudar a identificar a pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento anticoagulante que permitan tratamientos más individualizados.

Se han utilizado durante mucho tiempo estas escalas validadas sólo para pacientes anticoagulados por FA en pacientes con ETEV anticoagulados. Actualmente hay descrita una escala predicción del riesgo hemorrágico, del grupo RIETE, realizada por Ruíz-Giménez et al, publicada en el 2008 (144), predictora del riesgo de sangrado en los primeros tres meses del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETEV.

El estudio de Ruíz-Giménez (144) se realizó con una población de 19.274 pacientes con TVP o TEP, incluyeron en la cohorte de validación de la escala a 13.057 y el resto de pacientes se incluyeron en el grupo de verificación. Se analizaron unas variables relacionadas con el sangrado, elegidas en un multivariante, a las que se les dió un valor diferente en la escala; de este modo los pacientes se clasificaron en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Los porcentajes de sangrado grave en el estudio fueron 0.1, 2.8 y 6.2% para cada grupo de riesgo, puede verse en la tabla 28.

Tabla 28: Riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por ETEV. Escala RIETE. (144)

ESCALA RIETE	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2
Creatinina > 1.2 mg/dl	1.5
Anemia	1.5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs TVP)	1
Edad > 75 años	1
RIESGO SANGRADO	
Riesgo bajo: 0-3 puntos	0.1
Riesgo intermedio: 1-4 puntos	2.8
Riesgo alto: > 4 puntos	6.2

ETE: enfermedad tromboembólica venosa

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

Tras los tres primeros meses de tratamiento anticoagulante no se dispone de evidencia científica; sin ser validada se ha propuesto una escala de riesgo hemorrágico, la escala ACCP, siendo aceptada por la 9.^a y 10.^o edición del American College of Chest Physicians (145) (146). Esta escala establece un riesgo de sangrado; bajo, moderado y alto, con unos porcentajes de sangrado respectivamente de 0.3, 0.6 y más del 2.5%, ver tabla 29.

Tabla 29: Escala de riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados más de tres meses. Escala ACCP. (145)

ESCALA ACCP
Variables
Edad > 65 años
Edad > 75 años
Hemorragia previa
Cáncer
Cáncer con metástasis
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepática
Trombocitopenia
Ictus previo
Diabetes
Antiagregantes
Control deficiente de la anticoagulación
Comorbilidad y capacidad funcional reducida
Cirugía reciente
Caídas frecuentes
Abuso de alcohol
RIESGO
Riesgo bajo: 0 factores de riesgo
Riesgo moderado: 1 factor de riesgo
Riesgo alto: ≥ 2 factores de riesgo

ACCP: colegio americano de médicos del torác.

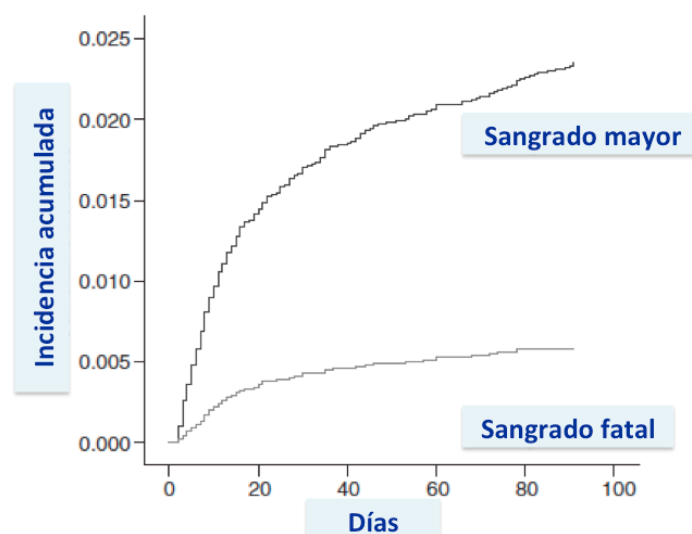
Es importante mencionar el trabajo de Nieto et al (147), estudio con datos del RIETE con el fin de poder identificar características de los pacientes y datos de laboratorio predictores de sangrado. Se incluyeron en el estudio los 27.962 pacientes registrados en el RIETE hasta noviembre de 2008 con ETEV, de todos ellos sólo 24.395 pacientes (87%) tenían al menos 3 meses de seguimiento. De los pacientes incluidos, 546 pacientes (2.24%; IC del 95%: 2.05-2.42) desarrollaron hemorragia mayor, de éstos, 135 (0.55%; IC del 95%: 0.46-0.65) murieron de sangrado.

Las localizaciones más frecuentes de sangrado fatal en este estudio fueron las gastrointestinales (40% de las hemorragias fatales), mientras que las intracraneales fueron la localización de sangrado con mayor mortalidad (48% de los episodios).

Los sangrados graves (74%) y los sangrado fatales (76%) se produjeron durante los primeros 30 días del tratamiento (mediana 12 días de sangrado mayor, 13 para hemorragia fatal), como puede observarse en la figura 18 y tabla 30.

Las muertes por sangrado por lo general tuvieron lugar poco después del inicio del sangrado (mediana de 1.5 días), con la excepción de las muertes de hemorragia genitourinaria, que fueron más tardías (mediana de 7 días); en general el 88% (n = 121) de las muertes ocurrieron dentro de los primeros 4 días del inicio del sangrado.

Figura 18: Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con ETEV con tratamiento anticoagulante. (147)



ETE:V: enfermedad tromboembólica venosa

Tabla 30: Complicaciones durante el seguimiento en pacientes con ETEV con tratamiento anticoagulante. (147)

Días	0	1-20	21-40	41-60	61-90
Pacientes alto riesgo	24.351	23.486	23.027	22.736	22.508
Sangrado fatal n(%)	74 (0.30%)	31 (0.13%)	16 (0.07%)	13 (0.06%)	1 (0.01%)
Sangrado fatal n (%)	352 (1.45%)	90 (0.38%)	49 (0.21%)	49 (0.21%)	17 (0.08%)

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

En el análisis univariable, las características clínicas de los pacientes que se asociaron con hemorragia fatal en comparación con las de los pacientes sin hemorragia fatal (pacientes sin sangrado y pacientes con sangrado menor), fueron la edad mayor de 75 años, peso corporal menor de 70 kg, hemorragia reciente importante, enfermedad cardíaca crónica, presencia de cáncer e inmovilización reciente de más de 4 días; también influyó si el cáncer tenía o no metástasis. Los datos de laboratorio asociados con el riesgo de hemorragia mortal fueron el aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, recuento de plaquetas menor de $100.000/\text{mm}^3$, anemia, tiempo anormal de protrombina y recuento de leucocitos mayor de $11.000/\text{mm}^3$. En cambio, se observó que la presentación de la ETEV como TVP distal fue protectora en comparación con la presentación como TVP proximal o TEP; ver tabla 31.

Observó que la incidencia de la hemorragia mortal durante los 3 meses tras el diagnóstico de la ETEV aumentó a medida que la puntuación de riesgo aumentaba, basada en una escala predictora de sangrado, como se muestra en la tabla 31.

En los pacientes con una puntuación de riesgo de menor de 1.5 puntos encontraron una incidencia del 0.16% de sangrado mortal identificando a estos pacientes de bajo riesgo; en los que obtuvieron una puntuación entre 1.5-4 encontraron una incidencia de sangrado mortal del 1.06% identificándolos como pacientes de riesgo moderado; finalmente en los pacientes con una puntuación mayor de 4 encontraron una incidencia del 4.24% y fueron identificados como pacientes de alto riesgo.

Tabla 31: Variables predictoras de sangrado durante la anticoagulación en pacientes con ETEV, Nieto et al. (147)

Variables	Puntuación
Edad >75 años	1
Sangrado reciente mayor	1.5
Inmovilidad \geq 4 días	1
Cáncer metastásico	2
Anemia	1
Plaquetas < 100.000 /mm ³	1
Tiempo de protrombina anormal	1
Cr Cl < 30 ml/min	1
TVP distal	-1

TVP: trombosis venosa profunda
CrCl: aclaramiento de creatinina

En el análisis multivariante de este estudio, las variables que se asociaron de forma independientemente con el sangrado fatal fueron la edad de 75 años, el cáncer metastásico, la inmovilización igual o mayor de 4 días y el tiempo de protrombina anormal, como puede observarse en la tabla 32.

Tabla 32: Variables predictoras de sangrado fatal, Nieto et al. (147)

Variables
Edad >75 años
Inmovilidad \geq 4 días
Cáncer metastásico
Tiempo de protrombina anormal

En el estudio previo de Ruiz-Giménez et al (144), a partir del que se elaboró la conocida escala predictora de sangrado del RIETE, se describieron seis variables predictoras de riesgo de sangrado durante los primeros tres meses de anticoagulación que fueron como ya hemos comentado, la edad mayor de 75 años, el cáncer, la

hemorragia grave reciente, los niveles de creatinina anormales, la anemia y la presentación inicial como embolia pulmonar. En este estudio, Nieto et al, no encontró que la presentación inicial de ETEV en forma de TEP estuviera asociada con un mayor riesgo de hemorragia, respecto al cáncer sólo cuando fue metastásico se comportó como predictor independiente de riesgo de sangrado.

6.2. Cáncer y sangrado.

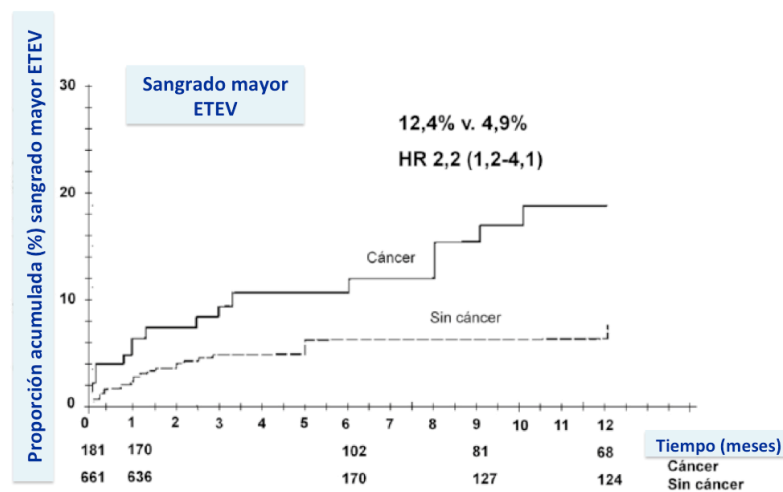
Los pacientes con cáncer y ETEV tienen un aumento en la incidencia de complicaciones por recidivas tromboticas y también por hemorrágicas en comparación con los que no tienen cáncer. Como ya sabemos, la incidencia de hemorragia grave es mayor en pacientes anticoagulados con cáncer que en aquellos sin cáncer, con unas incidencias de sangrados de 5 vs 15% al año respectivamente.

Los pacientes oncológicos son un grupo especial de la población con mayor riesgo de sangrado por varios motivos entre los que cabe destacar, la localización y biología del tumor, los antineoplásicos utilizados, la extensión del cáncer, el intervalo de tiempo que transcurre entre el diagnóstico de cáncer y de la ETEV, las medidas cruentas diagnóstico-terapéuticas que precisan así como el mayor número de infecciones concomitantes e ingresos hospitalarios que conllevan a su vez a un aumento del riesgo de sangrado.

Pandroni et al (135) en su cohorte, observó un riesgo de sangrado de 4.9 vs 12.4% en pacientes sin cáncer respecto a pacientes oncológicos anticoagulados por un evento de ETEV. Del mismo modo que comentamos previamente en el apartado de recurrencias; Padroni et al observó no solo un aumento de recurrencias en pacientes con cáncer respecto a pacientes sin cáncer sino que éstas fueron hasta cinco veces mayor si tenían metástasis. Así pues, el riesgo de sangrado también fue mayor en pacientes con cáncer y mayor aun si la enfermedad oncológica estaba extendida, de modo que si estaba moderadamente extendida este riesgo aumentaba hasta dos/tres veces y si estaba muy extendida el riesgo de sangrado era hasta cinco veces mayor respecto a pacientes sin cáncer; sin encontrar diferencias con la intensidad del tratamiento anticoagulante en ambos grupos. Con lo que, concluyó que las complicaciones tanto de recurrencias como de sangrado en pacientes con cáncer fueron mayores que en pacientes sin cáncer y estaban relacionadas con la extensión de la enfermedad oncológica en el momento del diagnóstico del evento trombotico.

Observó en su cohorte, que un tercio de los sangrados ocurrían en los primeros diez días del inicio del tratamiento anticoagulante y el otro tercio en las siguientes tres semanas, por lo que más de la mitad de los sangrados ocurrían en el primer mes de tratamiento y recomendaron extremar la vigilancia durante este periodo en los pacientes con cáncer anticoagulados por una ETEV; como puede observarse en la figura 19.

Figura 19: Tasas acumuladas de sangrado mayor en pacientes con ETEV con y sin cáncer. (135)



ETEVI: enfermedad tromboembólica venosa

Monreal et al (79), analizaron una población de pacientes registrados en el RIETE con ETEV con cáncer y ETEV sin cáncer, como ya hemos comentado en las recurrencias. Durante los tres meses de seguimiento realizado encontraron un 2.6% de TEP fatal y un 1.0% de hemorragia fatal. Estas complicaciones, tanto de recurrencias como de sangrado fueron significativamente mayores en pacientes con cáncer respecto a a pacientes sin cáncer (1.4% TEP fatal, 0.3%, sangrado fatal).

Treinta pacientes con cáncer y ETEV (1.0%) presentaron sangrado fatal, de éstos catorce fallecieron la primera semana tras el diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes del sangrado fueron las gastrointestinales (n:13) y las genitourinarias (n:9). Hasta el 27% de los pacientes oncológicos tenían el cáncer localizado sin metástasis.

En el análisis univariante realizado encontraron unas variables predictoras de sangrado; siendo éstas el peso corporal menor de 60 kg, la hemorragia reciente, los

niveles de creatinina anormales, la inmovilidad reciente igual o mayor a cuatro días y la presencia de metástasis. En cambio, en el análisis multivariante se confirmó que sólo el peso corporal menor de 60 kg, los niveles de creatinina anormales, la inmovilidad reciente y la presencia de metástasis se asociaban de forma independiente con un mayor riesgo de hemorragia fatal; como puede observarse en la tabla 33.

Tabla 33: Riesgo de sangrado en pacientes con cáncer y ETEV. (79)

Parámetros riesgo sangrado pacientes con cáncer y ETEV	
Marcadores de sangrado ETEV	Peso < 60Kg
	Creatinina >1.2 ml/dl
	Inmovilización ≥ 4 días
	Cáncer metastásico

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

En un estudio posterior realizado por Trujillo et al (111) en el año 2007, con pacientes del RIETE, con un seguimiento durante 3 meses a 3.005 pacientes oncológicos tras el diagnóstico confirmado de ETEV, incluyendo pacientes con TEP y TVP, observó una tasa de sangrado del 4.1% con una tasa de mortalidad por sangrado de 29%. Las localizaciones de sangrado más frecuentes encontradas en su serie fueron la gastrointestinal (47%), genitourinaria (19%) y cerebral (8,3%). En un análisis multivariante sólo pudo identificar como FR de sangrado la presencia de sangrado reciente, el aclaramiento creatinina menor 30 ml/minuto, la inmovilización previa igual o mayor de cuatro días y la presencia de cáncer metastásico. No encontraron ninguna influencia en el sangrado con la localización ni tipo de tumor; del mismo modo observaron que la presencia de anemia tenía poca influencia en el sangrado en pacientes con cáncer y ETEV como ya se ha visto en otros estudios posteriores y a diferencia de los pacientes sin cáncer y ETEV en los que sí pareció influir en el desarrollo de esta complicación; ver tabla 34.

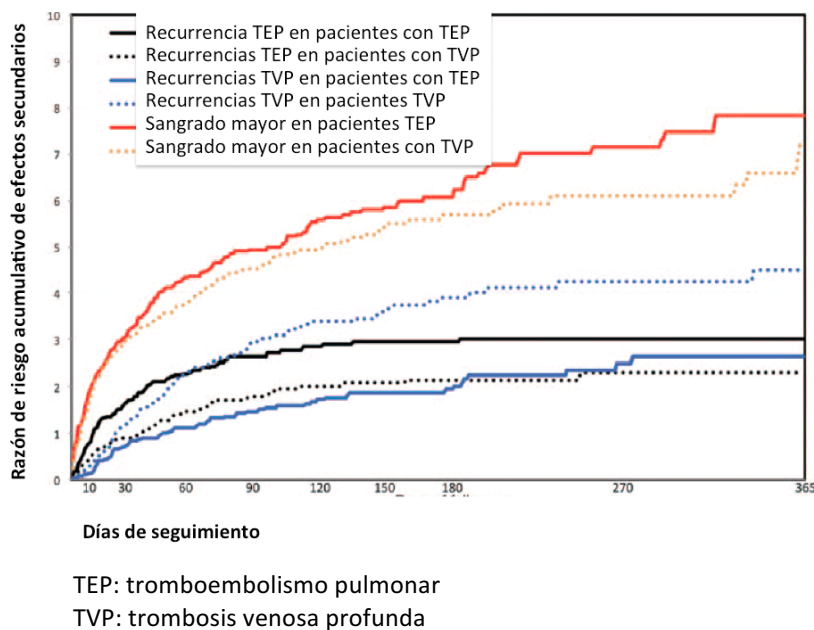
Tabla 34: Riesgo de sangrado en pacientes con cáncer y ETEV. (111)

Parámetros de riesgo de sangrado en pacientes con cáncer y ETEV	
Marcadores de sangrado ETEV	Sangrado mayor reciente
	CrCl < 30 ml/min
	Inmovilización ≥ 4 días
	Cáncer metastásico

ETE: enfermedad tromboembólica venosa
 CrCl: aclaramiento de creatinina

Farge et al (106), con datos del RIETE, analizaron a los pacientes incluidos en el Registro desde marzo 2001 hasta enero 2013, con un total de 7.911 pacientes con cáncer y ETEV, de éstos tenían TVP 3.786 pacientes y TEP 4.125 pacientes; durante el tratamiento anticoagulante, el porcentaje de recidivas trombóticas y el de hemorragias fue similar en ambos grupos; como puede observarse en la figura 20.

Figura 20: Complicaciones en el seguimiento de pacientes en tratamiento anticoagulante. (106)



Los pacientes que se manifestaban con TEP tenían mayor peso, más edad, más comorbilidad asociada y más FR incluyendo la inmovilidad y cirugía previa, en cambio

los que se manifestaban como TVP sólo tenían como antecedente destacable otro episodio previo de ETEV.

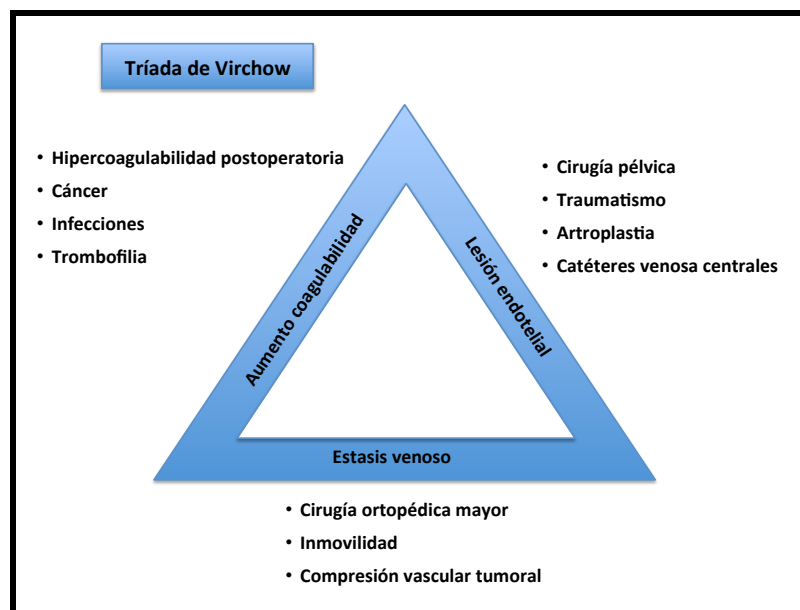
Durante la duración total de la anticoagulación, 367 pacientes con cáncer presentaron hemorragia mayor (11.3 por 100 pacientes-año; IC del 95%: 10.02 a 12.05). El sangrado mayor tuvo lugar en los primeros 10 días del tratamiento anticoagulante en 126 pacientes, 165 pacientes lo presentaron durante el tratamiento precoz de mantenimiento y 76 durante el tratamiento a largo plazo. Durante los primeros tres meses las localizaciones más frecuentes de sangrado fueron la gastrointestinal (n:137), la urinaria (n:39), la cerebral (N:29), los hematomas (n:27), las metrorragias (n:14), y las retroperitoneales (N:11). Después del tercer mes, las localizaciones de sangrado más comunes fueron gastrointestinal (n:33), cerebral (N:16), urinaria (n:7) y retroperitoneal (n:5).

En esta población analizada por Farge et al, con cáncer y ETEV, la tasa global de recurrencias trombóticas durante la anticoagulación fue similar a la tasa de sangrado mayor (372 vs. 367 eventos), pero la mortalidad por TEP recurrente fue menor que la de sangrado (62 vs 100 muertes, respectivamente), que además fue más llamativo tras el tercer mes de anticoagulación (3 frente a 23 muertes, respectivamente).

7. Factores de riesgo de la ETEV.

Los diferentes FR implicados en el desarrollo de ETEV comparten una etiopatogenia común que son la estasis, la lesión endotelial y la hipercoagulabilidad. Sólo la presencia de uno de éstos es suficiente para provocar una ETEV pero frecuentemente están implicados varios factores, constituyendo la base de los que serán considerados FR para tener ETEV, como puede observarse en la figura 21.

Figura 21: Triada Virchow.



Los FR de la ETEV pueden ser predisponentes o intrínsecos al propio paciente o transitorios y dependientes de unas determinadas circunstancias. Entre los FR intrínsecos destacan la edad, la obesidad, la comorbilidad del paciente, el cáncer y la ETEV previa como más importantes. Dentro de los FR extrínsecos encontramos la inmovilidad, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones graves, los traumatismos, el embarazo, los tratamientos hormonales y antineoplásicos, los catéteres venosos centrales y las transfusiones de sangre como más destacados entre otros, como puede observarse en la tabla 35.

Tabla 35: Factores de riesgo de ETEV: intrínsecos y transitorios.

Factores de riesgo de ETEV	
Intrínsecos o predisponentes	Transitorios
Edad avanzada	Cirugía
Obesidad (IMC > 30Kg/m ²)	Traumatismo
Tabaquismo.	Inmovilidad prolongada
Venas varicosas	Enfermedad médica aguda
ETEV previa	Infección de herida quirúrgica
Insuficiencia cardíaca	Cateterismo venoso central
Insuficiencia respiratoria	Embarazo o Puerperio
Enfermedad inflamatoria intestinal	Tratamiento hormonal sustitutivo
Síndrome nefrótico	Anticonceptivos orales con estrógenos
Apnea obstructiva del sueño	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
Neoplasia	
Trastornos mieloproliferativos	Tratamiento antineoplásico: hormonal, quimioterápico o radioterápico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Trombofilia heredada o adquirida	

ETE: enfermedad tromboembólica venosa

IMC: índice de masa corporal

7.1. Estados de Hipercoagulabilidad.

Los estados de hipercoagulabilidad (EH) o trombofilia son situaciones clínicas que favorecen el desarrollo de eventos trombóticos, por la pérdida del efecto anticoagulante del endotelio, por la liberación de ciertas citoquinas (148) y por aumento del estasis venoso; estos EH a su vez pueden clasificarse en primarios o congénitos y secundarios o adquiridos.

Se han realizados múltiples estudios relacionando estos factores con la ETEV, como característico sabemos que los pacientes con EH presentan trombosis en edades más tempranas, en localizaciones inusuales y pueden afectar a mayor territorio vascular en ambos tipos de presentaciones, TVP o TEP, son más frecuentes las recidivas trombóticas y suelen afectar a otros miembros de la familia.

7.1.1. Trombofilia.

La trombofilia hereditaria es una entidad multifactorial, interviene tanto la genética como el ambiente y la suma de ambos determinará la susceptibilidad de un individuo a desarrollar trombosis; hasta en un 60% puede deberse a factores genéticos y hasta un 40% a factores ambientales (149).

El estudio de trombofilia debería realizarse en pacientes con un primer episodio de ETEV idiopática con menos cincuenta años, trombosis de repetición, localizaciones inusuales, secundarias a anticonceptivos orales (ACO), tratamientos hormonales, terapia hormonal sustitutiva (THS) o embarazo, en caso de púrpura neonatal o en trombosis con antecedentes familiares (150); ver tabla 36.

Tabla 36: Indicaciones de realizar un estudio de trombofilia en la ETEV. (150)

Indicaciones de realizar un estudio trombofilia
Primer episodio en edad joven (< 50 años)
Trombosis de repetición
Antecedentes familiares
Localización inusual trombótica: cerebral, mesentérica, portal, hepática
Trombosis secundaria: embarazo, anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva
Púrpura neonatal

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

El estudio de trombofilia debe incluir las pruebas cuya alteración se ha asociado con riesgo trombótico y aquellos que son relativamente frecuentes en pacientes con trombosis (151) como son la antitrombina III, proteína C y S, factor V de Leiden y protrombina G20210. Este estudio se debe realizar un mes después de retirar el tratamiento anticoagulante, si hay sospecha de trombofilia hereditaria (152); como puede observarse en la tabla 37.

Tabla 37: Pruebas para estudio de la trombofilia. (151)

Pruebas para estudio de trombofilia	
Deficiencia de anticoagulantes	Antitrombina III, proteína C y S
Polimorfismos protrombóticos	FV Leiden y PT G20210A

A. Déficit de Antitrombina III.

Descrita por Egeberg en 1965, fue la primera en ser identificada y la que presenta mayor riesgo trombótico (diez/veinte veces). Es de herencia autosómica dominante. Se presenta en el 0.02% de la población general y representa el 0.5-2% de los pacientes con trombosis. La antitrombina III es un inhibidor de la trombina, del factor Xa y del factor VIIa, su gen se encuentra en el cromosoma uno. Algunas personas con este déficit presentan una resistencia al tratamiento con heparina. La tasa de recurrencia en los portadores de este déficit es del 20-30%. Se distinguen dos tipos de déficits de antitrombina, como puede verse en la tabla 38 (153).

Tabla 38: Déficits de antitrombina. (153)

Tipo déficit	ATIII antigénica	ATIII funcional
I	Disminuida	Disminuida
II RS	Normal	Disminuida
II HBS	Normal	Normal (ausencia de heparina)
II PE	Disminuida	Disminuida

ATIII. Antitrombina III

RS: sitio reactivo HBS: sitio de unión de la heparina PE: efecto pleiotrópico

B. Déficit de proteína C.

Es de herencia autosómica dominante, el gen esta situado en el cromosoma dos, incrementa el riesgo de trombosis entre cinco a nueve veces. La proteína C se sintetiza en el hígado y es dependiente de la vitamina K. La proteína C activada inhibe al FVIIIa y al FVa. Lo encontramos en el 0.2-0.4% de la población general y representa el 2.5-6% de los pacientes con trombosis. La tasa de recurrencia en los portadores de este déficit es del 60%. Se distinguen dos tipos, como puede verse en la tabla 39 (154).

Tabla 39: Déficits de proteína C. (154)

Déficits de proteína C	
Tipo I	Disminución de los niveles antigénicos circulantes de proteína C
Tipo II	Disminución de los niveles funcionantes de proteína C y niveles antigénicos normales

C. Déficit de proteína S.

La proteína S es una proteína de síntesis hepática, vitamina K dependiente, es un cofactor de la proteína C, incrementa el riesgo de trombosis entre el cinco y ocho veces. Lo encontramos en el 0.03-0.13% de la población general y representa el 1-3% de los pacientes con trombosis. La tasa de recurrencia en los portadores es del 77%. Se distinguen 3 tipos diferentes como puede verse en la tabla 40 (155).

Tabla 40: Déficit de proteína S. (155)

Tipo	Proteína S total	Proteína S libre	Proteína S funcional
I	Disminuido	Disminuido	Disminuido
II	Normal	Normal	Disminuido
III	Normal	Disminuido	Disminuido

D. Factor V Leiden.

El Factor de Leiden (FVL) es una mutación puntual que cambia la arginina por glutámico (Agr506Gln), esto confiere una resistencia a la proteína C activada. Se presenta en el 4% de la población general y representa el 20% de los casos de trombofilia hereditaria (156). La tasa de recurrencia en los portadores de este déficit es del 1.4%. Aumenta el riesgo de trombosis entre un 3-7%

E. Protrombina G20210A.

Es el polimorfismo que afecta al gen de la protrombina. Afecta el 3% de la población general y representa el 6-9 % en pacientes con trombosis. Aumenta el riesgo de trombosis entre un 3-5% y la tasa de recurrencia es del 1.2% (157).

7.1.2. Grupo sanguíneo ABO

Los portadores de grupo sanguíneo no-O presentan un riesgo de ETEV entre 2-4 veces mayor respecto a los portadores del grupo O (158). Estos individuos presentan niveles superiores de factor Von Willebrand y de factor VIII. Los portadores de genotipos no-O y FVL tienen 23 veces más riesgo de trombosis que los portadores de genotipos no-O sin FVL (159).

7.1.3. Síndrome antifosfolípido.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por el desarrollo de trombosis recurrentes, complicaciones obstétricas y alteraciones hematológicas, asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AFF). El SAF puede ser primario o secundario, asociado a otras enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico, infecciones, neoplasias o fármacos.

En la tabla 41 se muestran los criterios diagnósticos del SAF, precisándose un criterio clínico y/o un criterio de laboratorio (160).

Tabla 41: Criterios diagnósticos síndrome antifosfolípido. (160)

Criterios diagnósticos síndrome antifosfolípido	
Criterios clínicos	Criterios laboratorio
Trombosis venosas, arteriales o de pequeño vaso	AAC-IgG (títulos positivos moderados altos)
Morbilidad en el embarazo	AAC IgM (títulos positivos moderados altos)
3 o mas abortos de más de 10 semanas espontáneos, consecutivos y no justificados y excluidas causas cromosómicas maternas o paternas	AL positivo
Una o mas muertes fetales (> 10 semanas) inexplicadas, con fetos normales	Anticuerpos anti beta2glicoproteina IgG o IgM
Parto prematuro semana 34 del embarazo o previa por pre-eclampsia/insuficiencia placentaria	

AL: anticuerpos anticoagulante lúpico

ACC: anticuerpos anticardiolipina

7.1.4. Hiperhomocisteinemia.

La homocisteína es un aminoácido que se metaboliza a cisteína o a metionina, actuando la vitamina B12 o B6 como cofactor. Puede ser una alteración congénita o adquirida; los déficit adquiridos son debidos al déficit de vitamina B12, B6 o ácido fólico, hipotiroidismo o fármacos; el déficit congénito se debe a la alteración del gen de la cistationina B-sintetasa (CBS) asociado a la homocistinuria y alteración del gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Los niveles elevados de homocisteína están implicados con el desarrollo de enfermedad tromboembólica aterosclerótica y venosa, del mismo modo se ha relacionado con la recurrencia de ETEV sobretodo en pacientes menores de sesenta años (161) (162).

7.2. El cáncer y los tratamientos antineoplásicos como FR de la ETEV.

Los FR de la ETEV en pacientes con cáncer se pueden clasificar en 3 grupos diferentes; aquellos relacionados con el propio paciente, los relacionados con el tumor y los relacionados con el tipo de tratamiento oncológico recibido por parte de los pacientes. En los últimos años se están realizando múltiples estudios intentando relacionar la presencia de biomarcadores con el riesgo trombótico en pacientes con cáncer por lo que éstos están adquiriendo protagonismo como FR trombótico en este grupo de pacientes.

La mayoría de los FR han sido catalogados como tal tras estudios observacionales, sólo algunos de ellos han sido validados en ensayos clínicos. por lo que se desconoce realmente el peso que cada uno supone en el paciente oncológico para desarrollar la trombosis.

Es bien sabido que no todos los pacientes con cáncer presentan una ETEV, ni todos los pacientes con un mismo tumor en cuanto a localización y extensión presentan del igual manera una ETEV ni en un mismo paciente encontramos mismo riesgo de trombosis durante todo el proceso de su enfermedad. Los distintos FR influyen de manera diferentes en los distintos pacientes y en el mismo paciente en tiempos diferentes.

Los principales factores que influyen en la mayor incidencia de la ETEV en el paciente oncológico son la propia enfermedad que provoca un estado de hipercoagulabilidad mantenido y el daño endotelial provocado por el tratamiento

oncológico. Colaboran como FR los adheridos a la cronicidad y agresividad de la propia enfermedad oncológica como son, la colocación de vías centrales, las intervenciones quirúrgicas, la inmovilidad, las infecciones intercurrentes y otros muchos más.

7.2.1. Factores relacionados con el paciente con cáncer.

Diversos factores intrínsecos al propio paciente están relacionados con un aumento de la ETEV en la población oncológica como se ha observado en algunos estudios; podemos destacar la edad mayor de sesenta y cinco años (163), la raza (33), el antecedente de trombosis (122) o estados de trombofilia genética como ser portadores del factor V de Leiden y/o la mutación de la protrombina 20210A que parecen tener un riesgo aún mayor de incidencia de ETEV en pacientes con cáncer (44) (164). Las enfermedades crónicas en los pacientes presentes en el momento del diagnóstico del cáncer como la insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal crónica, implican un aumento de riesgo de trombosis, considerasos también FR (34).

7.2.2. Biomarcadores con riesgo trombótico en pacientes con cáncer.

Un número de marcadores biológicos están asociados con la aparición de ETEV en pacientes con cáncer. Incluyen biomarcadores que indican activación del sistema de coagulación, como el D-dímero o la SP-selectina, otros reflejan aumento del potencial inflamatorio, como la PCR, leucocitos, las plaquetas o los niveles de hemoglobina.

Los parámetros como el recuento sanguíneo y los niveles de dímero-D han revelado resultados muy prometedores con respecto a la posibilidad de estratificar a los pacientes en aquellos con bajo o alto riesgo. Cabe destacar el dímero D y la SP-selectina como biomarcadores para predecir el riesgo de ETEV, ya que se han asociado de forma independiente con el riesgo de ETEV en los últimos estudios realizados (165) (166).

El dímero D es uno de los biomarcadores más prometedores para predecir riesgo de ETEV en pacientes con cáncer; se recomienda el uso de un punto de corte para este parámetro que ha sido validado en una cohorte independiente, en el estudio Viena CATS (167), en el 75% de la población con cáncer corresponde a 1.44 mg/ml aunque se necesitan más estudios para validar estos resultados.

En el estudio Viena CATS, se evaluaron los valores predictivos de trombosis de diferentes biomarcadores; como puede verse en la tabla 42.

Tabla 42: Valor predictivo de trombosis de diferentes biomarcadores. (167)

Biomarcadores	Valor predictivo
Recuento de plaquetas	+
sP-selectina	+
Dímero D	+
Fragmento F1 + 2 protrombina	+
FVIIIc	+
Test generación de la trombina	+
Micropartículas/microparticulas-Factor tisular	±
Proteína C reactiva	+
Fibrinogeno	-

Otros biomarcadores como los que se exponen en la tabla 43, se han relacionado con trombosis en pacientes con cáncer en diversos estudios como recoge Young et al en su revisión (168).

Tabla 43: Otros biomarcadores como FR en pacientes con cáncer. (168)

Biomarcadores como FR en pacientes con cáncer
Plaquetas > 350.000/mm ³
Leucocitos > 11.000/mm ³
Elevación Factor tisular
Dímero D elevado
sP-selectina elevado
Proteína C reactiva
Fragmento de protrombina
Macropartículas
Células endoteliales circulantes
Receptores α β ácido retinoico nuclear

FR: factor riesgo

Algunos datos presentes en las analíticas previa al inicio del tratamiento antineoplásico se han implicado como FR trombóticos en pacientes oncológicos, éstos son la anemia con hemoglobina menor de 10 g/dl, un aumento de leucocitos con una cifra mayor de 11.000/mm³ (129) o un aumento de plaquetas por encima de 350.000/mm³.

7.2.3. Factores relacionados con la neoplasia.

Los FR de ETEV más importantes dependientes del proceso oncológico en un paciente con cáncer son la hospitalización, el momento en que se encuentra la enfermedad oncológica, el tratamiento activo, la presencia de metástasis y la localización y el tipo de tumor.

El riesgo es mayor en los primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad oncológica posteriormente aumenta de nuevo con las recaídas de la enfermedad y en la fase final. (43) (169). En el estudio CATS (167), durante el seguimiento de dos mil pacientes con cáncer, se observó una incidencia global de trombosis de 1.2% que fue mayor en los primeros tres meses del diagnóstico del cáncer.

La hospitalización es un FR de ETEV conocido en todos los pacientes adquiriendo un mayor protagonismo en pacientes oncológicos (170). La cirugía en el paciente con cáncer aumenta el riesgo trombótico respecto a pacientes con cáncer sin intervenciones quirúrgicas (34). Los pacientes con enfermedad metastásica tienen mayor incidencia de ETEV hasta un 1.9% y las localización del tumor en cerebro, páncreas y pulmón (169) presentan mayor incidencia de trombosis venosa frente a la mama con menor incidencia; ver tabla 44.

Tabla 44: Neoplasia y riesgo trombótico (171).

Localización cáncer	
Riesgo trombosis	Localización cáncer
Muy alto riesgo	Páncreas, estómago
Alto riesgo	Pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario no prostático
Bajo riesgo	Mama, colorrectal, craneal, cuello

7.2.4. Factores relacionados con el tratamiento.

El tratamiento quimioterápico aumenta la incidencia de ETEV hasta 2.2 veces y el tratamiento hormonal hasta 1.6 veces comparado con la población sin estas modalidades de tratamiento. La quimioterapia es considerada como un FR independiente de trombosis en pacientes oncológicos, aumentando el riesgo trombótico entre 10-20% dependiendo del citostático empleado (172) (173) .

Aunque se piensa que la radioterapia puede influir en el desarrollo de trombosis en pacientes con cáncer, no se dispone de estudios que respalden esta consideración.

El tratamiento hormonal utilizado en el cáncer así como la utilización de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tamoxifeno, raloxifeno) en diferentes tumores como son los de mama, endometrio y próstata dependientes de estrógeno aumentan el riesgo trombótico que además es mayor cuando se utilizan concomitantemente con quimioterapia. Los inhibidores de aromatasa de tercera generación entre los que encontramos el anastrozol, letrozol, y exemestano, también se relacionan con riesgo trombótico pero con menor (174).

Otros fármacos que pueden utilizarse en pacientes neoplásicos con riesgo de trombosis son THS, fosfato de estramustina y el acetato de megestrol, éste último es un derivado esteroideo utilizado en pacientes oncológicos para control de la caquexia. En un estudio realizado por Ordu et al (175), en el que se incluyeron 97 pacientes oncológicos, con un seguimiento de diecisiete meses, se comprobó que el 11.3% de los pacientes que habían recibido megestrol y quimioterapia desarrollaron trombosis sin encontrar diferencias en los distintos tipos de citostáticos utilizados; aunque sí se apreció más trombosis en pacientes con cáncer de páncreas.

Los tratamientos antiangiogénicos, talidomida y lenalidomida, utilizadas ambas en el tratamiento de mieloma múltiple, aumentan el riesgo trombótico hasta un 20-40% (176).

Para el tratamiento de anemia en pacientes con cáncer suelen utilizarse eritropoyetinas recombinantes humanas: epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina, todas ellas se han relacionado con aumento de mortalidad en estos pacientes y con un aumento de eventos trombóticos (177), por tanto se consideran FR de ETEV.

En la tabla 45 se pueden observar distintos FR de ETEV en pacientes oncológicos, tanto dependientes del propio paciente como dependientes del proceso oncológico y del tratamiento antineoplásico.

Tabla 45: Factores de Riesgo de ETEV en pacientes con cáncer.

Factores de Riesgo de ETEV en pacientes con cáncer.	
FR relacionados con el paciente	
Edad avanzada (> 65 años)	
Raza negra	
Sexo femenino	
Consumo tabaco	
Embarazo	
IMC $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$	
Infecciones	
Insuficiencia cardíaca, renal o respiratoria	
Hospitalización	
Inmovilización prolongada	
Plaquetas $\geq 350.000/\text{mm}^3$ Leucocitos $\geq 11.000/\text{mm}^3$ hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$	
Mutación factor V Leiden o protrombina 20210A	
FR asociados al cáncer	
Enfermedad tumoral activa	
Localización tumor primario	
Presencia loco-regional de adenopatías con compresión local	
Enfermedad metastásica	
FR asociados al tratamiento antineoplásico	
Cirugía mayor reciente	
Administración tratamiento quimioterápico	
Presencia de catéter venoso central	
Tratamiento hormonal: moduladores receptor de estrógeno, inhibidores de la aromatasa de 3ª generación, acetato megestrol, fosfato de estramustina	
Tratamiento antiangiogénico: talidomida, lenalidomida, bevacizumab	
Uso de factores estimulantes de la eritropoyesis	

ETE:V: enfermedad tromboembólica venosa

IMC: índice de masa corporal

FR: factor de riesgo

7.3. Modelos predictivos de riesgo de ETEV en pacientes con cáncer.

Por todo lo comentado, el riesgo de presentar un evento trombótico en cualquier de sus presentaciones o localizaciones no es igual en todos los pacientes con cáncer ni tampoco es el mismo en el mismo paciente a lo largo de su enfermedad oncológica, varía en función de la interacción de muchos FR y un amplio espectro de situaciones y variables, algunas conocidas y otras por descubrir.

La ETEV es una enfermedad multifactorial, en la que diferentes FR interactúan en un mismo paciente (178), sin embargo, el riesgo no puede predecirse con fiabilidad basándose sólo en el conocimiento de los FR individuales por lo que las guías clínicas de la “New American Society” recomiendan que los pacientes con cáncer deberían ser evaluados para el riesgo de ETEV en el momento de la iniciación de la quimioterapia y posteriormente de forma periódica, convirtiendo la ETEV en pacientes con cáncer en un proceso dinámico abierto que precisa reevaluación permanente.

La identificación de los subgrupos de pacientes con distintos grados de riesgo requiere la construcción de un modelo de riesgo que incorpore múltiples FR y su relación (49); existen varias escalas predictivas de riesgo cuyo objetivo es estratificar de forma individual y puntual el riesgo trombótico del paciente con cáncer, ninguna de ellas está validada científicamente, pero sirven para identificar el riesgo trombótico en pacientes con cáncer. Permite estratificar a los pacientes en riesgo bajo, moderado y alto, con lo que se puede recomendar un tratamiento de profilaxis primaria de ETEV con HBPM en aquellos pacientes que no presenten contraindicación.

La escala más utilizada y validada es la escala de Krorana et al (171), que desarrolló un modelo de riesgo a partir del estudio de un registro de una población, con 2.701 pacientes ambulatorios con cáncer y tratamiento quimioterápico, en el estudio multivariante, se identificaron cinco variables predictoras de riesgo y se diseñó un modelo de riesgo que permitía identificar a pacientes con distintos riesgos de ETEV. Los cinco FR fueron el IMC mayor o igual 35, la localización del tumor primario, el recuento de plaquetas previas a la quimioterapia mayor o igual a $350.000/\text{mm}^3$, la hemoglobina basal menor de 10 g/dl, la utilización de factores estimulantes de la eritropoyesis y el recuento leucocitario basal mayor de $11.000/\text{mm}^3$ previo al uso de quimioterapia. Cada una de estas variables tenía asignada una puntuación cuya suma determina una categoría de riesgo de trombosis en pacientes con cáncer; como puede observarse en la tabla 46 y 47.

Tabla 46: Modelo predictivo de riesgo de ETEV en pacientes oncológicos. Escala de predicción Khorana. (171)

Modelo predictivo de riesgo de ETEV asociado a quimioterapia en pacientes oncológicos ambulatorios	
Variables predictivas independientes	Puntos
IMC ≥ 35 Kg/m ²	1
Localización tumor primario:	
Bajo riesgo: mama, colorrectal, cabeza y cuello	0
Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario menos próstata	1
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2
Recuento plaquetas previo a quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina basal $< 10\text{g/dl}$ ó factores estimulantes eritropoyesis	1
Recuento leucocitos previo a quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$	1

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

IMC: índice de masa corporal

Tabla 47: Categorías de riesgo y tasas de ETEV asociado a quimioterapia.

Categorías de riesgo y tasas de ETEV asociado a quimioterapia.		
Riesgo	Puntuación	Tasa ETEV (%)
Bajo riesgo	0	0.3-0.8
Moderado riesgo	1-2	1.8-2.0
Alto riesgo	≥ 3	6.7-7.1

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

El rendimiento de la escala de Khorana mejoró con la inclusión de unas variables nuevas, los biomarcadores, entre los que encontramos el dímero D y la sP-selectina, consiguiendo predecir de este modo, en los pacientes de alto riesgo hasta un 20% más de riesgo de trombosis en los primeros seis meses tras el diagnóstico, según Pabinger et al (179); como podemos observar la tabla 48.

Tabla 48: Modelo predictivo de riesgo de ETEV en pacientes oncológicos. Escala de predicción Khorana. (171) Escala de Vienna. (179)

Modelo predictivo de riesgo de ETEV en pacientes con cáncer	
Escala de Riesgo de ETEV en cáncer de Khorana	
	Puntos
IMC \geq 35 Kg/m ²	1
Localización tumor primario:	
Bajo riesgo: mama, colorrectal, cabeza y cuello	0
Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario menos próstata.	1
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2
Recuento plaquetas previo a quimioterapia \geq 350.000/mm ³	1
Hemoglobina basal < 10g/dl ó factores estimulantes eritropoyesis	1
Recuento leucocitos previo a quimioterapia >11.000/mm ³	1
Escala de Riesgo de ETEV en cáncer de Vienna	
	Puntos
D-dimero \geq 1.44 μ g/mL	1
sP-selectina \geq 53.1 mg/mL	1

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

IMC: índice de masa corporal

8. Diagnóstico de la ETEV.

El diagnóstico de la ETEV, tanto de la TVP como de la TEP, es complicado en ocasiones, por presentarse esta enfermedad de manera muy diferente en los pacientes y expresarse con formas clínicas muy variadas; podemos encontrar pacientes con clínica muy llamativa, de fácil diagnóstico, en cambio otros con clínica inespecífica difícil de enmarcar. La edad o la presencia concomitante de otras enfermedades como la cardiopatía, broncopatía, infecciones o cáncer pueden hacer que pasen desapercibidos síntomas propios de la ETEV.

Ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica para confirmar o descartar la presencia de la ETEV. Por este motivo, se han diseñado estrategias para el diagnóstico de esta enfermedad que requieren combinar la sospecha clínica, con una anamnesis detallada y exploración clínica minuciosa, con los resultados obtenidos en las pruebas complementarias básicas que son la analítica que incluye la determinación del dímero D (DD), el electrocardiograma (ECG) y la radiografía simple de tórax con otras pruebas de imagen más específicas.

8.1. Diagnóstico clínico.

Requiere un alto índice de sospecha clínica pues los síntomas y signos de la trombosis venosa son inespecíficos, tanto en la TVP como en el TEP.

8.1.1. Clínica TVP EEII.

Los síntomas en la TVP son los causados por la obstrucción del retorno venoso y la inflamación perivascular que provoca; pueden ser similares a los que aparecen en otras enfermedades; como dolor, calor, eritema local o tumefacción en la zona afecta.

Según el territorio afecto en las EEII, los síntomas serán más o menos llamativos; si la afectación en las EEII es distal el dolor afecta a la pantorrilla pudiendo aumentar con la dorsiflexión del pie, signo de Homans, se acompaña o no de edema y calor local; si el territorio es más proximal el dolor puede presentarse en el hueso poplíteo, muslo o ingle, acompañado o no de edema que puede afectar a todo el miembro; ver tabla 49.

Tabla 49: Síntomas TVP en EEII.

Síntomas y signos en TVP
Dolor a la palpación en cualquier localización del sistema venoso profundo de EEII
Dolor a la dorsiflexión del pie de la EEII afecta
Edema de la EEII mayor de 3 cm respecto a la EEII no afecta
Edema de toda la EEII
Calor o eritema del territorio de la EEII afecta

TVP: trombosis venosa profunda

EEII: extremidades inferiores

8.1.2. Clínica de la TVP en localizaciones inusuales.

Las trombosis venosas de localización inusual son más infrecuentes, con clínica más heterogénea y precisan de un valioso talante de sospecha diagnóstica; los síntomas o signos van a depender del órgano afecto y de la extensión de la misma.

En la TVP de las EESS, la clínica suele ser edema del miembro afecto con dolor referido en hombro o axila que empeora con ejercicio y mejora con reposo. Si la TVP es extensa y afecta vena cava superior puede presentarse como edema que afecte al cuello, cara y ambos EESS conocido como edema en esclavina.

Las trombosis abdominales pueden presentarse desde formas asintomáticas hasta clínica muy variada: dolor abdominal inespecífico con/sin infarto intestinal, hemorragia o dolor abdominal súbito e intenso. Las trombosis del eje esplenoportal pueden ser asintomáticas o debutar con dolor abdominal, sangrado intestinal, ictericia, ascitis o cualquier otro síntoma atribuible a hiperesplenismo. Las trombosis de las venas suprahepáticas provoca obstrucción del drenaje venoso hepático, constituyendo el Síndrome de Budd-Chiari, que puede presentarse como dolor abdominal agudo, ascitis e insuficiencia hepática aguda o presentarse de forma insidiosa con hipertensión portal crónica. La TVP de las venas renales u ováricas puede ser asintomática o presentarse como dolor de intensidad variable en diferentes localizaciones: zona lumbar, fosa iliaca o abdomen.

La TVP de los senos venosos cerebrales se presenta con clínica inespecífica cerebral, siendo la cefalea el síntoma más frecuente que suele ser súbita e intensa, seguida o no de crisis comicial o signos de focalidad neurológica.

Las trombosis venosas retinianas suelen presentarse con pérdida visual súbita o insidiosa. En la tabla 50, podemos ver los principales síntomas de las trombosis inusuales.

Tabla 50: Principales síntomas de las TVP con localizaciones inusuales.

Localizaciones inusuales	Síntomas y signos en TVP
Miembros superiores	Edema, eritema y/o dolor en la EESS
Vena cava	Edema en cara, EESS y cuello: edema en esclavina
Trombosis abdominales	Dolor abdominal variable con/sin náuseas y/o vómitos
Trombosis esplenoportal	Sangrado intestinal, ictericia, ascitis, esplenomegalia e hiperesplenismo
Venas suprahepáticas	Dolor abdominal, ascitis e insuficiencia hepática aguda y/o hipertensión portal con/sin varices esofágicas
Venas renales u ováricas	Dolor lumbar, fosas ilíacas con/sin náuseas, vómitos, íleo
Senos venosos cerebrales	Cefalea súbita e intensa, con/sin crisis comicial y/o signos de focalidad neurológica
Retinianas	Pérdida visual súbita o insidiosa

TVP: trombosis venosa profunda
 EESS: extremidades inferiores

8.1.3. Clínica de TEP.

El diagnóstico clínico también es complicado para el TEP, los síntomas clásicos pueden estar ausentes en muchos casos, ser inespecíficos o confundirse y atribuirse a otras enfermedades concomitantes; la comorbilidad cardiopulmonar asociada en algunos enfermos puede confundir la clínica y despistar la sospecha de TEP subyacente.

La disnea es el síntoma que con más frecuencia describen los pacientes, siendo variable en intensidad y forma de presentarse; puede ser brusca, súbita e intensa, variable e intermitente, hasta oligosintomática en ocasiones. El dolor pleurítico, es un síntoma también muy frecuente. Estos dos síntomas principales pueden aparecer de forma aislada o acompañarse de otros menos frecuentes como la tos, hemoptisis,

mareo, síncope; todos ellos son inespecíficos sobretodo en pacientes mayores o con comorbilidad asociada, ver tabla 51.

Los signos que podemos encontrar son inespecíficos e infrecuentes, aparecen en menos de la mitad de los casos como la taquipnea, la taquicardia, la presencia 2º ruido y la ingurgitación yugular; ver tabla 51.

Tabla 51 : Síntomas y signos de TEP.

Síntomas TEP
Disnea de intensidad variable
Dolor torácico
Tos
Hemoptisis
Mareo, presíncope, síncope
Signos TEP
Taquipnea
Taquicardia
Auscultación 2º ruido
Ingurgitación yugular

TEP: tromboembolismo pulmonar

8.2. Graduación de la sospecha clínica.

El diagnóstico clínico puede realizarse empíricamente o mediante escalas de predicción diagnóstica, no encontrando diferencias en su validez si se realiza la anamnesis por profesionales entrenados, pero para profesionales no expertos en el manejo de ETEV son consideradas sólidas ante una sospecha clínica.

8.2.1. Escalas de predicción clínica de la TVP.

La escasa sensibilidad y especificidad de los síntomas conduce a la elaboración de unas escalas que facilitan el diagnóstico en profesionales no expertos; la escala más utilizado y validada es el índice de Wells, que utiliza síntomas y signos sin necesidad de

otros medios diagnósticos para despistaje, fácil de realizar por cualquier profesional sin experiencia y en cualquier medio sanitario.

El índice de Wells (180) (181) es un estimador de probabilidad pretest de padecer TVP, permite clasificar a los pacientes en alta y baja probabilidad de modo que en los casos de baja probabilidad se podría evitar la realización de pruebas complementarias; como se puede observar en la tabla 52.

Tabla 52: Índice Wells en TVP. (180)

Características Clínicas	Puntos
Cáncer activo	1
Parálisis, paresia o reciente inmovilización EEII	1
Encamamiento reciente > 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	1
Hipersensibilidad en las zonas de distribución de las venas profundas	1
Edema de toda la pierna	1
Tumefacción en la pantorrilla (perímetro > 3 cm respecto a la pierna contralateral contralateral, 10 cm debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fóvea EEII sintomática	1
Venas colaterales superficiales no varicosas	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP	- 2

TVP: trombosis venosa profunda

EEII: extremidades inferiores

Probabilidad Clínica	Puntos
Baja	< 2
Alta	≥ 2

8.2.2. Escalas de predicción Clínica de TEP.

Las escalas más validadas en el diagnóstico del TEP son la escala clásica de Ginebra y la escala simplificada de Wells, se recomienda el uso de estas escalas en los pacientes con sospecha de TEP con hemodinámica estable, se utilizan como aproximación diagnóstica ante la sospecha clínica son la pieza fundamental para el diagnóstico.

La escala de Ginebra (182) tienen el inconveniente de otorgar a la frecuencia cardíaca una puntuación muy alta aun tratándose de un ítem con gran variabilidad dependiendo de cuándo y cómo se determine; ver tabla 53.

La escala de Wells (183) la puntuación de los ítems es muy subjetiva, en muchas ocasiones estará influida por la experiencia clínica del profesional que lo determine, por el momento y lugar que se valore al paciente; ver tabla 54.

Ambas escalas han sido validadas y comparadas en varios estudios sin observar diferencias significativas en sus resultados (184). En 2011, se publicó un trabajo por Penaloza et al (185), demostró que la escala de Wells en la población analizada parecía ser más exacta que la escala de Ginebra con diferencia significativa en sus valores, finalmente se sugirió que sus valores deberían ser reforzados con otros estudios.

Tabla 53: Índice de Ginebra en TEP. (182)

Características Clínicas	Puntos
Edad > 65 años	1
TEP o TVP previa	3
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ 1 mes	2
Cáncer activo sólido o hematológico, o curado ≤ 1 año	2
Dolor en EEII unilateral	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94 lpm	3
Frecuencia cardíaca ≥ 95 lpm	5
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4

TVP: trombosis venosa profunda

EEII: extremidades inferiores

TEP: tromboembolismo pulmonar

Probabilidad Clínica	Puntos
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	≥ 11

Tabla 54: Índice Wells en TEP (183).

Características Clínicas	Puntos
Ausencia de diagnóstico alternativo más probable que el TEP	3
Signos de TVP	3
TEP o TVP previa	1.5
Frecuencia cardiaca >100 lpm	1.5
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1.5
Cáncer tratado durante 6 meses previos o tratamiento paliativo	1
Hemoptisis	1

TVP: trombosis venosa profunda
 EEI: extremidades inferiores
 TEP: tromboembolismo pulmonar

Probabilidad Clínica	Puntos	Probabilidad (%)
Baja	0-1	< 10%
Intermedia	2-6	10-30%
Alta	≥ 7	>70%

8.3. Dímero D.

El DD es un producto de degradación específico de la fibrina polimerizada. Constituye un marcador específico de la actividad fibrinolítica y se produce en procesos en los que existe una excesiva formación de fibrina, tanto trombóticos como inflamatorios.

Encontramos varios métodos para medir el DD, todos ellos tienen una alta sensibilidad y baja especificidad, su fiabilidad radica en el alto valor predictivo negativo (VPN) que tienen de hasta 99-100%. Se puede excluir de una manera segura la presencia ETEV en pacientes con bajo riesgo clínico y DD normal (186) (187).

La técnica Gold Standard siempre ha sido el método Elisa clásico en microplaca que aporta una sensibilidad y un valor predictivo negativo alto; pero requiere un tiempo para realizarla. En la actualidad contamos con un amplio panel de técnicas de detección del DD que han aumentado su sensibilidad. Las pruebas de cuantificación de aglutinación en látex y el método Elisa son los aprobados por la FDA para el

diagnóstico de la ETEV por lo que son los utilizados a nivel mundial en esta patología (188); como puede observarse en la tabla 55.

Tabla 55 : Técnicas determinación del DD en la ETEV. (187)

Técnicas determinación DD en ETV		
Sensibilidad	Método	Test laboratorio
Alta	ELISA ELFA Látex por inmunoturbidimetría	Asserachrom® (Diagnostica Stago, Asnieres, Francia) Dimertest Gold EIA® (Agen Biomedical, Brisbane, Australia) VIDAS® (BioMerieux, París, Francia) IL test® (Instrumentation Laboratory, SpA, Milán, Italia) Liatest® (Diagnostica Stago, Asnieres, Francia) Auto Dimertest (Agen Biomedical, Brisbane, Australia)
Moderada	Inmunoanálisis sangre total (aglutinación de hematíes)	SimpliRED® (Agen Biomedical, Brisbane, Australia)
Baja	Látex por inmunoaglutinación	Dimertest® (Agen Biomedical, Brisbane, Australia) D-Dimer test® (Diagnostica Stago, Asnieres, Francia)

ELFA: ensayo de fluorescencia ligado a enzimas

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

DD: dímero D

El DD no debe utilizarse indiscriminadamente como único método diagnóstico de la ETEV, debe combinarse con sospecha clínica y las pruebas complementarias de imagen necesarias. Podemos encontrarlo elevado en diversas situaciones como son los procesos inflamatorios, politraumatismos, cirugía, cáncer, etcétera. Su aumento, por tanto, no es específico de la patología trombótica venosa pero sí sus niveles son normales nos permite excluir con una fiabilidad alta la presencia de la ETEV.

La extensión y localización de la ETEV influye en su sensibilidad siendo inferior en la TVP distal en un 84% y superior en la TVP proximal hasta un 99% (189); observar en las tablas 56 y 57 los falsos negativos DD y situaciones con niveles altos del DD.

Con el inicio del tratamiento anticoagulante pierde sensibilidad diagnóstica pues los niveles plasmáticos del DD caen rápidamente.

Tabla 56: Falsos negativos DD en ETEV (187).

Falsos negativos
Síntomas de 10 – 14 días
TVP distal / TEP subsegmentario
Tromboflebitis superficiales
Anticoagulación
Plasma lipémico

ETE V: enfermedad tromboembólica venosa

Tabla 57: Situaciones clínicas con Dímero D alto (187).

Situaciones con Dímero D alto	
Politraumatizados	Artropatía periférica
Embarazo	Tratamiento fibrinolítico
Neoplasias	Recién nacidos
Ancianos	Hepatopatía crónica
Cirugía	Nefropatía crónica
Tratamiento anticoagulante	Insuficiencia cardiaca
Inflamación	Inmovilización prolongada
Infección	
Coagulopatía de consumo	
Sepsis	

ETE V: enfermedad tromboembólica venosa

8.4. Pruebas básicas.

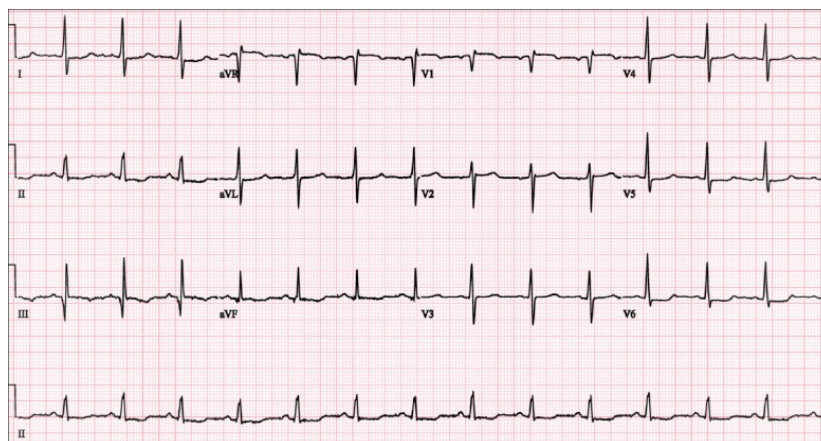
8.4.1. Electrocardiograma.

En la mayoría de ocasiones en pacientes con ETEV, el electrocardiograma (ECG) es normal, sobretodo en gente joven sana pero en ocasiones en pacientes con TEP se encuentran alteraciones inespecíficas como son la taquicardia sinusal, fibrilación auricular, flutter auricular.

Se deben buscar alteraciones clásicas como son la presencia de onda S en la derivación I con la onda Q en la derivación III y la onda T invertida en la derivación III y otros como la presencia de inversión de la onda T de V₁-V₄, correspondiendo a signos indirectos de sobrecarga ventricular derecha, como puede observarse en la figura 22.

En estudios recientes realizados se ha llegado a valorar el ECG como una herramienta valiosa no solo para diagnóstico precoz de TEP en paciente con sospecha clínica sino como elemento para estratificar el riesgo; el número de anomalías en el ECG y el grado de hipertrofia ventricular derecha a través del ECG se puede utilizar para valorar la probabilidad de trombosis de tronco o de arteria principal y como predictor de pronóstico en el TEP (190) (191).

Figura 22: ECG: con patrón S_IQ_{III}T_{III}. (192)



ECG: electrocardiograma

8.4.2. Radiografía de tórax.

Debe realizarse en todos los pacientes con TEP pero es inespecífica en la mayoría de las ocasiones, pudiendo ser normal hasta en más del 50% de los casos. Se han descrito algunos hallazgos inespecíficos pero que pueden encontrarse en los casos

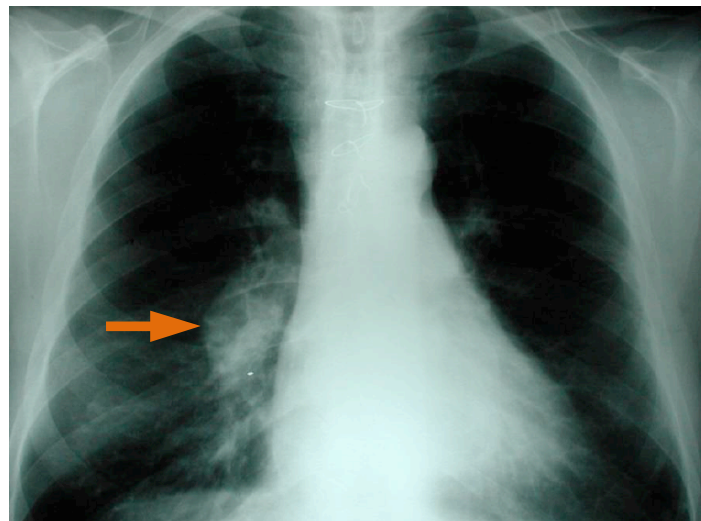
de TEP como son la presencia de derrame pleural de pequeño tamaño, opacidades pulmonares, atelectasias laminares, elevación diafragmática, Joroba de Hampton, aumento de arterias pulmonares y cardiomegalia como más frecuentes; como se describen en la tabla 58 y figura 23.

Tabla 58: Signos en radiografía de tórax en TEP (193).

Signos en radiografía de tórax en TEP
Signo Westermark
Signo Palla
Signo Fleishner
Signo Knuckle
Joroba Hampton

TEP: tromboembolismo pulmonar

Figura 23: Radiografía tórax, signo Westermark. (194)



8.5. Pruebas de imagen.

8.5.1. Ecografía venosa de compresión y Doppler.

El método utilizado para el diagnóstico de TVP de elección es la ecografía venosa por compresión o modo B (195), las principales ventajas que aporta son su inocuidad, no invasividad, accesibilidad, repetibilidad y su alta sensibilidad.

Aporta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92%, aumentando estos porcentajes cuando se explora el sistema venoso proximal con una sensibilidad del 100% y una especificidad 97-100%, en cambio son menores en el sistema venoso distal; su valor predictivo positivo (VPP) puede alcanzar el 97% (196).

Se basa en la compresión del transductor sobre la vena patológica, donde la ausencia de compresibilidad es criterio diagnóstico de TVP; en condiciones normales la compresión produce colapso de la vena.

La ecografía permite el diagnóstico de la TVP y la valoración completa del trombo, puede diferenciar las trombosis agudas de las crónicas, valorar la extensión trombótica e identificar si es completa o parcial, ver tabla 59.

Tabla 59: Características ecográficas en la TVP.

Características ecográficas en TVP	
TVP aguda	TVP crónica
Trombo hipoecogénico	Trombo mayor ecogenicidad
Trombo homogéneo	Trombo heterogéneo
Aumento calibre de la vena	Reducción del calibre de la vena

TVP: trombosis venosa profunda

La ecografía Doppler complementa a la ecografía por compresión en el diagnóstico de TVP; el Doppler indica la dirección y velocidad del flujo venoso por medio de códigos de colores; la falta de flujo de la vena es el signo diagnóstico.

Los signos ecográficos que permiten diagnosticar la TVP son la presencia de material hipoecoico intraluminal sin flujo con el doppler color que impiden el colapso venoso a la presión del transductor con ausencia de señal espectral; ver figura 24 y 25.

Figura 24: Eco con trombo intraluminal en vena femoral común. (197)

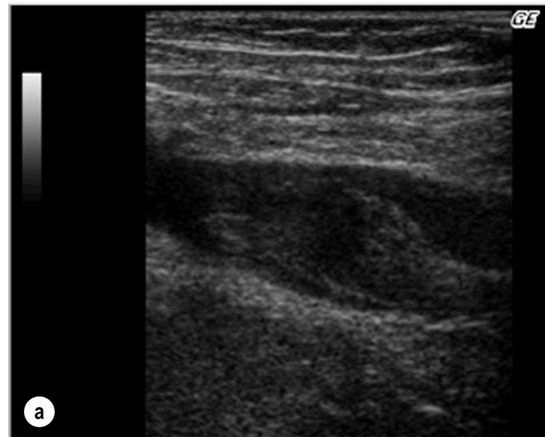


Figura 25: Eco doppler con trombo intraluminal en vena femoral común. (197)



8.5.2 Flebografía por contraste.

Ha sido considerada durante mucho tiempo la prueba de imagen de referencia en el diagnóstico de la TVP en EEII y en EESS; es la prueba de elección en el diagnóstico de TVP por su alta especificidad y sensibilidad consigue detectar trombos en todo el sistema venoso distal y proximal pero nunca debe ser la primera prueba a realizar en el diagnóstico de TVP. Es una prueba invasiva, incómoda, requiere la administración de contraste y puede presentar complicaciones importantes, ver en la tabla 60 las indicaciones.

Tabla 60 : Indicaciones de la flebografía en la TVP.

Indicaciones de la Flebografía por contraste
No diagnóstico con pruebas previas
Necesidad confirmar la sospecha clínica de TVP
Necesidad de medir la extensión y localización del trombo
Tras tratamiento fibrinolítico, evaluar su eficacia
Inserción de filtros de vena cava

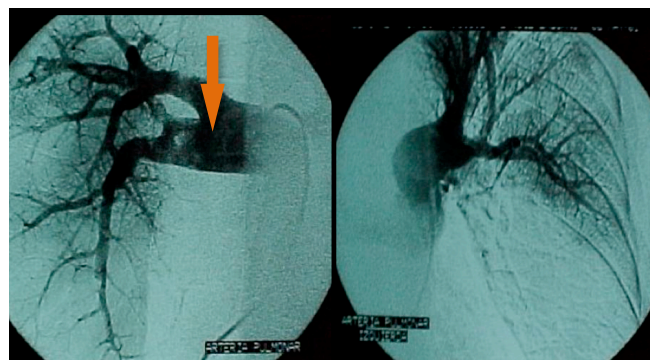
TVP: trombosis venosa profunda

8.5.3. Arteriografía pulmonar.

Ha sido durante mucho tiempo la prueba de referencia proporcionando un diagnóstico de certeza en el TEP, siendo capaz de localizar émbolos de pequeño tamaño hasta de 1-2 mm; el diagnóstico se realiza tras objetivar un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección (198), como puede verse en la figura 26.

Es una prueba invasiva que puede provocar complicaciones importantes en pacientes con TEP, aumentando la comorbilidad y mortalidad en estos pacientes sobretodo si su situación basal es grave. Requiere un equipamiento especial y personal adiestrado en su realización; por todo ello se ha relegado a un segundo plano en el diagnóstico del TEP.

Figura 26: Arteriografía pulmonar con trombo arterial.



8.5.4. Gammagrafía pulmonar ventilación perfusión.

Durante años la gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión (V/Q) ha sido la prueba de elección en el diagnóstico del TEP, es una prueba menos cruenta que la arteriografía. Es un método diagnóstico poco invasivo, con baja radiación y bajo coste, tiene alta sensibilidad, pero poca especificidad; ver indicaciones en la tabla 61.

Los patrones de probabilidad obtenidos en la gammagrafía se combinan con la probabilidad clínica del paciente para asegurar valores predictivos y únicamente resulta válida para el diagnóstico de alta probabilidad en la gammagrafía en pacientes con alta probabilidad clínica.

Tabla 61: Indicaciones de la gammagrafía para el TEP.

Indicaciones de Gammagrafía pulmonar ventilación perfusión en TEP
Embarazo
Insuficiencia renal
Alérgicos a contrastes

TEP: tromboembolismo pulmonar

Tabla 62: Interpretación resultados gammagrafía y clínica.

Interpretación	Sospecha clínica	Probabilidad TEP	Interpretación
Alta probabilidad	Alta o intermedia	96%	Tratamiento TEP
Media probabilidad	Intermedia	33%	Necesita revaloración
	Baja	12%	
Alta probabilidad	Alta	16%	
	Baja	< 4%	No TEP
Normal	Bajo	2%	No TEP

TEP: tromboembolismo pulmonar

Ante el resultado del estudio V/Q negativo (no defectos de perfusión), se descarta TEP con un VPN casi del 100%; una gammagrafía de alta probabilidad con una

clínica compatible es muy específica para el diagnóstico de TEP (199). Pero en ambos extremos del diagnóstico sólo encontramos al 13% de los pacientes según se menciona en el estudio PIOPED II (198), el resto de los pacientes tienen un riesgo intermedio, resultando difícil el diagnóstico seguro de TEP en este intervalo; ver tablas 62 y 63.

Tabla 63: Recomendaciones con los resultados de la gammagrafía y la clínica del paciente.

Gammagrafía V/Q normal	Descarta TEP clínicamente significativo
Gammagrafía V/Q alta probabilidad	Confirma el TEP en pacientes con alta probabilidad clínica o intermedia
Pacientes con sospecha clínica y gammagrafía no concluyente	Se aconseja realizar pruebas complementarias

TEP: tromboembolismo pulmonar

V: ventilación Q: perfusión

En la actualidad la angiografía pulmonar por Tomografía Computarizada Multidetector (ATCMD) ha desplazado a la gammagrafía, aunque esta sigue siendo la prueba de elección si no se dispone de ATCMD, como alternativa en pacientes con insuficiencia renal o alérgicos a contrastes, mujeres embarazadas con sospecha de TEP en las que la ED de EEII ha sido negativa, y siempre que la radiografía de tórax sea normal.

8.5.5. Angiografía pulmonar por Tomografía computerizada.

Con la tomografía computerizada (TC) helicoidal, la fuente de emisión de rayos X realiza una rotación continua a la vez que se produce un desplazamiento longitudinal de la mesa con el paciente, trazando así el haz de rayos un trayecto helicoidal sobre la región estudiada, permitiendo una adquisición de datos volumétricos y mostrando el árbol arterial pulmonar, sobretodo las ramas principales y lobares.

Los nuevos equipos de hasta 64 detectoras nos facilitan la reconstrucción de las imágenes en 3D permitiendo la visualización de las arterias subsegmentarias. Los equipos más novedosos disponen de más canales lo que permite obtener las imágenes en escasos minutos facilitando la realización de estas pruebas a paciente críticos.

Actualmente el ATCMD es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico del TEP, emite una dosis de irradiación de 7 miliSievert, suponiendo un riesgo adicional de cáncer por vida bajo.

En el estudio multicéntrico PIOPED II (198), se evaluó el angioTC como prueba diagnóstica utilizando angioTCs de 4, 8 o 16 detectores en pacientes con sospecha de TEP. Se consiguió alcanzar una sensibilidad global del 83% y una especificidad del 96%, con un VPP del 97% para ramas principales y lobares disminuyendo al 68% y 25% respectivamente en ramas segmentarias y subsegmentarias, encontrando en estos casos falsos positivos y falsos negativos, ver figuras 27 y 28.

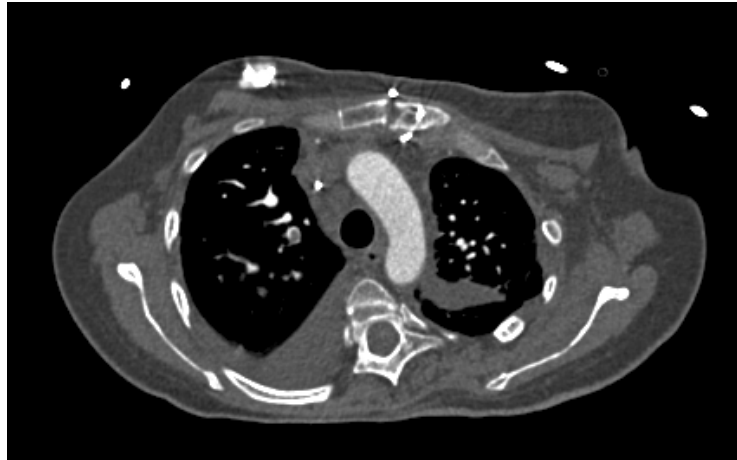
Los valores predictivos del angioTC son altos cuando existe concordancia con la probabilidad clínica pero disminuyen en caso contrario, lo que obligaría a realizar más pruebas para obtener un diagnóstico de seguridad. Podemos concluir que un angioTC multidetector negativo descarta TEP, salvo en pacientes con probabilidad clínica alta por lo que se recomienda la realización de otras pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de TEP y angioTC multidetector no concluyente (200).

Además, el angioTC multidetector, nos puede aportar información pronóstica por detectar signos de repercusión en el ventrículo derecho en relación con el izquierdo, aumento tamaño tronco y arterias pulmonares principales o desplazamiento del septo interventricular hacia el ventrículo izquierdo.

Figura 27: Imagen en angioTC de TEP bilateral.



Figura 28: Imagen en angioTC de TEP distal.



8.5.6. Angiorresonancia pulmonar.

La resonancia magnética nuclear (RMN) ofrece unas ventajas sobre el angioTAC multidetector, no precisa administración de contraste yodado, utiliza gadolinio y evita la irradiación del paciente.

La sensibilidad obtenida en el estudio Pioped III (201) fue del 78% y la especificidad 99%; la mayor limitación obtenida en el estudio fue una inadecuada realización de la prueba en el 25% de los casos, por ello no se recomienda de elección como prueba diagnóstica de rutina para el TEP salvo en pacientes en los que esté contraindicados el TC multidetector, ver las indicaciones de RMN en la tabla 60.

Tabla 64: Recomendaciones de la RMN pulmonar en sospecha de TEP (201)

Indicaciones de la Angiorresonancia en el diagnóstico de TEP
Embarazo con sospecha de trombosis pélvicas
Alérgicos a contrastes
Contraindicaciones de la Angiorresonancia en el diagnóstico de TEP
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30ml/ minuto)
Evitar la Angiorresonancia en el diagnóstico de TEP
Embarazo
Lactancia

TEP: tromboembolismo pulmonar

CrCl: aclaramiento de creatinina

8.6. Algoritmos diagnósticos en pacientes con TEP y hemodinámica estable.

En las figuras 29 y 30 se muestran 2 algoritmos diagnósticos ante sospecha de TEP en pacientes ambulatorios con hemodinámica estable.

Figura 29: Algoritmo diagnóstico recomendado en paciente ambulatorio con sospecha clínica de TEP y hemodinámica estable. (11)

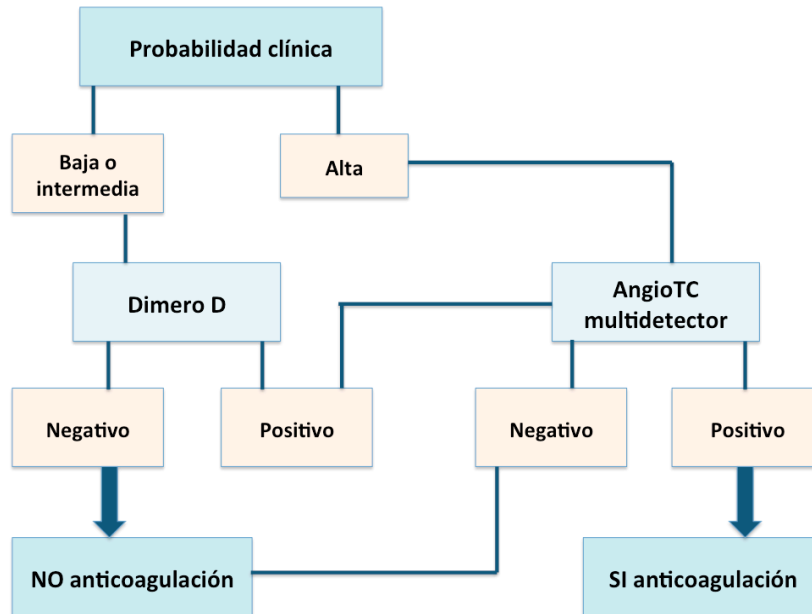
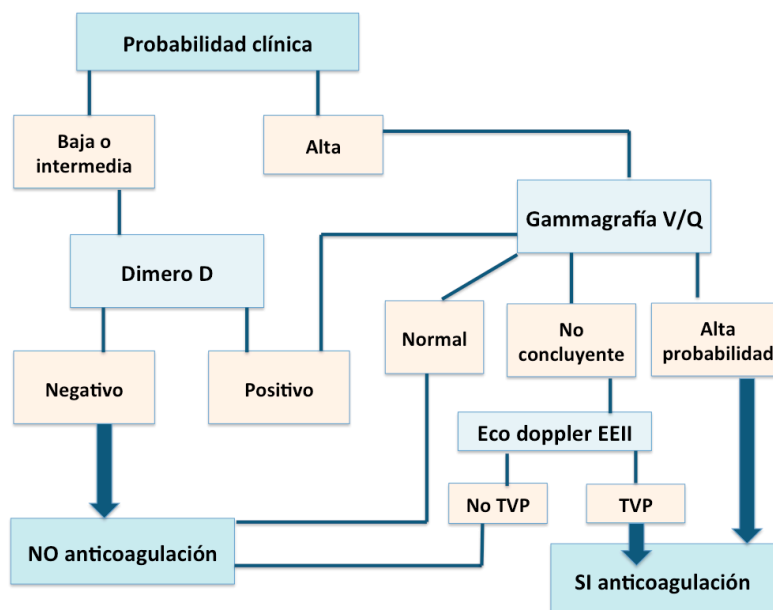


Figura 30: Algoritmo diagnóstico recomendado en paciente ambulatorio con sospecha clínica de TEP y hemodinámica estable. (11)



8.7. Escalas pronósticas de los pacientes con TEP.

El TEP puede manifestarse de forma diferente tanto clínica como radiológicamente; puede conllevar un pronóstico diferente y en ciertas circunstancias también en un tratamiento diferente al menos inicialmente. El principal factor pronóstico inicial lo marcará la hemodinámica del paciente por lo que ante un TEP agudo sintomático se deberá especificar si tiene hemodinámica estable o no.

En base a esto se puede clasificar el TEP como pacientes de alto riesgo, riesgo intermedio o bajo riesgo. El paciente de alto riesgo conocido tradicionalmente como TEP masivo es aquel que presenta hipotensión arterial o shock en la fase aguda e implica un alto riesgo de mortalidad hasta del 15% de forma precoz, representa el 5% de todos los casos de TEP y se recomienda inicialmente tratamiento fibrinolítico (146).

La mayor parte de los pacientes con TEP se presentan con poca clínica y hemodinámica estable, son los pacientes con normotensión cuya mortalidad puede oscilar inicialmente entre un 2-10%. Estos pacientes deberían etiquetarse con mayor exquisitez y poder encuadrarlos en un riesgo intermedio o bajo, pues ello nos facilitaría su manejo terapéutico de forma más individualizada.

Las herramientas que van a permitir esta estratificación de riesgo en pacientes normotensos serán los datos clínicos, la comorbilidad del paciente, los signos de disfunción del ventrículo derecho (VD), la carga trombótica del paciente y el daño del miocardio.

Para evaluar los datos clínicos se utilizará la escala PESI (índice de severidad del embolismo pulmonar) o escala PESI simplificada; para evaluar la disfunción del ventrículo derecho se utilizarán los datos obtenidos con la realización del angioTC o ecocardiografía transtorácica (ECTT) y la determinación del BNP o nt-proBNP; para valorar la carga trombótica valoraremos la presencia de TVP residual y el dímero D; los marcadores del daño tisular vendrán indicados con la determinación del lactato y los marcadores del daño miocárdico la determinación los valores de la troponina cardiaca I (cTnI), la troponina cardiaca T (cTnT), la troponina de alta sensibilidad (hsTnT) y la proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos (HFABP); ver tablas 65, 66 y 67.

Tabla 65: Escala clínica PESI pronóstica en pacientes con TEP agudo sintomático.

Escala PESI	
Variable	Puntos
Edad	1/año
Sexo varón	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardiaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardiaca ≥ 110 lpm	20
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	30
Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm	20
Estado mental alterado	60
Saturación de O ₂ $< 90\%$	20
Estratificación de riesgo	
Clase I (riesgo muy bajo)	< 65 puntos
Clase II (riesgo bajo)	66-85 puntos
Clase III (riesgo intermedio)	86-105 puntos
Clase IV (riesgo alto)	106-125 puntos
Clase V (riesgo muy alto)	> 125 puntos

TEP: tromboembolismo pulmonar

PESI: índice de severidad del embolsimo pulmonar

Tabla 66: Escala clínica PESI simplificada pronóstica en pacientes con TEP agudo sintomático.

Escala PESI simplificada	
Variable	Puntos
Edad >80 años	1
Cáncer	1
Insuficiencia cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca \geq 110 lpm	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación de O ₂ < 90%	20
Estratificación de riesgo	
Clase I (riesgo muy bajo)	< 65 puntos
Clase II (riesgo bajo)	66-85 puntos

TEP: tromboembolismo pulmonar

PESI: índice de severidad del embolsimo pulmonar

Tabla 67: Marcadores pronósticos de los pacientes con TEP normotensos.

Marcadores clínicos	Escala PESI
	Escala PESI simplificada
Marcadores de disfunción del ventrículo derecho	ECTT
	AngioTC
	BNP o NT-proBNT
Marcadores de carga trombótica	TVP residual
	Dímero D
Marcadores del daño tisular	Lactato
Marcadores del daño miocárdico	cTnI o cTnT
	hsTnT
	HFABP

TEP: tromboembolismo pulmonar TVP trombosis venosa profunda

PESI: índice de severidad del embolsimo pulmonar

ECTT: ecocardio transtorácica

HFABP:proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos

hsTnT: troponina de alta sensibilidad

cTnT: troponina cardiaca T

BNP: péptido natriurético cerebral

Para poder identificar a los pacientes de bajo riesgo el primer paso es utilizar las escalas clínicas de PESI y PESI simplificada, la presencia o no de unas variables clínicas y de comorbilidad permitirá identificar a un grupo de pacientes con baja mortalidad precoz, menor de un 2%.

Del mismo modo la valoración más profunda de estos pacientes puede permitir identificar pacientes con riesgo intermedio, de modo que estos pueden subclasificarse como riesgo intermedio bajo o riesgo intermedio alto.

Los pacientes con PESI I-II o PESI simplificado de cero con biomarcadores de daño miocárdico positivos y/o signos de fallo VD pueden considerarse pacientes con riesgo intermedio bajo; del mismo modo los pacientes con PESI III-V o PESI simplificado mayor de cero y biomarcadores de daño miocárdico o signos de fallo de VD negativos también serían pacientes de riesgo intermedio bajo.

La correcta combinación de las escalas clínicas pronósticas PESI/PESI simplificada con los biomarcadores de daño miocárdico y signos de fallo del VD nos puede permitir identificar a un grupo de pacientes con TEP sintomático normotensos subsidiarios de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización terapéutica más estrecha y proceder a la recanalización fibrinolítica si hubiese descompensación objetivable. En este grupo podrían encontrarse aquellos pacientes con TEP sintomático normotensos con PESI o PESI simplificada en los que se determine taquicardia o ligera hipotensión con marcadores de daño miocárdico positivo y signos de disfunción del VD que además presenten TVP subyacente. La evaluación de riesgo y la estratificación pronóstica del TEP agudo puede ayudar a plantear actitudes terapéuticas inicialmente (202), actualmente causa de estudios importantes.

9. Tratamiento de la ETEV.

9.1. Historia de las heparinas.

Desde el comienzo del uso de las HBPM tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la ETEV no han pasado tanto años pero sí se han realizado múltiples estudios y han aparecido varios tipos de HBPM desplazando casi por completo el uso actual de la HNF, ver tabla 68. Lo que sí debemos considerar es que el descubrimiento de la heparina es uno de los grandes hitos de la historia de la Medicina que aporta importantes beneficios en el manejo de la ETEV siendo el sustento terapéutico principal cuando la ETEV tiene lugar en el paciente oncológico.

Tabla 68: Historia de las heparinas.

Año	Hito heparinas
1920	Best extrae la heparina no fraccionada (HNF) del hígado del buey
1933	Charles y Scott extraen la HNF del pulmón del buey
1936	Murray y Best, realizan primeros ensayos con personas utilizando la HNF
1937	Chargaff y Olsosn descubren la protamina como antídoto de la HNF
1939	Se aprueba la utilización HNF para el tratamiento de ETEV y el antídoto
1948	Taylor y Moloney solicitan extraer HNF del intestino cerdo
1952	Se consigue la patente para extraer la HNF del intestino del cerdo
1953	Brinkhous consigue realizar el control de la HNF con TTPA
1960	Barrit y Jordan, publican el primer estudio en el que se compara el uso de AVK y HNF con el no tratamiento en pacientes con ETEV Se detuvo el estudio por la alta mortalidad en los no tratados; con el tratamiento de la ETEV consiguen disminuir la mortalidad y recurrencia en pacientes con un episodio de ETEV.
1960/70	Se identifican las HBPM
1968	Abildgaard descubre que la protamina es el cofactor de la heparina
1973	Rosenberg y Damus descubren el mecanismo de acción de las heparinas y la unión con la protamina
1982	Kakkar utiliza la HBPM en profilaxis
1985	Bratt utiliza la HBPM en tratamiento

HBPM: heparina bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

ETE: enfermedad tromboembólica venosa

TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada

9.2. Tratamiento de la ETEV.

En el tratamiento de la ETEV se deben distinguir dos fases distintas de tratamiento que conllevan dos propósitos diferentes:

- **El tratamiento de la fase aguda**, en la que los fármacos más utilizados son las heparinas de bajo peso molecular y desde hace unos años los anticoagulantes orales de acción directa. En esta fase el objetivo principal es prevenir la extensión del trombo y la aparición de la embolia pulmonar. Sólo en casos seleccionados se utilizaran otras alternativas terapéuticas como el filtro de vena cava, tratamiento con trombolíticos o la trombectomía quirúrgica.
- **El tratamiento a largo plazo**, cuyo objetivo es evitar la recurrencia, el SPF y la HTPP. Los fármacos más utilizados en el tratamiento a largo plazo son los antivitamina K, excepto en el paciente con cáncer, que el fármaco de elección es la heparina de bajo peso molecular.

El fármaco que se va a utilizar en cada caso así como el tiempo que se va a mantener la anticoagulación, dependerá de la forma de presentación, de la gravedad del cuadro y de los FR que presente el paciente bien inherentes a él o presentes en el momento del diagnóstico.

9.3. Fármacos utilizados en el tratamiento de la ETEV.

9.3.1. Heparina de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (203) se obtienen a partir de la heparina no fraccionada (HNF), mediante despolimerización de sus cadenas por métodos químicos o enzimáticos, dando lugar a fragmentos de heparina con un peso molecular entre 2 y 9 kDa. Las HBPM poseen menos actividad anti-IIa que anti-Xa. A diferencia de la HNF se unen menos a proteínas plasmáticas, por lo que la respuesta es más predecible.

La administración es subcutánea y tras la administración la biodisponibilidad es del 90%. La eliminación del fármaco es vía renal, por lo que su vida media aumenta en caso de insuficiencia renal. La dosis es fija en las dosis profilácticas y ajustada a peso en las dosis terapéuticas. Esta dosis no es equivalente en las distintas heparinas, ya que las distintas moléculas de HBPM no poseen propiedades idénticas; ver tabla 69.

Tabla 69: Características de las distintas HBPM.

	Peso molecular	Cadenas 2.000-6.0000 D	Relación anti-Xa-IIa	Tiempo medio de eliminación (h)
Heparina	15.000	-	1:1	0.5-1
Bemiparina	3.600	74%	8:1	5.3
Dalteparina	5.700	51.9%	2-3:1	3-5
Enoxaparina	4.500	59.2%	3-4:1	4.5
Nadroparina	4.300	64%	3:1	4
Tinzaparina	6.500	66%	1.5-2.5:1	3.9

Las HBPM no alteran los tiempos de hemostasia y aunque generalmente no precisan monitorización, en algunas situaciones se debería monitorizar, en cuyo caso utilizaremos la determinación de la actividad Anti-Xa. Esta determinación se debe realizar a las cuatro horas de la administración de HBPM, el intervalo terapéutico también variará dependiendo de la HBPM utilizada.

9.3.2. Fondaparinux.

El fondaparinux (204) es un análogo sintético del pentasacárido presente en las moléculas de HNF y HBPM, posee actividad anti-Xa. Su vida media es de diecisiete horas, por lo que se administra una vez al día y su eliminación es renal; está contraindicada en pacientes con aclaramiento < 30 ml/min. No precisa monitorización, en ocasiones es conveniente la determinación de anti-Xa. Carece de antídoto. Al no tener reacción cruzada con la heparina se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con alergia a la heparina o trombopenia inducida por heparina.

9.3.3. Heparina no fraccionada.

La heparina es una mezcla de glucosaminoglicanos con acción anticoagulante, posee actividad antitrombina. La molécula de heparina posee un pentasacárido esencial que es el responsable de la unión a la antitrombina y el mecanismo más importante del efecto anticoagulante. La HNF (203) también debe su efecto anticoagulante a la inactivación de la trombina por el cofactor II de la heparina y a la inhibición de la activación del factor Xa, aunque ambos de menor importancia.

La HNF se administra bien de forma intravenosa o subcutánea, la eliminación es renal (vía no saturable) y también por unión a receptores de células endoteliales y macrófagos (vía no saturable). Esto hace que el aclaramiento varíe dependiendo de la dosis administrada, por lo que explica que previo al inicio de la perfusión de HNF, se deba administrar un bolo intravenoso de 80UI/kg, posteriormente la perfusión se administra a 18/UI/Kg/h.

La HNF se monitoriza con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), considerándose que el paciente está en rango terapéutico si la ratio de TTPA está entre 1.5-2.5 veces los valores normales. El efecto anticoagulante de la HNF se revierte con la administración de sulfato de protamina.

Los principales efectos secundarios de la HNF son las complicaciones hemorrágicas, la trombopenia inducida por heparina y las osteoporosis.

9.3.4. Antivitamina K.

Los antivitamina K (AVK) son fármacos que impiden la carboxilación de los residuos glucamato de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y el X). Los más utilizados en nuestro entorno son el acenocumarol y la warfarina. Son fármacos de administración oral y la monitorización se realiza con la determinación de INR. El rango que se considera terapéutico en la ETEV es 2-3. El efecto secundario más importante es el sangrado que suele estar relacionado con el nivel de INR. Su efecto se puede revertir mediante la administración de vitamina K y en caso de requerir una reversión urgente se utiliza el concentrado de complejo protrombínico.

9.3.5. Anticoagulantes orales de acción directa.

En la actualidad los anticoagulantes orales de acción directa (ACOAD), tanto el dabigatran, el rivaroxaban, el apixaban como el endoxaban tienen la indicación para el tratamiento de la ETEV y en la prevención secundaria, sin embargo ninguno de los cuatro fármacos se recomienda en el tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer. En las nuevas Guías de recomendación terapéutica de la ISTH 2016 (208) se reconocen por primera vez los ACOAD como una alternativa de tratamiento anticoagulante a largo plazo en los pacientes con cáncer y trombosis.

En la tabla 70 se resumen las principales características de los diferentes ACOAD.

Tabla 70: Características de los diferentes ACOAD.

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOxabAN
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa; Ki 0.561 nM
Profármaco	Si	No	No	No
Pruebas de laboratorio Alteradas	TTPA, TP, TE	TP, TTPA, HepTest	TP, TTPA, TTm, Hep-tes , Rotachrom	TP, TTPA
Dosis utilizadas	110, 150 mg/12h	10, 20 mg/24 h	2.5, 5 mg/12 h	15, 30, 60 mg/ d
Vida media FGR	12-17 h	5-9 h	8-13 h	9-11 h
Eliminación renal	80%	66% (forma activa 33%, inactiva 33%)	25%	35-40 %
Vigilar en	Insuficiencia renal o hepática	Insuficiencia renal o hepática	Insuficiencia renal o hepática	Insuficiencia renal
Interferencia Citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 y gp-P
INDICACIONES DE CADA ACD				
	Profilaxis de ETEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus en FANV Tratamiento ETEV y prevención secundaria	Profilaxis de ETEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus en FANV Tratamiento ETEV y prevención secundaria	Profilaxis de ETEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus en FANV Tratamiento ETEV y prevención secundaria	Prevención del ictus en FANV Tratamiento ETEV y prevención secundaria

ACOAD: anticoagulantes orales de acción directa

FANV: fibrilación auricular no valvular

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada

TP: tiempo de protrombina TE: tiempo ecarina TTm: tiempo de trombina

9.4. Otros tratamientos: Filtro de vena cava.

El filtro de vena cava (FVC) debe considerarse como tratamiento en los pacientes con TVP aguda proximal de EEII o en el TEP con contraindicaciones absolutas para la anticoagulación o en la ETEV recurrente a pesar de una correcta anticoagulación. Las evidencias sobre el uso de FVC en los pacientes con cáncer y ETEV son escasas; ver recomendaciones en la tabla 71.

Tabla 71: Recomendaciones de los FVC según las diferentes guías.

GUIAS	RECOMENDACIONES
ACCP-2012 (145) ACCP-2016 (146)	<p>Sí los anticoagulantes están contraindicados.</p>
SEOM-2014 (205)	<p>Anticoagulación contraindicada o fracaso de la anticoagulación (TEP recurrente a pesar de un tratamiento anticoagulante óptimo)</p>
ASCO-2013 (206)	<p>Sólo si la anticoagulación está contraindicada y pueden considerarse en pacientes con progresión de la trombosis (EDEV recurrente o extensión del trombo existente) a pesar de terapia óptima con HBPM.</p>
NCCN- 2015 (207)	<p>En caso de contraindicación de anticoagulación; fallo de la anticoagulación; paciente que no cumple con la anticoagulación; recurrencia de TEP con anticoagulación óptima; paciente con TEP múltiple documentada e hipertensión pulmonar crónica</p>
ISTH-2016 (208)	<p>En caso de contraindicación de anticoagulación o de recurrencia de TEP con anticoagulación óptima.</p>

FVC: filtro de vena cava

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa

HBPM: heparina bajo peso molecular

TEP: tromboembolismo pulmonar

9.5 Tratamiento EDEV en el paciente con cáncer.

Respecto al tratamiento de la EDEV en pacientes con cáncer en la fase aguda (10 primeros días), no existen estudios aleatorizados. Las recomendaciones se basan en subestudios para esta población que fueron incluidos en estudios generales. De estos subestudios, se establece que el tratamiento de elección en la fase aguda de la EDEV en pacientes con cáncer es la HBPM.

Respecto al tratamiento a largo plazo, hasta la fecha se han realizado cinco

estudios. En ellos se compara el tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer con HBPM y warfarina. De los resultados de dichos estudios, se ha establecido que el tratamiento de elección de la ETEV del paciente oncológico es la HBPM a dosis terapéuticas; por menor riesgo de sangrado y recurrencia de la HBPM frente a los AVK en los pacientes con cáncer; se pueden ver estos estudios en la tabla 72.

Tabla 72: Estudios con HBPM vs AVK en pacientes con cáncer y ETEV.

ESTUDIO	N	HBPM	ETEVE RECURRENTE
Main-LITE (3 meses) (209)	200	Tinzaparina 175 UI/kg/24h	HBPM 7% / AVK 16% (P=0.044)
CLOT (6 meses) (210)	672	Dalteparina 200 UI/kg/24 h 1er mes, seguido 150 UI/kg/24 h	HBPM 8.0% / AVK 15.8% (P= 0.002)
CANTHANOX (3 meses) (211)	146	Enoxaparina 1.5/kg/24h	HBPM 10.5% / AVK 21.1 % (NS)
ONCENOX (6 meses) (212)	122	Enoxaparina 1mg/kg/12h durante 5 días 1 mg/kg/24h (grupo 1a) 1.5/kg/24h (grupo 1b)/AVK	enoxaparina qd 6,9% / enoxaparina bid 6,3%/ AVK 10% (NS)
CATCH (6 meses) (138)	900	Tinzaparina 175 UI/kg/24 h	

N: número de pacientes NS: no significativo

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa

HBPM: heparina bajo peso molecular qd: una vez al día bid: dos veces al día

AVK: antivitamina K

La recomendación del manejo de la ETEV en pacientes con cáncer viene recogida en las distintas guías de consenso de la ETEV; como puede observarse en la tabla 73. A pesar de ello, sigue sin estar bien establecido la duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETEV y cáncer. Recomendándose un mínimo de tres a seis meses de tratamiento, y recomendando mantenerlo de forma indefinida en caso de presentar cáncer activo o persistencia de FR.

Tabla 73: Recomendaciones del tratamiento largo plazo en ETEV en pacientes con cáncer según las diferentes guías.

GUIAS	Recomendación	Dosis	Duración
ACCP-2012 (145) ACCP-2016 (146)	Pacientes con ETEV y cáncer sugieren HBPM de preferencia a AVK (grado 2B)	No especifica	Pacientes con ETEV y cáncer activo se recomienda tratamiento indefinido (grado 1B)
NCCN-2015 (207)	- Fase aguda HBPM, HNF o fondaparinux - Fase crónica: HBPM, AVK	- Fase aguda: dosis terapéuticas - Fase crónica: dosis terapéutica, dalteparina 150 mg/kg/día	Mínimo de 3 m indefinido si cáncer activo o FR persistente
ISTH-2016 (208)	- Fase aguda: HBPM (grado 1B); fondaparinux y HNF (grado 2D) - Fase crónica: HBPM preferente a AVK (grado 1A). Pueden considerarse ACD si cáncer estable sin QT y no puede administrar AVK	No especifica	Mínimo 3 m Algunos casos 6 m
SEOM-2015 (205)	- Fase aguda: HBPM (grado 1B); fondaparinux y HNF (Grado 2B)	- Fase aguda: dosis terapéuticas. - Fase crónica: dosis terapéutica, dalteparina 150 mg/kg/día	6 m, individualizar prolongar sí cáncer activo o QT
ASCO-2013 (206)	HBPM, HNF, fondaparinux	- Fase aguda: dosis terapéuticas. - Fase crónica: dosis terapéutica, dalteparina 150 mg/kg/día	Al menos 6 m

N: número de pacientes

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

HBPM: heparina bajo peso molecular

AVK: antivitamina K

10. Tromboembolismo pulmonar incidental.

10.1 Tromboembolismo pulmonar incidental y cáncer.

Cuando hablamos de TEP incidental, como ya se ha comentado, nos referimos a la embolia pulmonar diagnosticada por pruebas de imagen solicitadas por otros motivos diferentes a la sospecha clínica del TEP; en la mayoría de ocasiones el diagnóstico se realiza por TC torácico y sobretodo en pacientes con cáncer.

Es conocido por todos, la asociación que hay entre la ETEV y la enfermedad oncológica, tanto en cáncer localizado como en la enfermedad metastásica, en tratamiento quimioterápico asociado o sin tratamiento antineoplásico, como ya se ha comentado ampliamente en la introducción de este trabajo.

Sabemos además que los pacientes con cáncer se realizan de forma seriada control de su enfermedad oncológica con pruebas de imagen, destacando entre otras la TC de tórax, utilizada para valoración de su enfermedad oncológica. Sí sumamos, al amplio uso que realizamos de la TC en estos pacientes con cáncer por todas las causas implícitas de su enfermedad, los avances técnicos de la calidad de las imágenes de las pruebas diagnósticas y el progreso exponencial tecnológico que nos ha aportado el nacimiento de la TC multidetector; entendemos porqué el TEP incidental es diagnosticado con mayor frecuencia actualmente (11) (12).

Esta entidad clínica se ha convertido en un reto diagnóstico para el radiólogo, que ha aprendido a evaluar esmeradamente todos los TC torácicos solicitados por otros motivos, alcanzando que no pasen desapercibidas imágenes de trombosis pulmonar sin ser diagnosticadas incluso cuando se solicita la prueba por otro motivo, como ocurre en la mayoría de las ocasiones con el TEP incidental.

Por otra parte, cabe destacar que la prevalencia de esta trombosis, las características clínicas de los pacientes, la localización del trombo en la TC, la relación de la trombosis con el tipo y localización del tumor en estos pacientes con cáncer y TEP incidental son inciertas; del mismo modo las complicaciones de sangrado, recurrencia y mortalidad son confusas y desconocidas tanto durante el tratamiento anticoagulante como tras suspenderlo.

Respecto a la prevalencia real de la ETEV incidental en pacientes con cáncer, hay pocos datos en la literatura científica; podemos destacar sólo cinco estudios al respecto (213) (214) (215) (216) (217), como se puede observar en la tabla 74.

En ellos se analiza de una u otra forma los resultados de la ETEV incidental tras valorar distintas pruebas de imagen realizadas por otros motivos en pacientes oncológicos y se valora la presencia de la trombosis incidental en distintas localizaciones que incluyen entre ellas la del TEP incidental.

Todos estos estudios, son poco homogéneos, la mayoría son retrospectivos, y a pesar de ser realizados todos en pacientes con cáncer, se realizaron en diferentes etapas de la enfermedad oncológica y en distintos tipos de tumores por lo que los datos de incidencias pueden considerarse sólo como aproximados, pero son los datos de los que disponemos actualmente, estimándose la incidencia entre un 2-5%.

Tabla 74: Estudios clínicos en pacientes con TEP incidental y cáncer.

Estudio	Diseño	TEPI (N)	Cáncer	Seguimiento	Diagnóstico	Prevalencia ETEVI	Prevalencia TEPI
Douma et al 2010 (213)	retrospectivo	838	mixto	nd	TC	2,5%	1.3%
Engelke et al 2011 (214)	Retrospectivo	1.966 (96)	Cáncer (65%) No cáncer	nd	TC	nd	nd
Gladish et al 2011 (215)	Retrospectivo	403	Mixto	nd	TC	nd	4% Valora prevalencia según tipo tumor
Cronin et al. 2011 (216)	Retrospectivo	435	Mixto	nd	TC	6,3%	3.3%
Brownw etal 2011 (217)	Prospectivo	407	Mixto	6 meses	TC	nd	Hospitalizados: 6.4% Ambulatorios: 3.4%

nd: no hay datos

TC: tomografía axial computerizada

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

ETEVI: enfermedad tromboembólica pulmonar

Mencionar el estudio de Engelke et al (213), incluyó pacientes oncológicos y no oncológicos, a pesar de analizar una amplia muestra con 1.966 pacientes sólo encontraron TEP en 117 pacientes de los que se analizaron finalmente los resultados sólo en 96 pacientes, el 65% ellos fueron oncológicos y el 60% de los casos el TEP fue incidental.

Los conocimientos actuales de la TEP incidental en pacientes con cáncer, se deben al análisis de unos escasos estudios al respecto, que a su vez son de tamaño muestral pequeño. Además, en su mayoría son estudios realizados en pacientes con embolia pulmonar donde se compara la población oncológica con la población general que incluye tanto TEP incidental como TEP sintomático. También encontramos pequeños estudios observacionales que analizan el pronóstico según el riesgo de recurrencia, hemorragia grave y la mortalidad en pacientes con cáncer con TEP incidental en comparación con pacientes con cáncer con TEP sintomático. Todos estos estudios realizados sobre TEP incidental se muestran en la tabla 75.

Tabla 75: Estudios clínicos de evolución en pacientes con TEPI y cáncer.

Estudio	Diseño	TEPI (N)	Cáncer	Seguimiento	Mortalidad	Retrombosis	Hemorragia mayor
Sunt et al 2010 (218)	Cohorte retrospectiva	113	Pulmón		nd	nd	nd
Dentali et al 2011 (219)	Retrospectivo TVP+TEP	51	Mixto	6 meses	Mayor que sin TEP. Similar a TEPS	nd	nd
Font et al 2011 (220)	Prospectivo observacional TVP+TEP	56	Mixto	Mediana: 447 días	Similar en TEPS	Menor recurrencia en TEPI	Similar en TEPS y en TEPI
O'Connell et al 2011 (221)	Caso-control	70	Mixto	48 meses	Mayor en TEPI que en cáncer sin TEP	nd	nd
Den Exter et al 2011 (222)	Cohorte retrospectiva	51	Mixto	12 meses	Similar a TEPS	Similar a TEPS	Similar a TEPS
Shinagare et al 2011 (223)	Cohorte retrospectiva	32	Pulmón	Mediana: 6 meses	Similar a TEPS	Similar a TEPS	nd
Soler et al 2012 (224)	Prospectivo observacional R. RIETE	78	Mixto	≥ 3 meses	nd	Similar a TEPS	Similar a TEPS
D'Ízarm et al 2012 (225)	Caso-control	66	Mixto	6 meses	Similar a TEPS y a cáncer sin TEP	Similar a TEPS	Similar a TEPS

nd: no hay datos

TVP: trombosis venosa profunda

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

TEPS: tromboembolismo pulmonar sintomático

Recientemente, van der Hulle et al (226) evaluó el resultado en 926 pacientes con cáncer y con TEP incidental de 11 cohortes, encontrando un alto riesgo de recurrencia pulmonar sintomática, sobretodo tras interrumpir el tratamiento. Es importante comentar este estudio pues es el estudio que incluye más pacientes con TEP incidental hasta el momento; como puede observarse en la tabla 76.

A pesar de ser un estudio con un tamaño muestral grande, el mayor publicado hasta la actualidad, aporta escasa información sobre las características clínicas de los pacientes con TEP incidental y cáncer pues se basa mayoritariamente en pequeños estudios observacionales.

Realizó una búsqueda sistemática en la literatura y eligió 11 cohortes de estudios observacionales y registros con más de 20 pacientes consecutivos con TEP incidental y con cáncer activo concomitante, con un seguimiento de al menos 6 meses. La media de pacientes en cada cohorte varió entre 21 y 204, con un total de 926 pacientes con cáncer y TEP incidental.

Al analizar las complicaciones, encontró un 5.8% de ETEV recurrente (12% en pacientes no tratados), un 4.7% de hemorragia graves y una mortalidad del 37%.

La recurrencia de la ETEV fue similar en los pacientes tratados con HBPM que en los tratados con HBPM seguidos de anticoagulantes orales (ACO), mientras que fue mayor en los pacientes sin tratamiento anticoagulante. El riesgo de recurrencia fue diferente según del tipo de cáncer pero en cambio no se encontró mayor recurrencia en pacientes con enfermedad metastásica. La recurrencia fue similar en el TEP con localización central en el TC y en los de localización periférica.

El riesgo de hemorragia grave fue mayor en pacientes en tratamiento con ACO que en el grupo de pacientes en tratamiento con HBPM.

La mortalidad ponderada a los 6 meses fue del 37% con variaciones según tipo de cáncer y localización del TEP en TC pero no fue posible realizar una valoración causal por falta de datos al respecto.

Van de Hull et al, concluyó que los pacientes con cáncer y TEP incidental tenían un alto riesgo de recurrencia de ETEV, particularmente si no se trataban; el tratamiento con HBPM se asoció con un menor riesgo de hemorragia grave que el tratamiento con ACO; sus datos diferían de los de la literatura en lo referente al distinto manejo para los TEP incidental subsegmentarios pues el riesgo de recurrencia

en este grupo fue similar al resto de localizaciones del trombo en TC en la población estudiada por ellos.

Sus hallazgos respaldan las recomendaciones actuales de las principales guías terapéuticas. Sin embargo, el período de seguimiento fue muy limitado, con sólo un seguimiento de 6 meses, además no aportó información sobre el tipo y calidad del tratamiento anticoagulante, sobre las consecuencias de las complicaciones de recurrencia y sangrado grave durante y tras interrumpir la terapia anticoagulante. No reflejó, por tanto, cómo influyen estas complicaciones de recurrencia pulmonar sintomática y del sangrado en la mortalidad de sus pacientes.

Tabla 76: Descripción del estudio de Hulle et al. en pacientes con TEPI y cáncer.

Estudio	Diseño	N	Cáncer	Seguimiento	Mortalidad	Retrombosis	Hemorragia mayor
van der Hulle et al 2016 (226)	Cohorte retrospectiva	926	Mixto	6 meses	Causa de muerte no detallada	Mayor en pacientes sin tratamiento.	Riesgo bajo pero mayor en pacientes tratados con ACO que los tratados con HBPM

N: número de pacientes

ACO: anticoagulantes orales

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

El TEP incidental es una entidad clínica importante en pacientes con cáncer, con un aumento progresivo en su diagnóstico debido a la frecuente realización de pruebas complementarias que se llevan a cabo en estos pacientes tanto para el estudio de extensión de la enfermedad oncológica, para la detección de metástasis, como para la evaluación de la respuesta terapéutica; sin embargo, no hemos encontrado en la literatura grandes estudios sobre el manejo de esta entidad clínica en pacientes con cáncer, como se ha comentado.

Las directrices actuales sobre el tratamiento antitrombótico de la American College of Chest Physicians (ACCP) (145) (146) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (206) recomiendan que el tratamiento de pacientes con TEP incidental debe ser similar al de los pacientes con TEP sintomático, pero la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer no están bien establecidas.

La recurrencia trombótica y el sangrado son complicaciones frecuentes en pacientes con cáncer y ETEV, pero estas complicaciones no han sido detalladamente analizadas en el subgrupo poblacional de pacientes con TEP incidental y cáncer, ni tampoco se han analizado estas complicaciones tanto durante como tras suspender el tratamiento anticoagulante ni su posible relación con la mortalidad.

Los pacientes con cáncer y metástasis tienen en general más complicaciones de trombosis y sangrado en comparación con los pacientes oncológicos sin metástasis, pero estos datos tampoco han sido analizados en estudios previos con un tamaño muestral grande en una población de pacientes con TEP incidental y cáncer.

Por tanto, dado que cada vez el TEP incidental se diagnostica más frecuentemente en los pacientes oncológicos, y teniendo en cuenta la limitación de la evidencia científica disponible sobre el manejo y evolución clínica de esta entidad, creemos que sería de gran utilidad en la práctica clínica realizar un proyecto de investigación que nos permita conocer mejor la historia natural de esta enfermedad en los pacientes con cáncer, no sólo durante el tratamiento anticoagulante sino también tras finalizar éste.

Por lo que, a pesar de que las recomendaciones actuales de las principales sociedades científicas sugieren que debe realizarse un manejo similar del TEP incidental y el sintomático en pacientes con cáncer, creemos que la evolución en los pacientes con TEP incidental podría ser diferente y que la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación en estos pacientes puede no ser tan favorable como en los pacientes con TEP sintomático.

OBJETIVOS

1. Objetivo general.

- Describir y analizar la evolución de una cohorte de pacientes oncológicos con TEP incidental del Registro Internacional RIETE en el periodo desde Enero de 2001 hasta Mayo 2016.

2. Objetivos específicos.

2.1. Objetivo primario:

- Comparar las tasas de TEP sintomático y hemorragia grave durante y después de suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer.

2.2. Objetivos secundarios:

- Comparar las tasas de TEP fatal y hemorragia fatal durante y después de suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer.
- Comparar las tasas de TVP y hemorragia no grave clínicamente relevante durante y después de suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer.
- Identificar posibles variables predictoras de sangrado o de recurrencia trombótica tanto durante como tras suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer.
- Describir las características clínicas de los pacientes con TEP incidental y cáncer según la presencia o ausencia de metástasis.
- Comparar los resultados obtenidos en nuestros pacientes con cáncer y TEP incidental con los resultados publicados en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio.

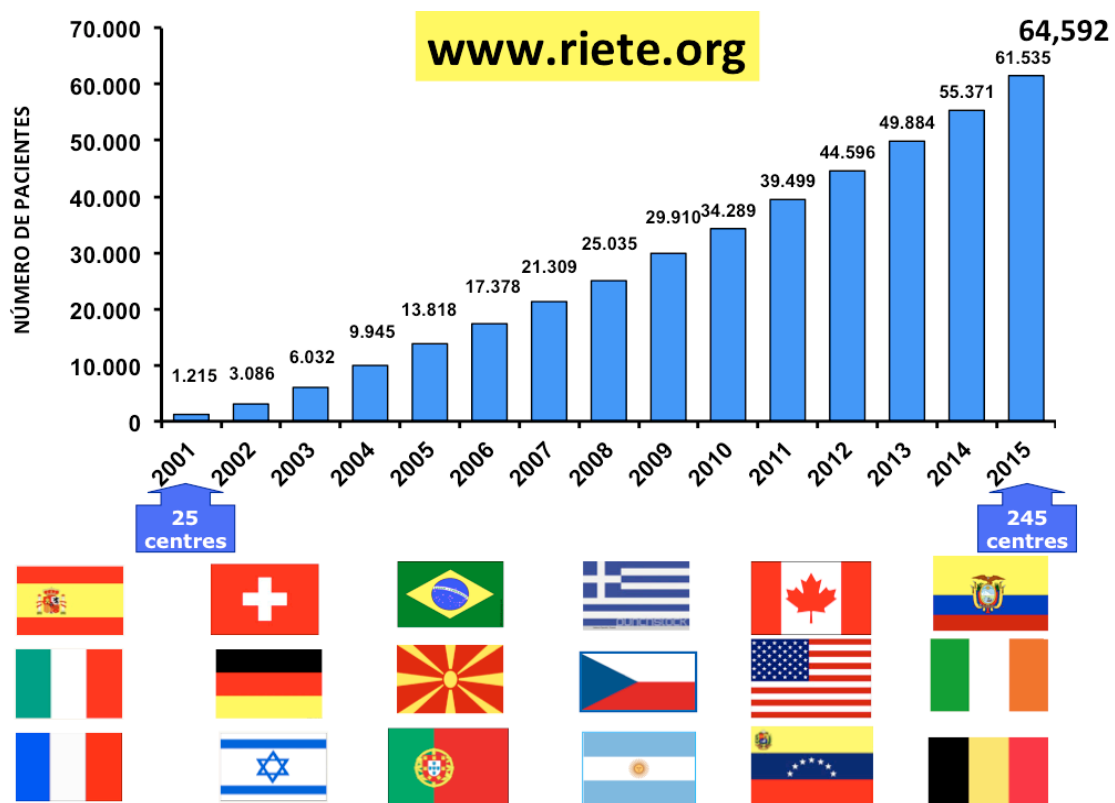
Diseño de estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo, de casos y multicéntrico.

2. Material y métodos.

2.1. Fuente documental: registro RIETE.

Actualmente colaboran 245 centros de 25 países diferentes en el registro RIETE, como se muestra en la figura 31.

Figura 31: Centros que colaboran en registro RIETE y pacientes incluidos en registro 2016.



2.1.1. Características del registro RIETE.

El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) es un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo de 2001. Consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con enfermedad tromboembólica venosa.

2.1.2. Propósitos.

El propósito fundamental del RIETE es proporcionar información informatizada y centralizada que ayude a los médicos a conocer mejor la historia natural de la enfermedad tromboembólica, y muy especialmente de los subgrupos de pacientes que raramente entran en los ensayos clínicos (mujeres embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes con contraindicaciones a la anticoagulación, pesos extremos, etcétera), con la finalidad de lograr disminuir la mortalidad, disminuir la frecuencia de recidivas tromboembólicas y también las complicaciones hemorrágicas y eventos arteriales.

Adicionalmente se pretende también crear escalas predictivas que ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de alguna de estas complicaciones.

A. Propósitos principales del registro.

- Recoger información prospectiva de pacientes con enfermedad tromboembólica para analizar modelos diagnósticos y terapéuticos.
- Ayudar a los clínicos a tomar sus decisiones y mejorar su decisión terapéutica en sus pacientes.
- Disponer de una amplia cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica recogidos homogéneamente.

B. Propósitos secundarios del registro.

- Disponer de un grupo de profesionales implicados en esta enfermedad.
- Facilitar la comunicación entre estos profesionales y la realización de estudios.
- Evaluar distintas actitudes terapéuticas y su seguimiento en esta población.

2.1.3. Uso de la base de datos del RIETE.

El Registro no pretende aconsejar sobre el tratamiento de los pacientes que participan en el Registro.

Los datos recogidos en el RIETE están disponibles en la web del Registro (www.riete.org) para su uso por los médicos participantes, pero también por todos los médicos que puedan estar interesados en esta área.

Seleccionando una condición clínica subyacente o coexistente de un listado se muestran los datos de la base de datos del RIETE, reflejando tratamientos, dosis y

evolución de los pacientes con similares perfiles clínicos. De este modo el médico que consulta puede comparar diversos tratamientos y decidir cuál es el más adecuado para sus pacientes, basándose en resultados previos reales.

2.1.4. Manejo de datos y confidencialidad.

S & H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades del manejo de datos. Los datos de todos los pacientes se cumplimentan en una hoja de recogida de datos estándar y se envían al centro coordinador vía internet a través de un dominio seguro.

La confidencialidad de los datos paciente, médico y hospital están protegidos antes del envío de los datos, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de la inclusión, y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario.

Los datos electrónicos confidenciales están además protegidos por contraseñas y todas las copias de los datos e informes en papel son guardados en lugar seguro.

La calidad de los datos es monitorizada y se realizan auditorias completas de los datos a intervalos periódicos.

2.1.5. Miembros del Proyecto.

- **Coordinador del Registro.** Dr. Manuel Monreal Bosch, Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.
- **Asesor en epidemiología y estadística.** Se cuenta con la asesoría de un experto en epidemiología y estadística, que participa activamente en las reuniones en las que se requiera su presencia.
- **Grupo de estudio.** Está formado por un representante de cada uno de los centros participantes. En cada hospital es la persona que lleva directamente la responsabilidad de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa quien participa, independientemente de su especialidad médica, y/o su adscripción a unos u otros servicios clínicos.

2.1.6. Criterios de inclusión.

Los hospitales participantes incluyen todos los pacientes que reúnen los

criterios de elegibilidad predefinidos, de forma consecutiva, se incluyen en RIETE los pacientes con TEP o TVP confirmados por métodos objetivos incluidos en la base de datos.

Los métodos diagnósticos utilizados son confirmados mediante el diagnóstico objetivo con ecografía, venografía, pletismografía o RMN para la TVP; gammagrafía pulmonar, TC o arteriografía para el TEP.

2.1.7. Criterios de exclusión.

Se excluyen todos los pacientes que estén participando en ensayos clínicos o aquellos en quienes no se pueda realizar un seguimiento de al menos 3 meses.

2.1.8. Requisitos.

Todos los pacientes otorgan un consentimiento informado oral o escrito, de acuerdo con los requisitos de cada hospital participante. Este análisis fue aprobado por los Comités de Ética del Hospital Gasthuisberg UZ en Lovaina, Bélgica (B70721111790) y el Hospital Clínico de Barcelona, España (Reg. HCB / 2015/0386).

2.1.9. Recolección y monitorización de datos.

El investigador principal debe asegurar un registro consecutivo de los pacientes. Los datos recogidos se registran electrónicamente utilizando el formulario de memoria RIETE accesible a cada uno de los hospitales participantes y médicos responsables del centro y se presentan de forma segura al centro de coordinación central.

Los datos se cifran para asegurar la confidencialidad y la seguridad y a los pacientes se les asignó un número único por centro coordinador del estudio.

Las medidas de calidad se utilizan regularmente para detectar posibles errores o inconsistencias electrónicas.

3. Diseño del estudio.

Diseño de estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo, de casos y multicéntrico.

3.1. Criterios de inclusión.

Para nuestro estudio se incluyeron todos los pacientes inscritos en el registro RIETE, de forma consecutiva, en el periodo desde Enero 2001 hasta Mayo 2016, con diagnóstico de TEP incidental en la prueba de imagen realizada y que además tenían diagnóstico de cáncer activo.

- A todos los pacientes registrados en el RIETE con los criterios de inclusión, se les realizó un seguimiento mínimo de 3 meses desde el diagnóstico inicial de TEP incidental.

- Se clasificaron todos los pacientes con TEP incidental y cáncer activo durante el seguimiento en dos grupos, de acuerdo con la presencia o ausencia de metástasis.

- Todas las complicaciones fueron analizadas en dos momentos diferentes, se evaluaron durante el período de seguimiento de los pacientes con tratamiento anticoagulante y posteriormente también tras suspender la anticoagulación.

3.2. Pacientes y Procedimientos.

En Mayo de 2016 habían registrados en RIETE 715 pacientes con cáncer activo y TEP incidental; de estos pacientes, 451 tenían cáncer metastásico y 264 tenían cáncer no metastásico.

- Se evaluaron las complicaciones de trombosis sintomática (tanto en forma de TEP como TVP), las complicaciones de sangrado, la localización del sangrado y la mortalidad durante el tratamiento anticoagulante en 687 pacientes con TEP incidental y cáncer activo; de los que 442 pacientes tenían metástasis y 245 pacientes no tenían metástasis.

- Se evaluaron las complicaciones descritas hasta durante un año de seguimiento en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo que llevaban tratamiento anticoagulante, clasificando a los pacientes en dos grupos, como se ha comentado, según tuvieran metástasis o no tuvieran metástasis. Se evaluaron estas variables a los 7 días, 30 días, 90 días, 180 días y 365 días; se observó una pérdida progresiva del

tamaño muestral según se indica: encontrábamos 442/260 pacientes a los 7 días, 426/253 pacientes a los 30 días, 378/236 pacientes a los 90 días, 259/177 pacientes a los 180 días y 124/96 pacientes a los 365 días respectivamente según presentasen metástasis o no las presentasen.

- Se evaluaron las complicaciones de trombosis sintomática (tanto en forma de TEP como TVP), las complicaciones de sangrado, la localización del sangrado y la mortalidad, tras suspender el tratamiento anticoagulante en 229 pacientes con TEP incidental y cáncer activo, de los que 136 pacientes tenían metástasis y 93 pacientes no tenían metástasis.

4. Variables analizadas dependientes del estudio.

Se describen las variables analizadas en el estudio que se registran en RIETE de todos los pacientes. Todas las unidades han sido expresadas utilizando nomenclatura internacional, el aclaramiento de creatinina se calculó según la fórmula de Cockcroft y Gault.

4.1. Variables principales del estudio.

Las variables principales recogidas en el registro comprendieron detalles de las características clínicas de los pacientes, incluyendo cualquier condición coexistente o subyacente, el tipo de anticoagulación, dosis, duración y evolución del tratamiento antitrombótico.

Los criterios de valoración del estudio fueron la aparición de recidivas tromboembólicas sintomáticas (confirmadas objetivamente por pruebas de imagen), así como las complicaciones hemorrágicas (graves y no graves), y la mortalidad.

4.2. Variables basales y comorbilidad.

Las variables que se registraron en el estudio incluyeron las características basales de edad, sexo y peso corporal; los factores de riesgo de la ETEV como fueron la cirugía previa, inmovilización previa, tratamiento estrogénico y antecedentes previos de ETEV; la comorbilidad asociada como la enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca crónica, insuficiencia renal, sangrado reciente; datos de laboratorio que

incluyeron hemoglobina, leucocitos y plaquetas en hemograma; y datos clínicos que incluyeron frecuencia respiratoria y cardiaca y saturación de oxígeno en sangre.

4.3. Variables del TC.

También se valoraron datos de localización de trombo arterial pulmonar en pruebas de imagen de TC, valorando si la localización fue periférica o central.

4.4. Variables de la enfermedad oncológica.

Respecto a la enfermedad oncológica concomitante se recogieron datos de localización del tumor que incluyeron las localizaciones: colorrectal, pulmonar, mama, gástrica, páncreas, renal, vejiga, ovario, próstata, melanoma, útero, esófago, cerebral y otros.

También se recogieron datos sobre el tratamiento antineoplásico que cada grupo de pacientes oncológicos con TEP incidental y cáncer con/sin metástasis, estaba recibiendo, que incluyó si este tratamiento fue quimioterápico, radioterápico u hormonal.

4.5. Variables del tratamiento.

Respecto al tratamiento anticoagulante se recogieron datos que incluían qué tipo de tratamiento inicial y tratamiento a largo plazo llevaba cada paciente.

El tratamiento inicial incluyó datos sobre el tipo de tratamiento recibido, si fue la HNF, HBPM, otros fármacos o la colocación de un FVC; así como las dosis medias utilizadas de HBPM.

El tratamiento a largo plazo incluyó datos del tipo de tratamiento recibido si fue con AVK, HBPM, otros tratamientos o si no se realizó tratamiento anticoagulante pertinente así como las dosis medias utilizadas de HBPM.

En todos los casos se realizó el tratamiento anticoagulante según la práctica clínica de los hospitales correspondientes sin intervención en ningún caso.

4.6. Variables relacionadas con las complicaciones.

Respecto a los datos del registro de las complicaciones durante el seguimiento del tratamiento anticoagulante y tras suspender la anticoagulación en los pacientes con TEP incidental y cáncer incluyeron datos de recurrencia trombótica, sangrados y mortalidad.

4.6.1. Variables relacionadas con las complicaciones durante la anticoagulación.

Durante el seguimiento de estos pacientes con TEP incidental y cáncer en tratamiento con anticoagulación se registraron datos de las complicaciones de recurrencias, su localización y si la presentación fue como TVP o TEP sintomático.

Todos los casos sospechosos de recurrencia fueron documentados correctamente con las pruebas pertinentes de imagen. Utilizando para el diagnóstico de TVP la ecografía venosa de compresión o flebografía; para el diagnóstico de TEP se utilizó el TC torácico.

Los datos de las complicaciones de sangrado incluyó si estos fueron graves o no graves pero clínicamente relevantes y la localización del sangrado en cada una de sus presentaciones.

Respecto a los datos registrados de mortalidad se describió las diferentes causas de ésta, que incluyó: el propio cáncer o evolución de la enfermedad oncológica, infección, sangrado, insuficiencia respiratoria, fallo multiórgano, oclusión intestinal, insuficiencia hepática, embolismo pulmonar u otras.

4.6.2. Variables relacionadas con las complicaciones tras suspender la anticoagulación.

Durante el seguimiento de estos pacientes con TEP incidental y cáncer tras suspender el tratamiento con anticoagulación se registraron datos de las complicaciones de recurrencias, su localización y si la presentación fue como TVP o TEP sintomático.

Todos los casos sospechosos de recurrencias fueron documentados correctamente con las pruebas pertinentes de imagen. Utilizando para el diagnóstico de TVP la ecografía venosa de compresión o flebografía; para el diagnóstico de TEP se utilizó el TC torácico.

Los datos de las complicaciones de sangrado incluyó si estos fueron graves o no graves pero clínicamente relevantes y la localización del sangrado en cada una de sus presentaciones.

Respecto a los datos registrados de mortalidad se describió las diferentes causas que incluyó: cáncer, infección, insuficiencia respiratoria, ictus isquémico,

insuficiencia hepática, embolismo pulmonar, sangrado, fallo multiórgano o causas desconocidas.

5. Definiciones de las variables dependientes del estudio.

En el RIETE se utilizan estos criterios para definir cada variable como se muestra a continuación y fueron aplicados para nuestro estudio.

5.1. Tromboembolismo pulmonar incidental.

TEP diagnosticado en una TC realizada por razones distintas a la sospecha clínica del mismo.

5.2. Cáncer activo.

Diagnóstico reciente de cáncer, menor o igual a tres meses, previos al diagnóstico de la ETEV; presencia de cáncer metastásico o presencia de cáncer en tratamiento activo antineoplásico que incluyó cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia de apoyo o terapias combinadas.

5.3. Paciente quirúrgico.

Paciente que ha tuvo una intervención quirúrgica en los últimos dos meses antes del diagnóstico de la ETEV.

5.4. Inmovilización.

Pacientes no quirúrgicos que presentaron una inmovilización mayor o igual a cuatro días en los dos meses previos al diagnóstico de ETEV, es decir, con un reposo en cama total, con privilegios de baño.

5.5. Hemorragia reciente.

Cuando la hemorragia grave tuvo lugar en el mes previo al diagnóstico de la ETEV.

5.6. Anemia.

Cuando la hemoglobina fue menor trece gramos por decilitro (<13g/dl) en los varones y menor de doce gramos por decilitros (<12gr/dl) en mujeres.

5.7. Trombosis pulmonar central.

Cuando la localización del trombo fue céntrica, definida como una ubicación central o lobar del trombo arterial pulmonar en la TC realizada.

5.8. Trombosis pulmonar periférica.

Cuando la localización del trombo fue periférica, definida como una ubicación segmentaria o subsegmentaria del trombo arterial pulmonar en la TC realizada.

5.9. Hemorragias graves.

Cuando las hemorragias fueron abiertas, provocaron un descenso de la hemoglobina mayor o igual a dos gramos por decilitro ($\geq 2\text{gr/dl}$), requirieron una transfusión de dos unidades de sangre o más, o fueron retroperitoneales, espinales o intracraneales, o cuando fueron fatales.

5.10. Hemorragia no grave clínicamente significativa.

Cualquier hemorragia abierta que requirió la asistencia médica, pero no cumplió los criterios de hemorragia mayor.

5.11. Hemorragia fatal.

Cualquier muerte que ocurrió dentro de los siguientes 10 días tras un episodio de sangrado, en ausencia de otra causa alternativa de la muerte.

5.12. TEP fatal.

En ausencia de la autopsia, cualquier muerte que ocurrió dentro de los 10 días después del diagnóstico TEP sintomático, en ausencia de una causa alternativa de la muerte.

5.13. Tratamiento inicial y tratamiento a largo plazo.

- Tratamiento fase aguda: tratamiento anticoagulante en los primeros 7-10 días.
- Tratamiento a largo plazo: tratamiento anticoagulante más allá de los 7-10 días.

6. Análisis estadístico.

En el trabajo que se presenta se ha realizado un análisis descriptivo básico de la muestra global con las principales variables de interés.

Se han analizado las variables continuas o categóricas utilizando la prueba t de Student y el test de Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher) para comparar las mismas. Se ha calculado el Odds ratio (OR) y el correspondiente intervalo de confianza (95%-IC-) considerando un nivel de significación estadística de p-valor <0.05.

Posteriormente, se ha realizado un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística para tratar de identificar predictores independientes de sangrado grave y de TEP sintomático durante el curso del tratamiento anticoagulante o después de su interrupción. Las covariables utilizadas en el modelo han sido seleccionadas por un nivel de significación de $p < 0.10$ en el análisis univariable, o por una asociación conocida reportados en la literatura.

Todos los análisis estadísticos se han realizado con un paquete estadístico software Social Sciences SPSS (versión 20, SPSS Inc. Chicago, Illinois).

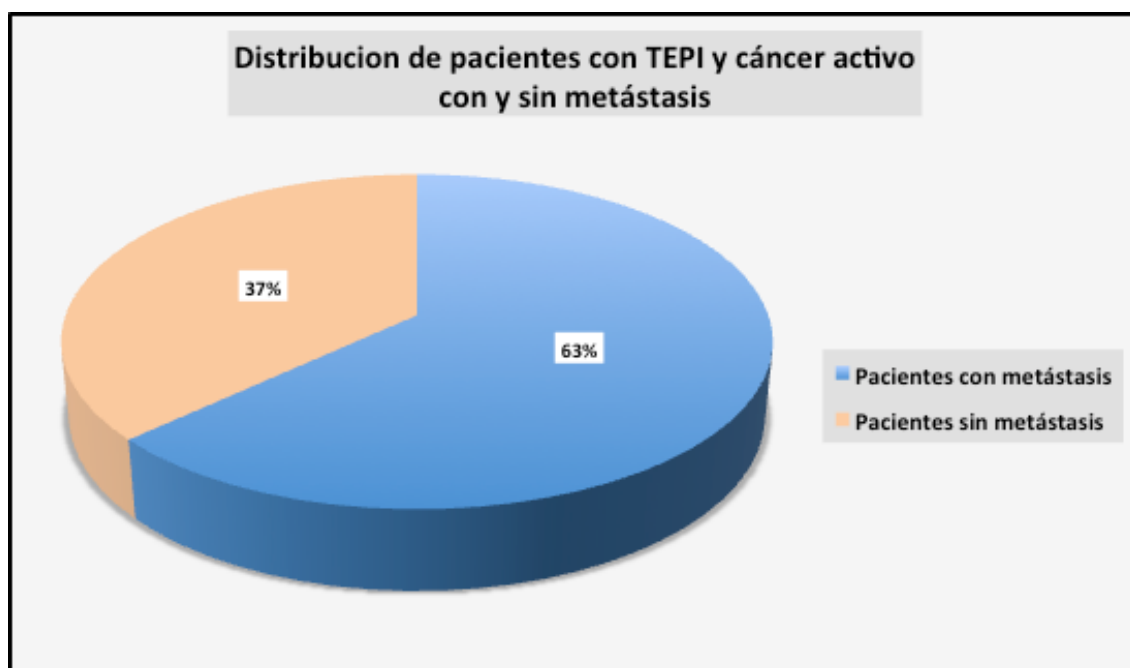
RESULTADOS

1. Resultados de las características de los pacientes con TEP incidental y cáncer.

1.1. Resultado del análisis de las características basales de la población.

Hasta Mayo del 2016 se incluyeron en RIETE un total de 715 pacientes con cáncer activo y TEP incidental, de los que 451 tenían metástasis (63%) y 264 no tenían metástasis (37%), como se muestra en la figura 32.

Figura 32 : Distribución de pacientes con TEPI y cáncer activo, según tenían o no metástasis.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

En el grupo de pacientes con TEP incidental y cáncer que tenían metástasis se observó que eran pacientes más jóvenes y que tenían menos frecuentemente un antecedente de una cirugía reciente.

Estos pacientes con metástasis además presentaban con mayor frecuencia anemia y trombocitosis en la analítica realizada al diagnóstico del TEP incidental, respecto a los pacientes que no tenían metástasis, como se muestra en las tablas 77-79.

Tabla 77: Características clínicas basales en pacientes con TEPI con cáncer activo.

Características	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	451	264	-
Edad (años-rango)	65 (54-76)	70 (59-81)	
Género (hombres) (n-%)	268 (59%)	165 (63%)	0.9 (0.6-1.2)
Peso (Kg ± DE)	71 ± 12	74 ± 15	-

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo de confianza

Kg: kilogramos

DE: desviación estandar

Tabla 78: Factores de riesgo en pacientes con TEPI con cáncer activo.

Factores de riesgo	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	451	264	-
Cirugía reciente	44 (9.8%)	40 (63%)	0.6 (0.38-0.96)
Inmovilización (≥ 4 días)	65 (14%)	39 (15%)	1.0 (0.6-1.5)
Tratamiento estrógenos	24 (5.3%)	11 (4.2%)	1.3 (0.6-1.5)
EDEV previa	31 (6.9%)	21 (8.0%)	0.8 (0.5-1.5)
Ninguno de las previas	322 (71%)	179 (68%)	1.2 (0.8-1.6)

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Tabla 79: Patología de base en pacientes con TEPI con cáncer activo.

Patología de base	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	451	264	-
Enfermedad pulmonar crónica	49 (11%)	29 (11%)	1.0 (0.6-1.6)
Enfermedad cardiaca crónica	19 (4.2%)	13 (4.9%)	0.8 (0.4-1.7)
Niveles de CrCl 30-60 mL/min	94 (21%)	66 (25%)	0.8 (0.5-1.1)
Niveles de CrCl < 30 mL/min	8 (1.8%)	8 (3.0%)	0.5 (0.2-1.6)
Sangrado reciente	13(2.9%)	14 (5.3%)	0.5 (0.2-1.1)
Anemia	294 (65%)	149 (54%)	1.6 (1.2-2.2)
Leucocitos > 11.000/mm³	87 (19%)	47 (18%)	1.1 (0.7-1.6)
Recuento de plaquetas < 100.000/mm³	16 (3.5%)	8 (3.0%)	1.2 (0.5-2.8)
Recuento de plaquetas > 450.000/mm³	34 (7.5%)	10 (3.8%)	2.1 (1.0-4.3)

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

CrCl: aclaramiento de creatinina

No se encontraron diferencias en el resto de características basales, FR ni en la comorbilidad asociada, analizadas en nuestro estudio en ambos grupos de pacientes con TEP incidental y cáncer, presentaran o no metástasis.

Al analizar los datos clínicos de los pacientes que incluían la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia respiratoria (Fr) o los gases en sangre vs saturación de oxígeno en ambos grupos de pacientes con TEP incidental y cáncer activo ya presentaran o no metástasis, no se encontraron diferencias en ninguno de los datos como se muestra en la tabla 80.

Tabla 80: Datos clínicos en pacientes con TEPI con cáncer activo.

Datos clínicos	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)	p-valor
Pacientes (N)	451	264	-	-
Frecuencia respiratoria media (N=358)	18 ± 3	17 ± 6		p=0.326
Fr > 20 rpm	22 (9.0%)	12 (11%)	0.8 (0.4-1.7)	
Frecuencia cardíaca media (N=633)	82 ± 15	84 ± 19		p=0.168
FC > 110 lpm	20 (5.0%)	20 (8.7%)	0.5 (0.3-1.0)	
Sat O₂ (%) N=197	95 ± 7	94 ± 6		p=0.581
Sat O₂ < 90%	7 (6.1%)	6 (7.2%)	0.8 (0.3-2.6)	

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Frecuencia respiratoria expresado en respiraciones por minuto Fr: respiraciones por minuto (rpm)

Frecuencia cardíaca expresada en latidos por minuto FC: latidos por minuto (rpm)

Sat O₂: saturación de oxígeno

1.2. Resultado del análisis de la localización del trombo en la TC.

Respecto a la localización del trombo en la TC torácica realizada en estos pacientes, se encontraron un 55.2% de casos con localización del trombo en las arterias centrales y un 28.9% de casos con localización del trombo en las arterias segmentarias o subsegmentarias.

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaban la localización del trombo en las arterias periféricas en ambos grupos, siendo los datos similares tanto en pacientes con metástasis como en los pacientes sin metástasis.

En cambio, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando la localización del trombo arterial pulmonar fue central, aunque la diferencia se encontraba en el límite de significación, había mayor proporción de pacientes con la localización del trombo en las arterias centrales en el grupo de pacientes con cáncer activo y metástasis respecto al grupo de pacientes con cáncer activo sin metástasis, como se puede observar en la tabla 81 y figura 33.

Tabla 81: Localización del trombo en TC en pacientes con TEPI con cáncer activo.

Localización trombo TC	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	451	264	-
Aa. segmentarias o subsegmentarias	123 (27%)	84 (32%)	0.8 (0.6-1.1)
Aa. centrales	266 (59%)	129 (49%)	1.5 (1.1-2.0)
No reportadas	62 (14%)	51 (19%)	0.7 (0.4-1.0)

N: número de pacientes

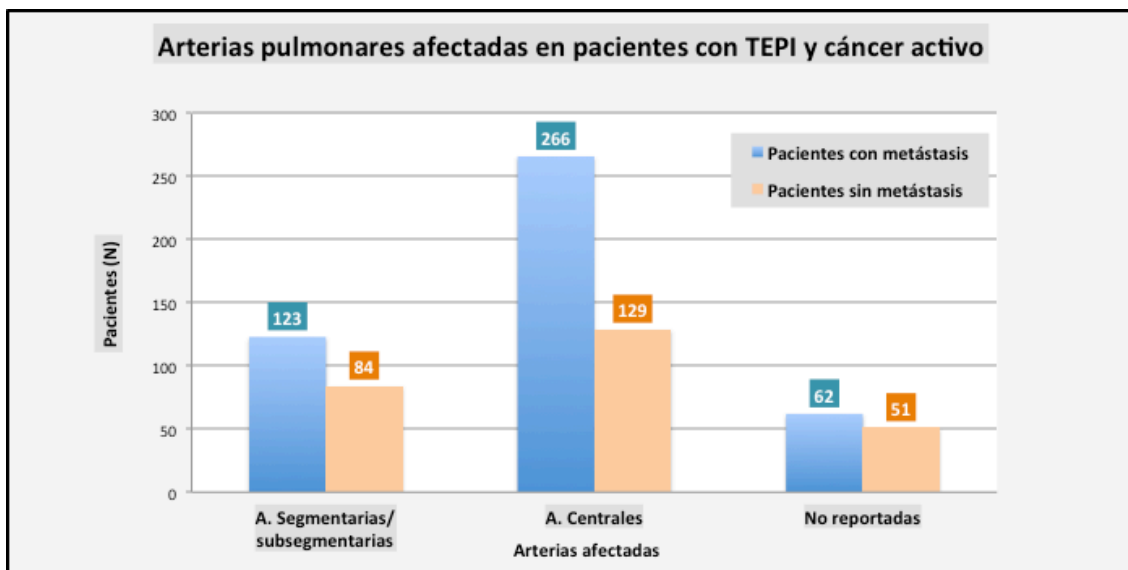
TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Aa: arterias

Figura 33: Localización del trombo en TC en pacientes con TEPI con cáncer activo.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental
N: número de pacientes

1.3. Resultados del análisis de los datos de la neoplasia.

1.3.1. Resultados de la localización del tumor.

Cuando se analizaron los datos de la localización del tumor en nuestra serie de pacientes con TEP incidental y cáncer activo, se comprobó que los pacientes con metástasis eran más propensos a tener cáncer de pulmón, mama y melanoma y eran menos propensos a tener cáncer de vejiga o cáncer cerebral en comparación con los pacientes con TEP incidental con cáncer activo sin metástasis con significación estadística, como se puede observar en la tabla 82 y en la figura 34.

Tabla 82: Localización tumor en pacientes con TEPI y cáncer activo.

Localización tumor	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	451	264	-
Colorrectal	89 (20%)	67 (25%)	0.7 (0.5-1.0)
Pulmón	114 (25%)	33 (13%)	2.4 (1.5-3.6)
Mama	41 (9.1%)	13 (4.9%)	1.9 (1.0-3.7)
Gástrico	31 (6.9%)	15 (5.7%)	1.2 (0.6-2.3)
Páncreas	29 (6.4%)	10 (3.8%)	1.7 (0.8-3.6)
Renal	21 (4.7%)	13 (4.9%)	0.9 (0.5-1.9)
Vejiga	13 (2.9%)	20 (7.6%)	0.4 (0.2-0.7)
Ovario	16 (3.5%)	7 (2.7%)	1.3 (0.5-3.3)
Próstata	15 (3.3%)	8 (3.0%)	1.1 (0.5-2.6)
Melanoma	19 (4.2%)	2 (0.76%)	5.8 (1.3-24.9)
Útero	9 (2.0%)	6 (2.3%)	0.9 (0.3-2.5)
Esófago	10 (2.2%)	4 (1.5%)	1.5 (0.5-4.7)
Cerebral	4 (0.89%)	9 (3.4%)	0.2 (0.1-0.8)
Otros	40 (8.0%)	57 (16%)	0.3 (0.2-0.5)

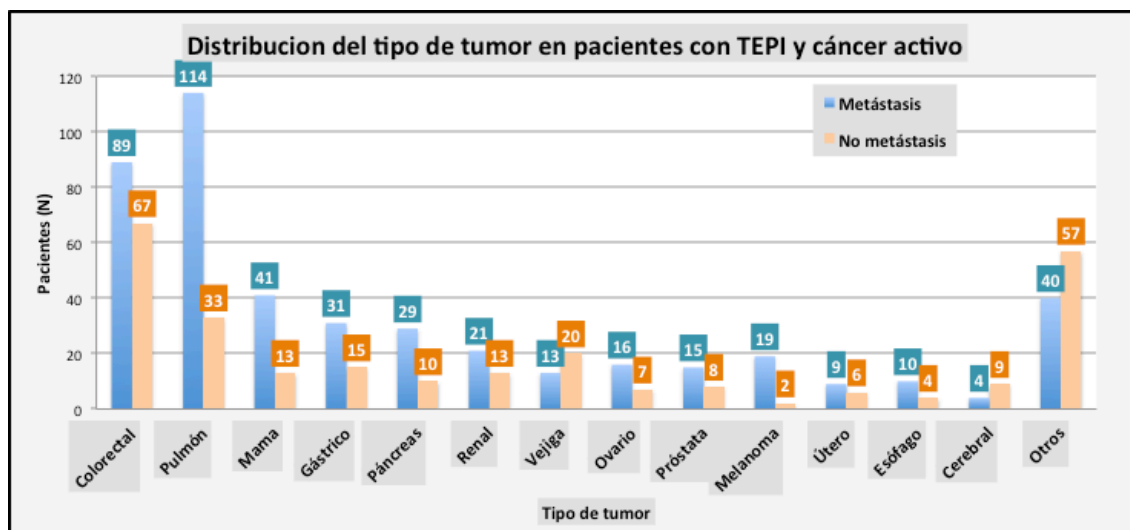
N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Figura 34: Localización del tumor en los pacientes con TEPI y cáncer activo.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

1.3.2. Resultados del análisis del tratamiento antineoplásico recibido.

En cuanto al análisis del tratamiento antineoplásico utilizado en estos pacientes oncológicos con TEP incidental y cáncer activo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis respecto al uso de tratamiento hormonal y al uso de tratamiento con radioterapia.

En cambio, sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en el uso de tratamiento quimioterápico, de modo que los pacientes con cáncer y metástasis recibieron con mayor frecuencia tratamiento quimioterápico concomitante respecto a los pacientes sin metástasis en el momento del diagnóstico del TEP incidental, como se puede observar en la tabla 83 y en la figura 35.

Tabla 83: Tratamiento antineoplásico utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.

Tratamiento antineoplásico	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	451	264	-
Quimioterapia	278 (62%)	88 (33%)	3.2 (2.3-4.4)
Radioterapia	46 (10%)	22 (8.3%)	1.2 (0.7-2.1)
Tratamiento hormonal	27 (6.0%)	15 (5.7%)	1.1 (0.5-2.0)

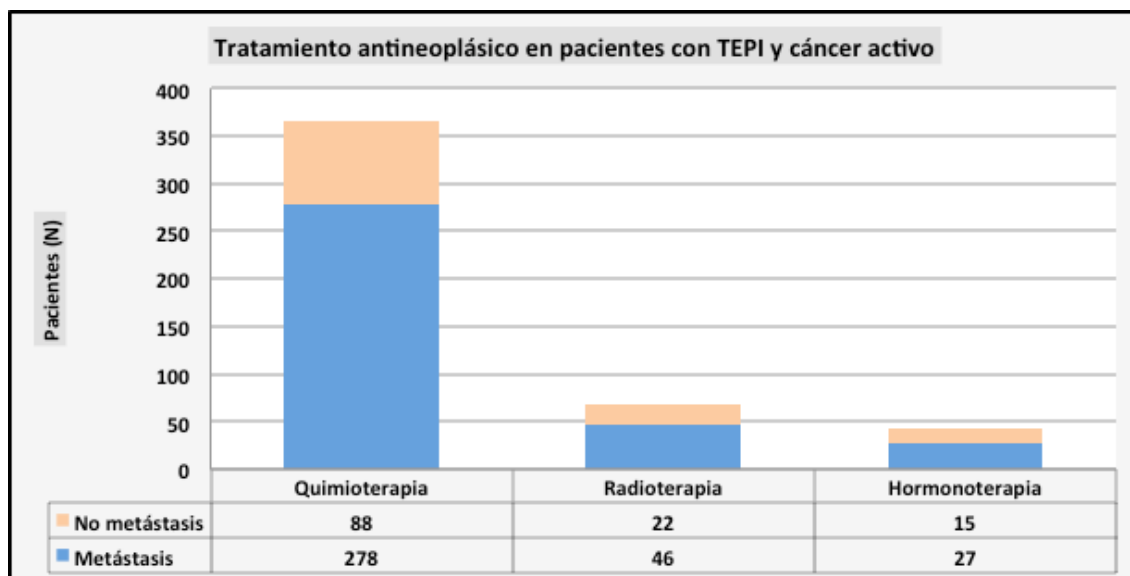
N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Figura 35: Tratamiento antineoplásico utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.



N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

1.4. Resultado del análisis de los datos del tratamiento anticoagulante.

La mayoría de los pacientes con TEP incidental y cáncer fueron tratados, tanto inicialmente como a largo plazo con HBPM sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de pacientes con cáncer presentasen o no metástasis en el momento del diagnóstico del TEP incidental.

1.4.1. Resultado del análisis del tratamiento anticoagulante inicial.

La mayoría de los pacientes con TEP incidental y cáncer, en total un 98% (concretamente un 96% vs 93% respectivamente en pacientes con metástasis o en pacientes sin metástasis), fueron tratados inicialmente con HBPM, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos, como se muestra en la tabla 8.

No se encontraron tampoco diferencias significativas en el resto de tratamientos utilizados como tratamiento inicial del TEP incidental en ambos grupos de pacientes con cáncer presentasen o no metástasis.

Cabe destacar que los pacientes con cáncer con metástasis fueron tratados inicialmente con menos frecuencia con HNF y se les colocó menos FVC que a los pacientes con cáncer sin metástasis, aunque es importante resaltar que si bien estos datos tenían significación estadística, se trataba de un porcentaje de pacientes muy bajo, como se muestra en la tabla 84 y figura 36.

Tabla 84: Tratamiento anticoagulante inicial en pacientes con TEPI y cáncer activo.

Tratamiento anticoagulante	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)	p-valor
Pacientes (N)	451	264	-	-
HBPM	433 (96%)	246 (93%)	1.8 (0.9-3.4)	
Dosis medias HBPM	163±42	165±43		p=0.496
HNF	6 (1.3%)	11 (4.2%)	0.3 (0.1-0.8)	
Otros tratamientos	3 (0.7%)	3 (1.1%)	0.6 (0.1-2.9)	
No tratamiento	9 (2.0%)	4 (1.5%)	1.3 (0.4-4.3)	
FVC	9 (2.0%)	19 (7.2%)	0.3 (0.1-0.6)	

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

HBPM: heparina de bajo peso molecular. Dosis medias de HBPM expresados en UI/Kg/día

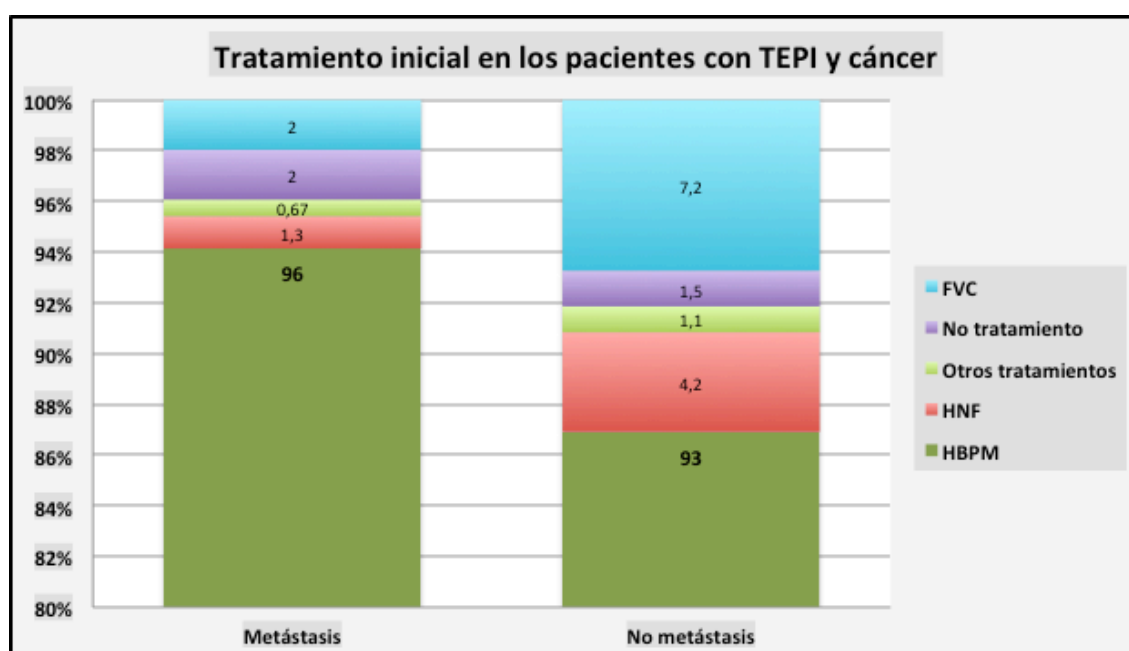
HNF: heparina no fraccionada

FVC: filtro de vena cava

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Figura 36: Tratamiento anticoagulante inicial utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

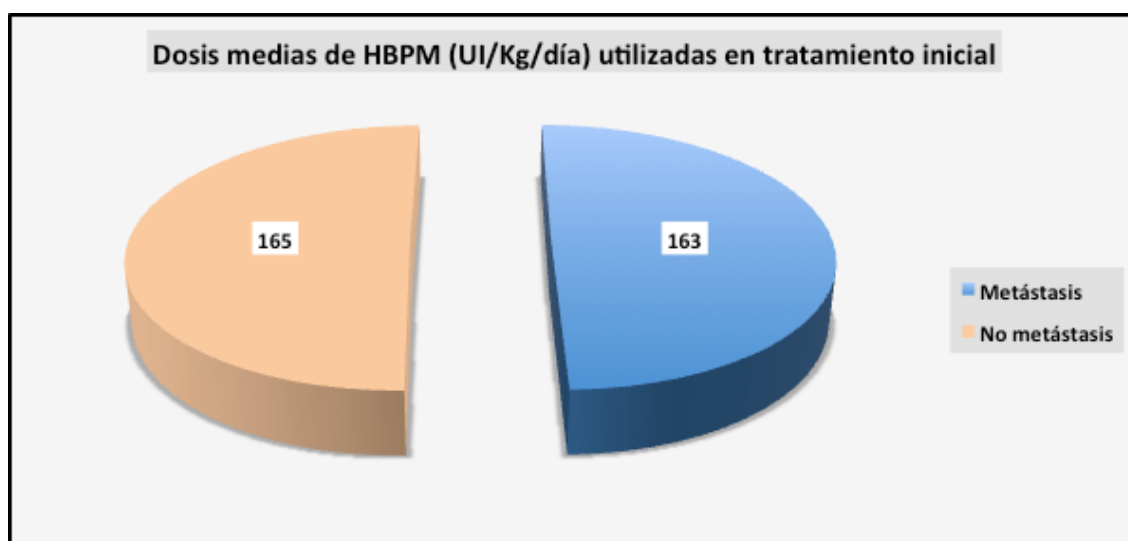
HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

FVC: filtro de vana cava

Respecto a los datos analizados de las dosis medias de HBPM utilizadas en el tratamiento inicial del TEP incidental en pacientes con cáncer, fueron 163 y 165 UI/Kg/día respectivamente en pacientes con y sin metástasis, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos, como se muestra en la figura 37.

Figura 37: Dosis medias de HBPM como tratamiento inicial en pacientes con TEPI y cáncer.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 Dosis medias de HBPM expresados en UI/Kg/día

1.4.2. Resultado del análisis del tratamiento anticoagulante a largo plazo.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo que recibieron los pacientes con TEP incidental y cáncer activo fue sobretodo con HBPM, utilizada en 617 pacientes, lo que supone el 86% del total de los pacientes; en 63 pacientes (8.8%) se secuenció posteriormente el tratamiento a largo plazo con AVK y sólo 8 pacientes (1.1%) recibieron tratamiento anticoagulante con otros fármacos diferentes a los referidos, como se refleja en la tabla 85 y figura 38.

Aunque la mayoría de los pacientes se trataron a largo plazo con HBPM, se observó una diferencia significativa en el grupo de pacientes con metástasis que se trataron más frecuentemente con HBPM respecto a los pacientes sin metástasis.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de tratamientos utilizados a largo plazo en los pacientes con TEP incidental y cáncer presentaran o no metástasis en el momento del diagnóstico del TEP incidental.

Cabe destacar, que en los pacientes con TEP incidental y cáncer con metástasis se secuenció el tratamiento anticoagulante a largo plazo con menos frecuencia a AVK respecto a los pacientes con cáncer sin metástasis con significación estadística.

Tabla 85: Tratamiento anticoagulante a largo plazo utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.

Tratamiento anticoagulante	Metástasis	No metástasis	Odds ratio (IC 95%)	p-valor
Pacientes (N)	451	264	-	-
AVK	11 (2.4%)	52 (20%)	0.1 (0.05-0.2)	
HBPM	418 (93%)	199 (75%)	4.1 (2.6-6.5)	
Dosis medias HBPM	150 ± 39	144 ± 41	-	p=0.097
Dosis HBPM >150 UI/kg/día	213 (51%)	85 (43%)	1.4 (1.0-2.0)	
Otros tratamiento	5 (1.1%)	3 (1.1%)	1.0 (0.2-4.1)	
No tratamientos	17 (3.8%)	10 (3.8%)	1.0 (0.4-2.2)	

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

AVK: antagonistas de la vitamina K

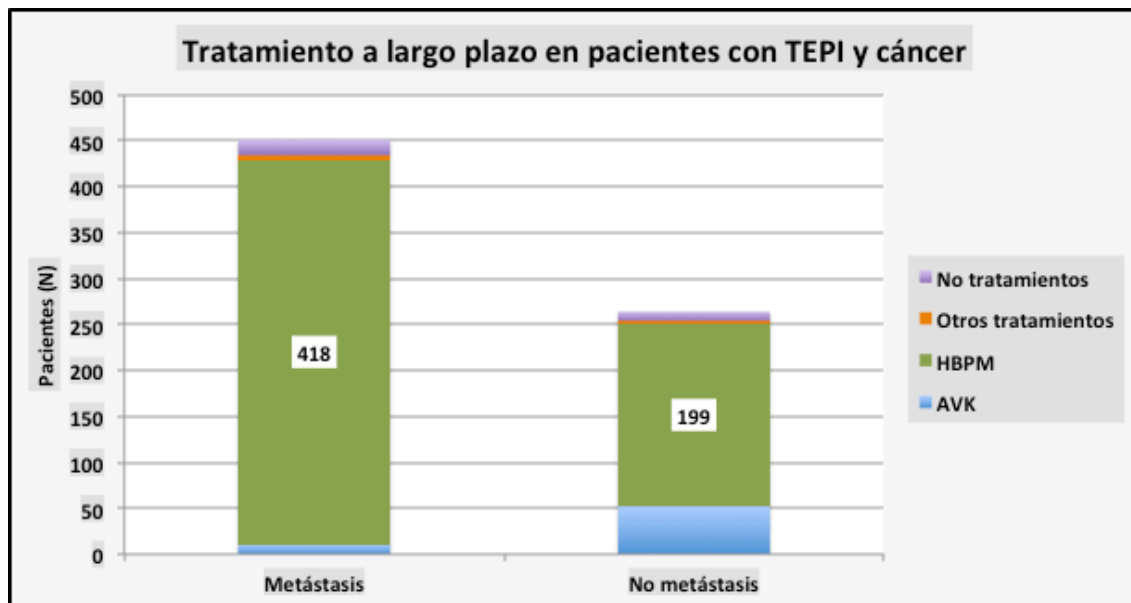
HBPM: heparina de bajo peso molecular

Dosis medias de HBPM expresados en UI/Kg/día

Datos expresados en número (porcentaje)

IC: intervalo confianza

Figura 38: Tratamiento anticoagulante a largo plazo utilizado en pacientes con TEPI y cáncer activo.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

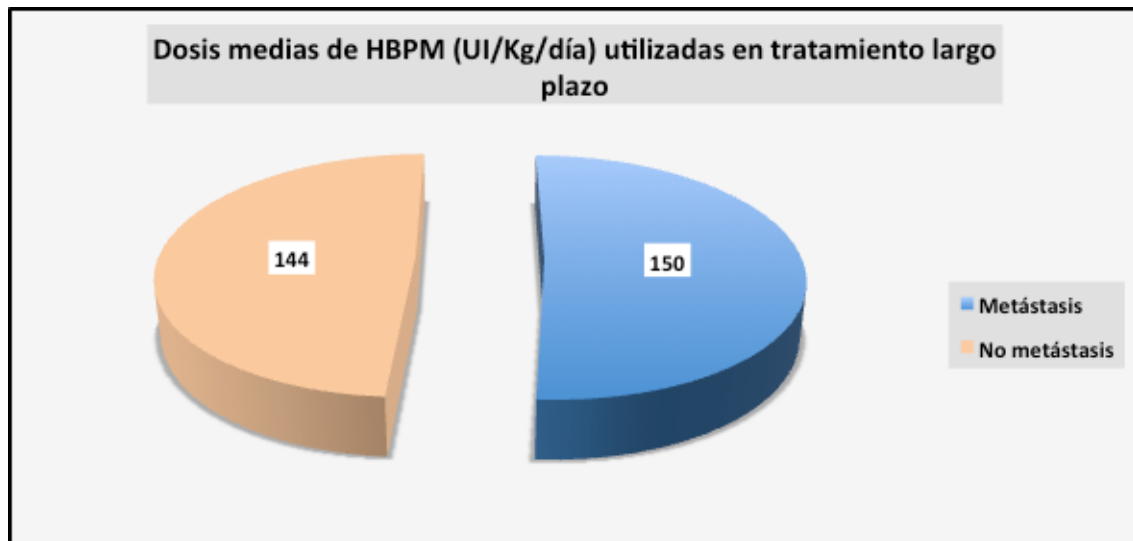
N: número de pacientes

AVK: antagonistas de la vitamina K

HBPM: heparina de bajo peso molecular

Las dosis medias de HBPM utilizadas en el tratamiento anticoagulante a largo plazo, en pacientes con cáncer y TEP incidental fueron similares en ambos grupos de pacientes, presentasen o no metástasis; se utilizaron 150 vs 140 UI/Kg/día respectivamente, como se muestra en la figura 39.

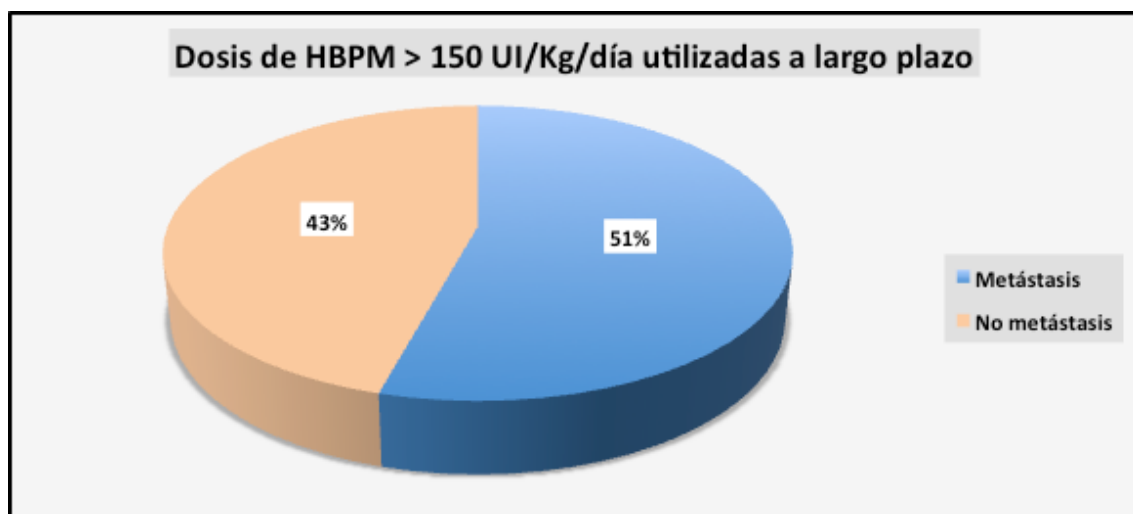
Figura 39: Dosis medias de HBPM como tratamiento a largo plazo en pacientes con TEPI y cáncer.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 Dosis medias de HBPM expresados en UI/Kg/día

Se trataron con dosis mayores de 150 UI/Kg/día de HBPM hasta el 51% de los pacientes con TEP incidental y cáncer con metástasis y el 43% de los pacientes con cáncer sin metástasis, como se muestra en la figura 40.

Figura 40: Tratamiento largo plazo y dosis de HBPM.



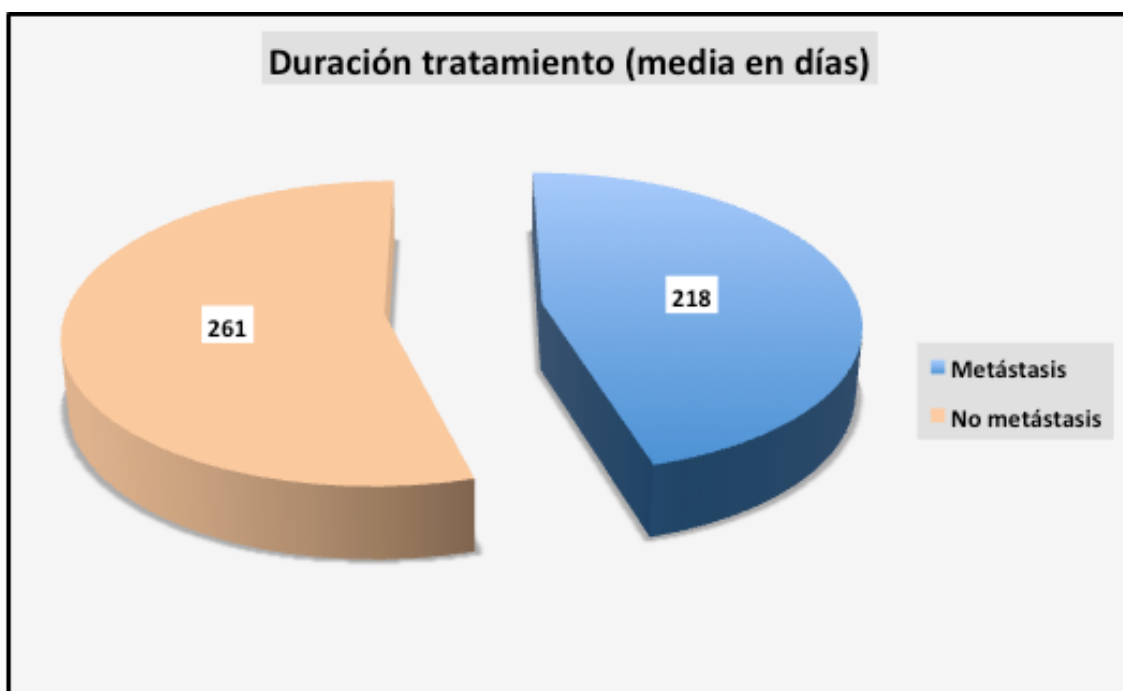
TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 Dosis medias de HBPM expresados en UI/Kg/día

2. Resultados durante el tratamiento anticoagulante de los pacientes con TEP incidental y cáncer.

2.1. Resultado del análisis de la duración de la anticoagulación inicial.

Se realizó seguimiento de los pacientes con TEP incidental y cáncer durante el período de tratamiento con anticoagulación; los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 235 días en general, concretamente 218 y 261 días respectivamente en los pacientes con cáncer y metástasis y en los pacientes con cáncer sin metástasis; con una mediana de tratamiento de 142 y 186 días respectivamente en ambos grupos, como se observa en la figura 41.

Figura 41: Media de días de tratamiento en pacientes con TEPI y cáncer activo.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Si desglosamos los resultados de la duración del tratamiento anticoagulante según el tiempo que se trató a los pacientes con TEP incidental y cáncer y los separamos en tres grupos, tratamiento menor de 3 meses, tratamiento entre 3 y 6 meses y tratamiento mayor de 6 meses, observamos, según indican las tablas 86 y figura 42 los siguientes resultados:

- Los pacientes con TEP incidental y cáncer con metástasis fueron tratados con más frecuencia durante menos de 3 meses con anticoagulación respecto a los pacientes con cáncer sin metástasis, con una diferencia estadísticamente significativa.

- El porcentaje de pacientes tratados más de seis meses fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis.

-En cambio, no hubo diferencias significativas en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante durante 3-6 meses, ambos grupos de pacientes con y sin metástasis, fueron tratados de forma similar.

Tabla 86: Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el seguimiento en tratamiento anticoagulante.

Tratamiento anticoagulante	Metástasis	No metástasis	p-valor
Pacientes (N)	442	245	-
Duración tratamiento			
Duración tratamiento (media de días)	218±248	261±292	
Duración tratamiento (mediana de días, IQR)	142 (94-268)	186 (99-322)	
< 3 meses	97 (22%)	38 (14%)	p=0.023
3-6 meses	175 (39%)	88 (33%)	p=0.149
> 6 meses	173 (38%)	135 (51%)	p=0.001

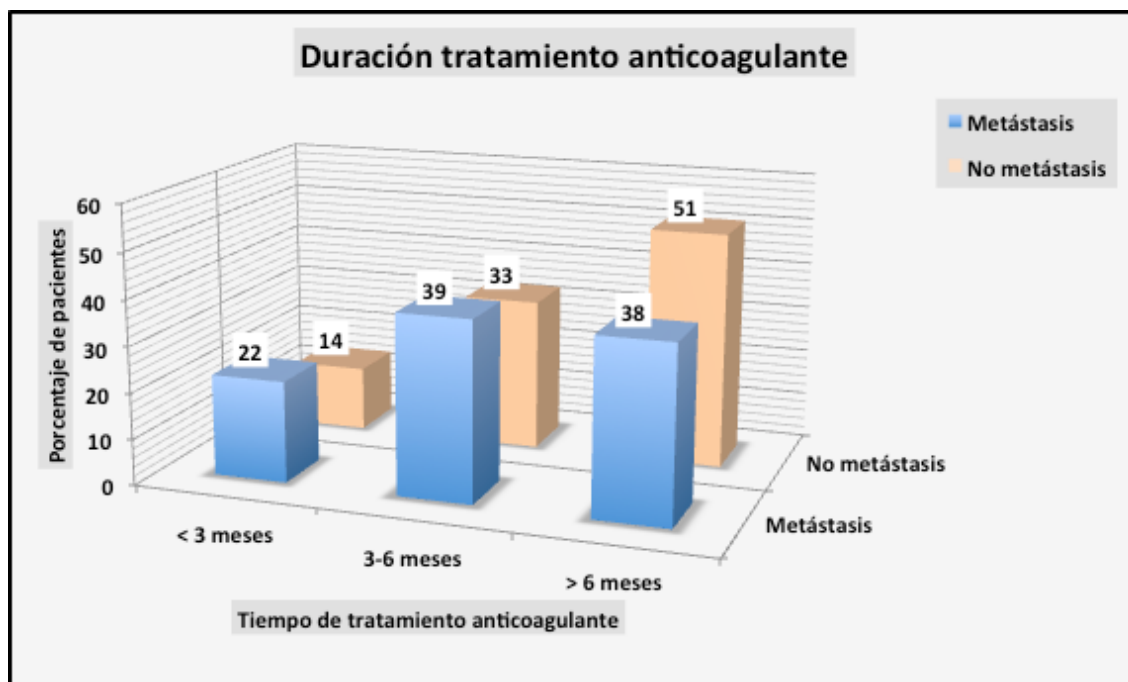
N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

IQR: rango intercuartil

Datos expresados en número (porcentaje)

Figura 42: Tiempo del tratamiento anticoagulante durante el seguimiento en pacientes con TEPI y cáncer activo en tratamiento anticoagulante.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental
 Datos expresados en número (porcentaje)

2.2. Resultado del análisis de la recurrencia trombótica durante el tratamiento anticoagulante.

Se encontraron 20 episodios de recurrencias trombóticas en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante, manifestándose 14 pacientes en forma de TEP sintomático y 6 pacientes como una TVP sintomática.

- Se encontraron 9 recurrencias trombóticas como TEP sintomático en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis y 5 recurrencias trombóticas como TEP sintomático en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis, como se puede observar en la tabla 87 y figura 13.

- Se encontraron 5 recurrencias trombóticas como TVP sintomática en el grupo de pacientes con metástasis y 1 recurrencia trombótica como TVP sintomática en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis, como se puede observar en la tabla 87 y figura 43.

Tabla 87: Recurrencias tromboticas en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.

Recurrencia trombotica	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	442		245		
TEP sintomático	9	3.4 (1.7-6.3)	5	2.8 (1.0-6.2)	1.2 (0.4-4.0)
TVP sintomática	5	1.9 (0.7-4.2)	1	0.5 (0.03-2.6)	3.6 (0.5-84.5)

N: número de pacientes

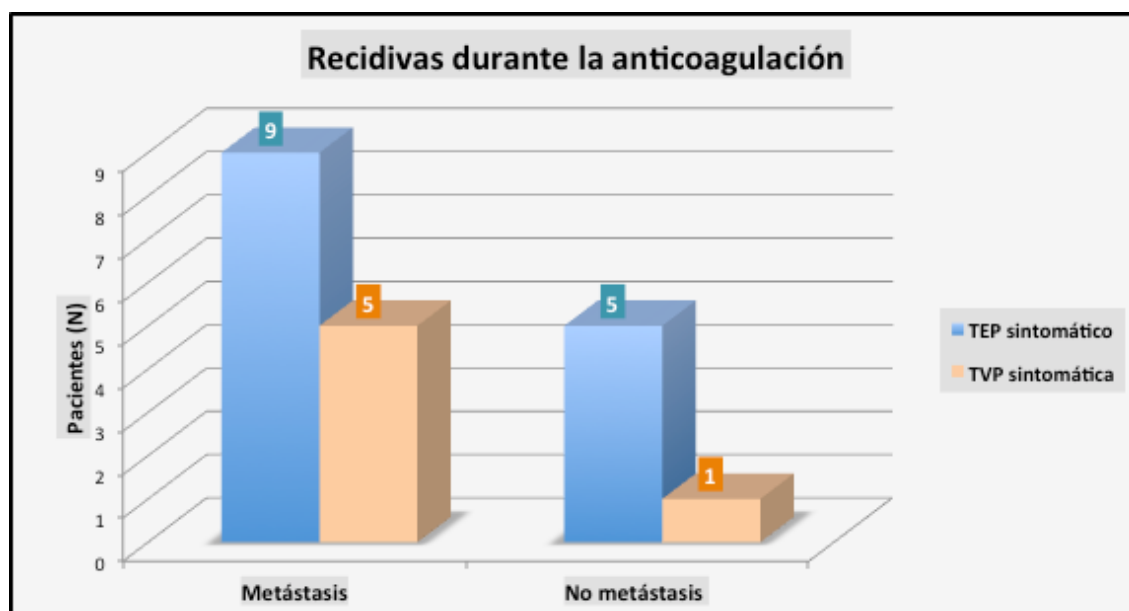
TEP: tromboembolismo pulmonar

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental.

TVP: trombosis venosa profunda

IC: intervalo confianza

Figura 43: Recurrencias tromboticas en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.



N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

TVP: trombosis venosa profunda

2.3. Resultado del análisis del sangrado durante el tratamiento anticoagulante.

Se encontraron 77 episodios de sangrado en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante, manifestándose 45 sangrados en forma de hemorragia grave y 32 sangrados como hemorragia no grave pero clínicamente relevante.

- Se encontraron 36 hemorragias graves en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis y 9 hemorragias graves en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis; se observó mayor número de sangrados graves en el grupo de pacientes con metástasis respecto al grupo de pacientes sin metástasis, con diferencia estadísticamente significativa, como se puede observar en la tabla 12 y figura 14.

- Se encontraron 21 hemorragias no graves pero clínicamente relevantes en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis y 11 hemorragias no graves pero clínicamente relevantes en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis, como se puede observar en la tabla 88 y figura 44.

Tabla 88: Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.

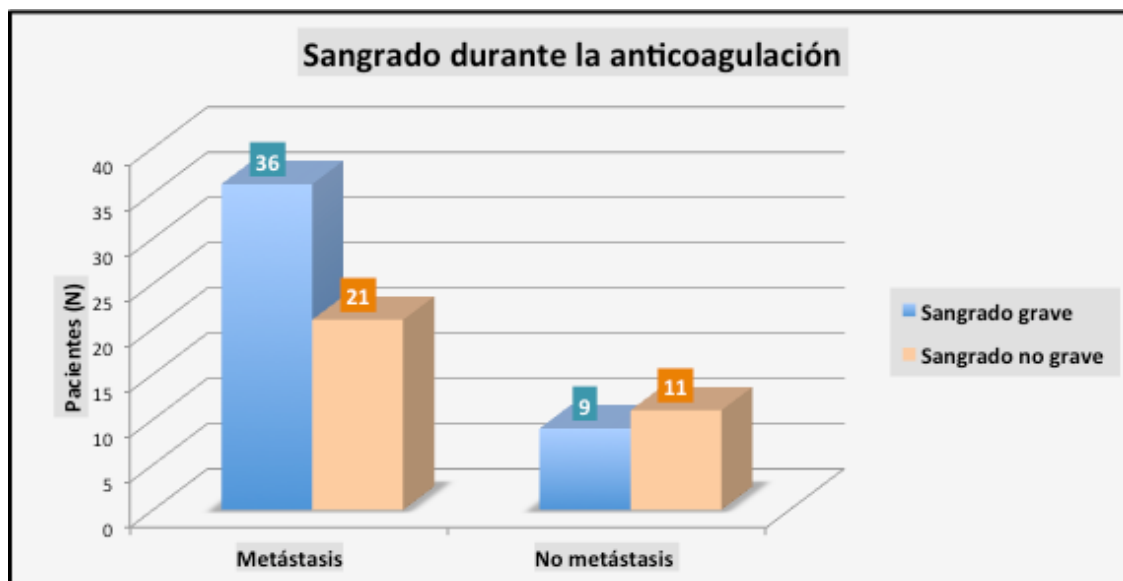
Sangrados	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	442		245		
Sangrados graves	36	13.9 (9.8-19.0)	9	4.9 (2.4-8.9)	2.8 (1.4-6.2)
Sangrados no graves	21	8.1 (5.1-12.1)	11	6.3 (3.3-10.9)	1.3 (0.6-2.8)

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

IC: intervalo confianza

Figura 44: Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.



N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

2.3.1. Resultado del análisis de la localización del sangrado grave durante el tratamiento anticoagulante.

Las principales localizaciones del sangrado grave que ocurrieron, se presentaron a nivel gastrointestinal, cerebral, genitourinaria y retroperitoneal; se encontraron 15, 8, 7, y 3 casos de sangrado grave respectivamente en cada una de las localizaciones referidas.

Si desglosamos los sangrados graves, según tuvieran los pacientes con TEP incidental y cáncer, metástasis o no las tuvieran; se encontraron a nivel gastrointestinal 12 y 3 sangrados graves; a nivel cerebral 6 y 2 sangrados graves; a nivel genitourinario 7 y 0 sangrados graves; y a nivel retroperitoneal 2 y 1 sangrados graves, respectivamente en ambos grupos de pacientes, sin observar diferencias significativas, según se puede observar en la tabla 89 y figura 45.

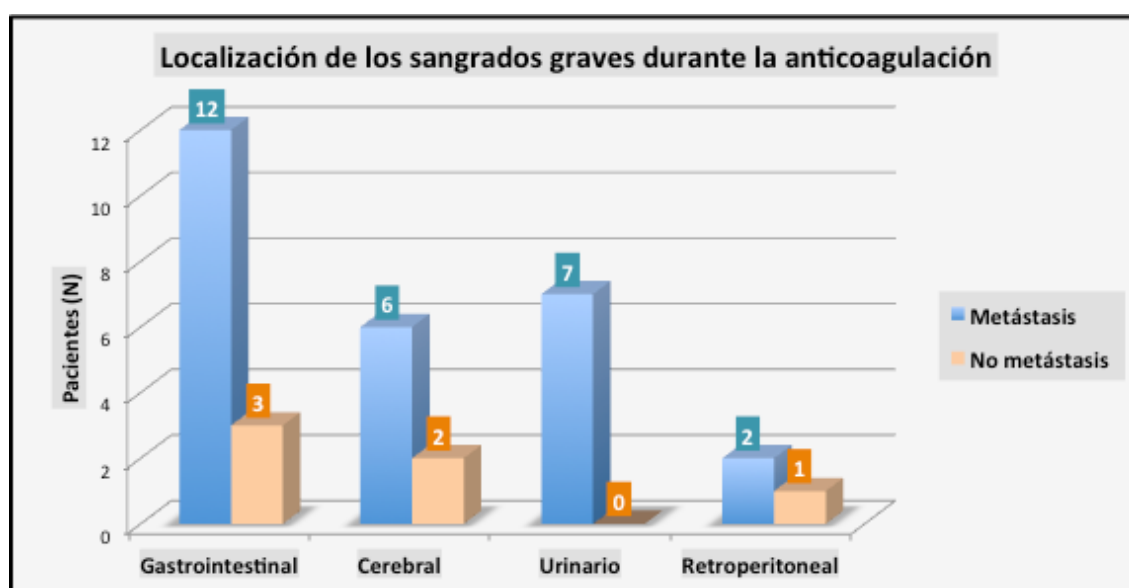
Tabla 89: Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.

Localización Sangrados graves	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	442		245		
Sangrados graves	36	13.9 (9.8-19.0)	9	4.9 (2.4-8.9)	2.8 (1.4-6.2)
Localización sangrados graves					
Gastrointestinal	12	4.5 (2.4-7.7)	3	1.6 (0.4-4.4)	2.8 (0.8-12.4)
Cerebral	6	2.3 (0.9-4.7)	2	1.1 (0.2-3.6)	2.1 (0.4-15.1)
Urinario	7	2.6 (1.2-5.2)	0	-	-
Retroperitoneal	2	0.7 (0.1-2.5)	1	0.5 (0.03-2.6)	1.4 (0.1-41.3)

N: número de pacientes IC: intervalo confianza

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Figura 45: Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.



TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

N: número de pacientes

2.3.2. Resultado del análisis de la localización del sangrado no grave clínicamente relevante durante el tratamiento anticoagulante.

Las principales localizaciones de sangrado no grave clínicamente relevante fueron a nivel genitourinario, gastrointestinal y en forma de hematomas; encontrando 9, 6, y 6 casos, respectivamente en cada una de las diferentes localizaciones referidas.

Si desglosamos los sangrados no graves clínicamente relevantes, según tuvieran los pacientes con TEP incidental y cáncer, metástasis o no las tuvieran; se encontraron a nivel genitourinario 5 y 4 hemorragias no graves; a nivel gastrointestinal 6 y 0 hemorragias no graves; y en forma de hematomas 1 y 5 hemorragias no graves, respectivamente en ambos grupos de pacientes, sin observar diferencias significativas, según se puede observar en la tabla 90 y figura 46.

Tabla 90: Localizaciones de los sangrados no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.

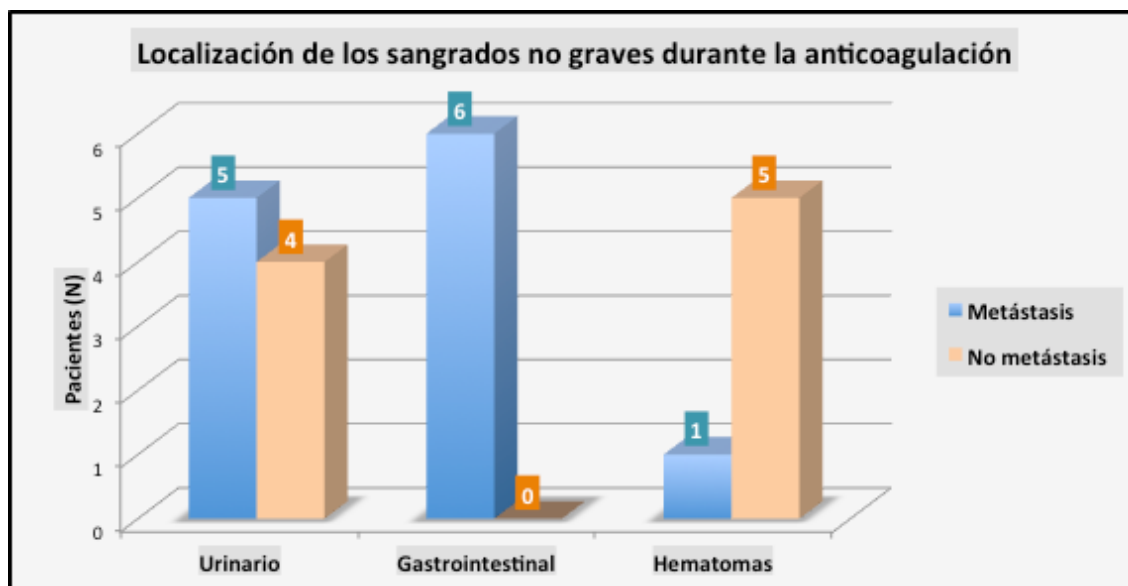
Localización Sangrados no Graves	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	442		245		
Sangrados no graves	21	8.1 (5.1-12.1)	11	6.3 (3.3-10.9)	1.3 (0.6-2.8)
Localización sangrados no graves					
Urinario	5	1.9 (0.7-4.2)	4	2.2 (0.7-5.2)	0.9 (0.2-3.7)
Gastrointestinal	6	2.3 (0.9-4.7)	0	-	-
Hematomas	1	0.4 (0.02-1.9)	5	2.7 (1.0-6.0)	0.1 (0.01-1.0)

N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

IC: intervalo confianza

Figura 46: Localizaciones de los sangrados no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.



N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

2.4. Resultado del análisis de la mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.

Se observó que los pacientes con TEP incidental y cáncer morían principalmente por su propia enfermedad oncológica. Durante el seguimiento de estos pacientes en tratamiento anticoagulante murieron 197 pacientes, de los que 161 tenían cáncer con metástasis y 36 tenían cáncer sin metástasis.

- Del total de las muertes en este período de seguimiento, 144 pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad oncológica; 120 ocurrieron en pacientes con cáncer con metástasis y 24 ocurrieron en pacientes con cáncer sin metástasis respectivamente; se observó mayor número de muertes por progresión de su enfermedad en el grupo de pacientes con metástasis respecto al grupo de pacientes sin metástasis, con diferencia significativa como se muestra en la tabla 91 y figura 47.

- El sangrado fue la segunda causa de muerte de estos pacientes mientras llevaban tratamiento anticoagulante, observando un total de 22 muertes por sangrado; 11 ocurrieron en pacientes con cáncer con metástasis y 1 en paciente con cáncer sin metástasis respectivamente, se observó mayor número de muertes por

sangrado en el grupo de pacientes con metástasis respecto al grupo de pacientes sin metástasis, con diferencia significativa como se muestra en la tabla 91 y figura 47.

- El TEP fatal fue la octava causa de muerte en estos pacientes mientras llevaban tratamiento anticoagulante; ocurrieron 3 defunciones en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis, no hubo defunciones por TEP fatal en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, como se muestra en la tabla 91 y figura 47.

- El resto de causas que provocaron la muerte a estos pacientes con TEP incidental y cáncer durante el tratamiento anticoagulante fueron la infección, la insuficiencia respiratoria, el fallo multiórgano, la oclusión intestinal y la insuficiencia hepática, provocando 11, 4, 4, 4 y 4 casos de muerte por cada una de las causas respectivamente, sin observar diferencias significativas, como se muestra en la tabla 91 y figura 47.

Tabla 91: Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer durante la anticoagulación.

Causas Mortalidad	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	442		245		
Mortalidad	161	13.9 (9.8-19.0)	36	4.9 (2.4-8.9)	2.8 (1.4-6.2)
Causa de mortalidad					
Enfermedad oncológica	120	45.2 (37.6-53.8)	24	12.9 (8.4-18.9)	3.5 (2.3-5.5)
Sangrado	11	4.1 (2.2-7.2)	1	0.5 (0.03-2.6)	7.7 (1.3-16.8)
Infección	9	3.4 (1.6-6.2)	3	1.6 (0.4-4.4)	2.1 (0.6-9.6)
Insuficiencia respiratoria	2	0.7 (0.1-2.5)	2	1.1 (0.2-3.5)	0.7 (0.1-6.7)
Fallo multiórgano	2	0.8 (0.1-2.5)	2	1.1 (0.2-3.5)	0.7 (0.1-6.7)
Oclusión intestinal	4	1.5 (0.5-3.6)	0	-	-
Insuficiencia hepática	4	1.5 (0.5-3.6)	0	-	-
TEP	3	1.1 (0.3-3.1)	0	-	-
Otros	6	2.3 (0.9-4.7)	4	2.2 (0.7-5.2)	1.0 (0.4-3.1)

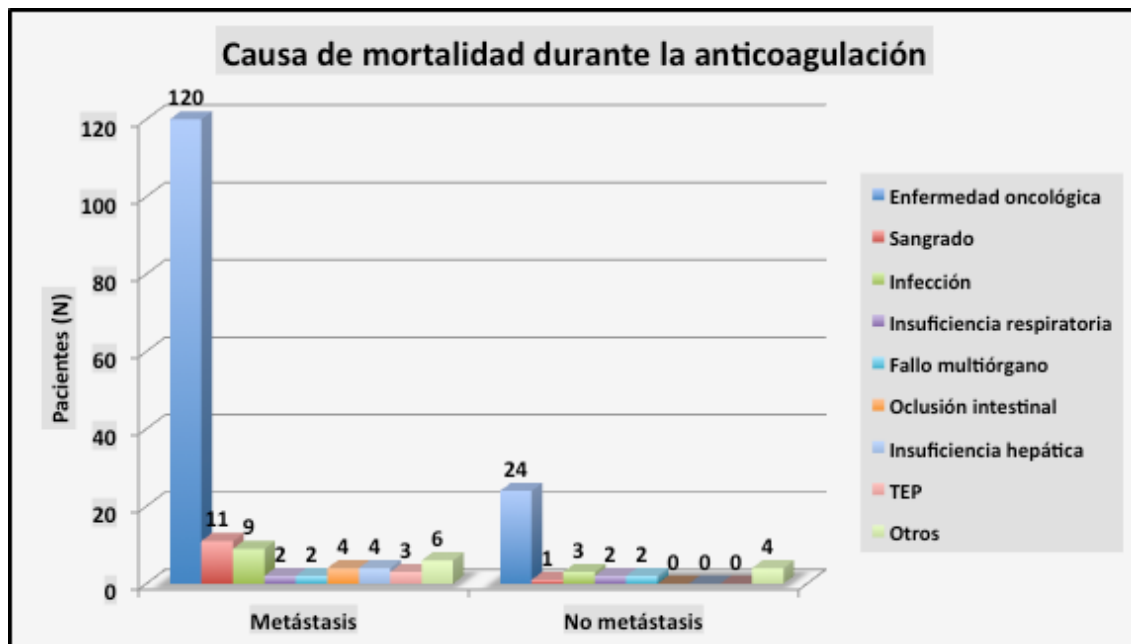
N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

IC: intervalo confianza

Figura 47: Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer durante la anticoagulación.



N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

2.5. Resultado del análisis de todas las complicaciones durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer activo con y sin metástasis.

- La tasa de hemorragias graves fue 3 veces mayor que la tasa de TEP sintomático, 10.1 (IC del 95%: 7.48 a 13.4) vs 3.2 (IC del 95%: 1.80 a 5.19) eventos por 100 pacientes-año.

- Se encontraron 45 casos de hemorragia grave frente a 14 casos de TEP sintomático en pacientes con TEP incidental y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante, como se puede observar en la figura 48.

Figura 48: Sangrado grave y recidiva con TEP sintomático durante la anticoagulación.



Número expresan casos
TEP: tromboembolismo pulmonar

- La tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante fue 5 veces mayor que la tasa de TVP sintomática: 7.5 (IC del 95%: 4.48 a 11.3) frente a 1.3 (IC del 95%: 0.54 a 2.78) eventos por 100 pacientes-año.

- Se encontraron 33 casos de hemorragia no grave frente a 6 casos de TVP sintomática en pacientes con TEP incidental y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante, como se puede observar en la figura 49.

Figura 49: Tasa de sangrado no grave y recidiva con TVP sintomática durante la anticoagulación.



Número expresan casos
TVP: trombosis venosa profunda

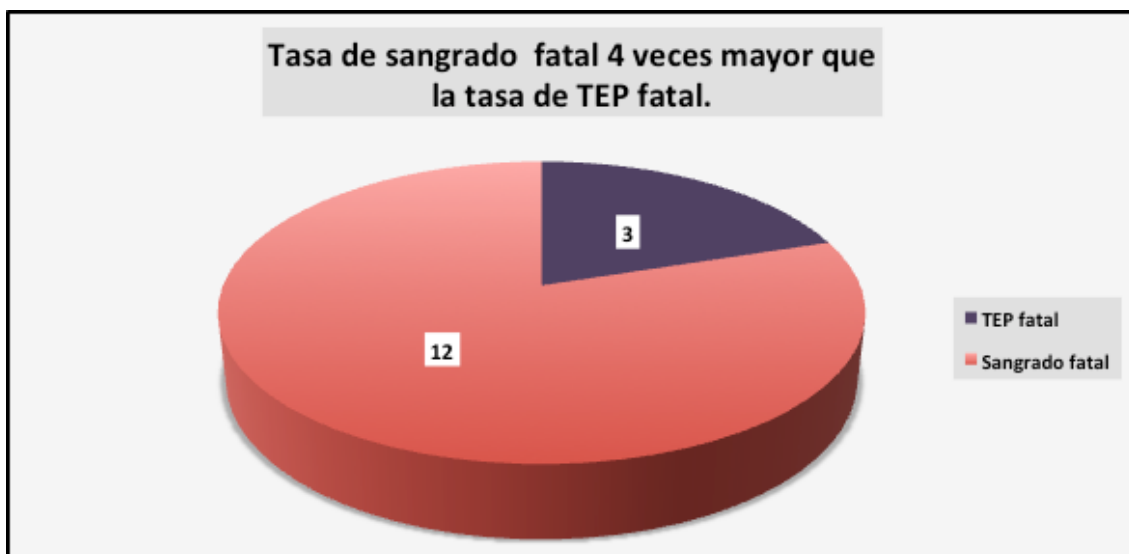
- La tasa de hemorragia fatal fue 4 veces mayor que la tasa de TEP fatal: 2.7 (IC del 95%: 1.44 a 4.52) vs 0.7 (IC del 95%: 0.17 a 1.81) muertes por cada 100 pacientes-año.

- Durante el seguimiento de los pacientes con TEP incidental y cáncer activo con tratamiento anticoagulante, ocurrieron 12 casos de muerte por sangrado fatal y 3 casos de muerte por TEP fatal, como se muestra en la figura 50.

- Se encontraron 11 casos de sangrado fatal en pacientes con cáncer con metástasis y 1 caso de sangrado fatal en pacientes con cáncer sin metástasis respectivamente, como se muestra en la figura 50.

- Se encontraron 3 casos de TEP fatal en pacientes con cáncer con metástasis y ningún caso de TEP fatal en pacientes con cáncer sin metástasis respectivamente, como se muestra en la figura 50.

Figura 50: Tasa de sangrado fatal y tasa de TEP fatal durante la anticoagulación.



Número expresan casos
TEP: tromboembolismo pulmonar

- Los pacientes con cáncer metastásico tenían una mayor tasa de sangrado grave: 2.8 (IC del 95%: 1.41 a 6.24) y sangrado fatal: 7.7 (IC del 95%: 1.32 a 16.8) respecto a los pacientes sin metástasis, con una diferencia significativa, como se puede observar en la tabla 92 y figura 51.
- En cambio, no había diferencias significativas en las tasas de recurrencias trombótica en los pacientes con o sin metástasis en ninguna de sus manifestaciones (TEP sintomático, TVP sintomática), como se puede observar en la tabla 92 y figura 51.
- Tampoco había diferencias significativas en las tasas de sangrado no grave clínicamente relevante en los pacientes con o sin metástasis, como se puede observar en la tabla 92 y figura 51.

Tabla 92: Complicaciones de recurrencias y sangrado durante la anticoagulación.

Complicación	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes	442		245		
Sangrados graves	36	13.9 (9.8-19.0)	9	4.9 (2.4-8.9)	2.8 (1.4-6.2)
Sangrados no graves	21	8.1 (5.1-12.1)	11	6.3 (3.3-10.9)	1.3 (0.6-2.8)
Sangrado fatal	11	4.1 (2.2-7.2)	1	0.5 (0.03-2.6)	7.7 (1.3-16.8)
TEP sintomático	9	3.4 (1.7-6.3)	5	2.8 (1.0-6.2)	1.2 (0.4-4.0)
TEP fatal	3	1.1 (0.3-3.1)	0	-	-
TVP	5	1.9 (0.7-4.2)	1	0.5 (0.03-2.6)	3.5 (0.5-84.5)

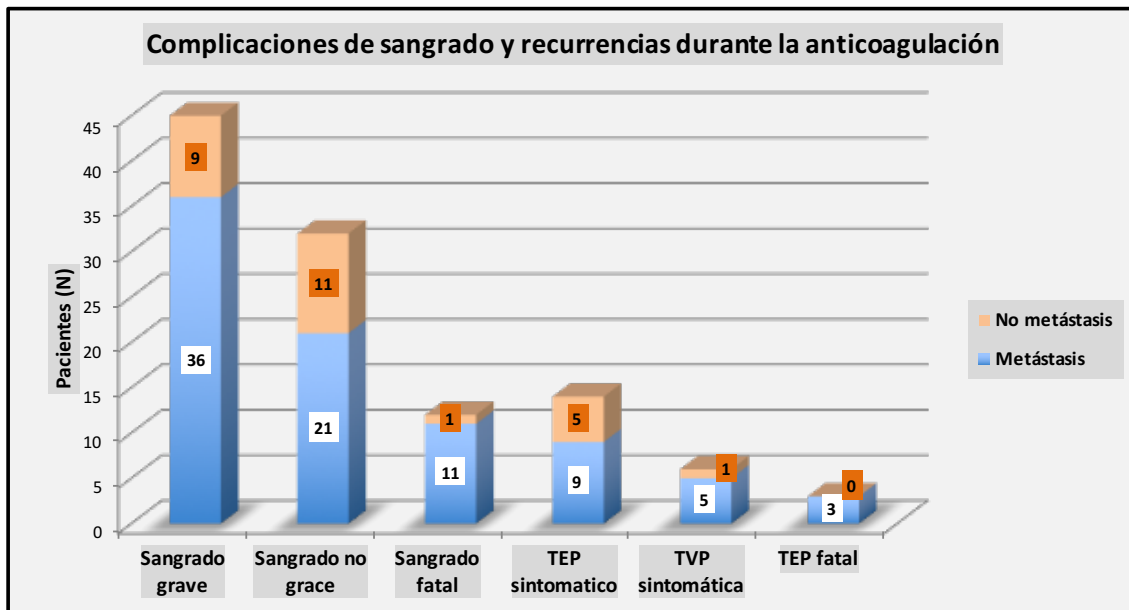
N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

IC: intervalo de confianza

Figura 51: Complicaciones de recurrencias y sangrado durante la anticoagulación.



N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

2.6. Incidencia acumulada de recurrencias y hemorragias durante el seguimiento prolongado de los pacientes con TEPI y cáncer activo en tratamiento anticoagulante.

Durante el seguimiento de estos pacientes con TEP incidental y cáncer con y sin metástasis en tratamiento anticoagulante, se analizaron los datos durante un período que se prolongó hasta un año; se evaluaron los resultados a los 7, 30, 90, 180 y 360 días respectivamente en cada uno de los pacientes con y sin metástasis, y se observó:

- Una pérdida progresiva del tamaño muestral con el paso del tiempo en ambos grupos de pacientes.

- La incidencia de complicaciones por recurrencias en forma de TEP sintomático se mantuvo proporcionalmente estable durante todo el seguimiento en ambos grupos, siendo el porcentaje de recurrencias similar en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis.

- No encontramos en los primeros siete días de seguimiento ningún caso de recurrencia como TEP sintomático; a los treinta días de seguimiento encontramos 2 casos de TEP sintomático en el grupo de pacientes con metástasis; a los noventa días de seguimiento encontramos 4 y 3 casos de TEP sintomático; a los ciento ochenta días 4 y 3 casos de TEP sintomático y a los trescientos sesenta días 6 y 4 casos de TEP sintomático, respectivamente en cada grupo de pacientes con y sin metástasis. Por lo

tanto, los casos de recurrencias aparecían a partir del tercer mes de tratamiento anticoagulante y de forma similar y proporcional en ambos grupos de pacientes con y sin metástasis a lo largo de todo el seguimiento.

- La incidencia de complicaciones por sangrado grave se mantuvo proporcionalmente estable durante todo el seguimiento, y fue similar en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis.

- En el primer mes se observaron 22 casos de sangrados graves y posteriormente persistió el aumento progresivo con el paso del tiempo en ambos grupos de pacientes con y sin metástasis.

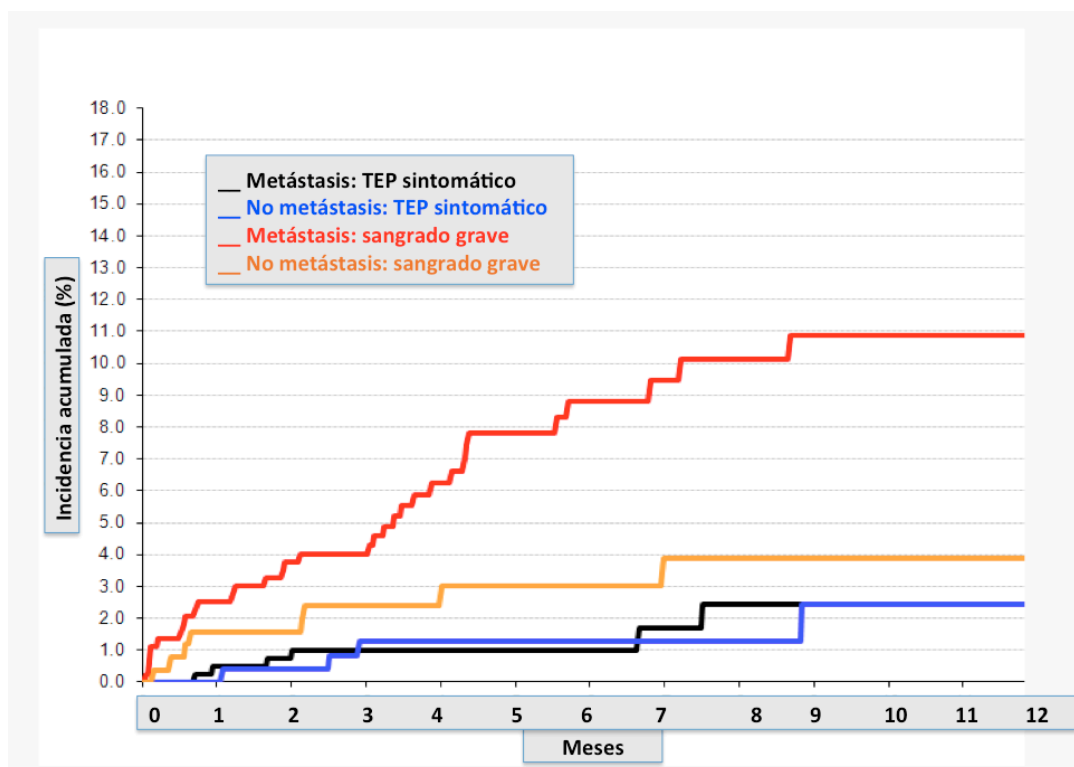
- Se encontraron en los primeros siete días de seguimiento 6 y 1 casos de sangrado grave; a los treinta días de seguimiento 11 y 4 casos de sangrados graves; a los noventa días de seguimiento 17 y 6 casos de sangrados graves; a los ciento ochenta días de seguimiento 30 y 7 casos de sangrados graves y a los trescientos sesenta días de seguimiento 33 y 8 casos de sangrados graves, respectivamente en cada grupo de pacientes con y sin metástasis.

- Los pacientes con TEP incidental y cáncer activo presentaron más casos de sangrado grave que casos de TEP sintomático a lo largo de todo el seguimiento mientras llevaban el tratamiento anticoagulante.

- El sangrado grave fue mayor en pacientes con metástasis que en los pacientes sin metástasis durante todo el seguimiento.

Todos estos datos se pueden observar en la figura 52 y tabla 93.

Figura 52: Incidencia acumulada de TEP sintomático y sangrado grave durante el período analizado.



Incidencia acumulada expresada en porcentajes
TEP: tromboembolismo pulmonar

Tabla 93: Incidencia acumulada de TEP sintomático y sangrado grave durante el período analizado.

Días		7	30	90	180	360
Pacientes	Metástasis (N)	442	426	379	259	124
	No metástasis (N)	260	253	236	177	96
Sangrados graves	Metástasis	6 (1.3%)	11 (2.5%)	17 (4.0%)	30 (8.8%)	33 (10.9%)
	No metástasis	1 (0.4%)	4 (1.6%)	6 (2.4%)	7 (3.0%)	8 (3.9%)
TEP sintomático	Metástasis	0	2 (0.5%)	4 (1.0%)	4 (1.0%)	6 (2.4%)
	No metástasis	0	0	3 (1.3%)	3 (1.3%)	4 (2.4%)

N: número pacientes
TEP: tromboembolismo pulmonar
Incidencia acumulada expresada en porcentaje

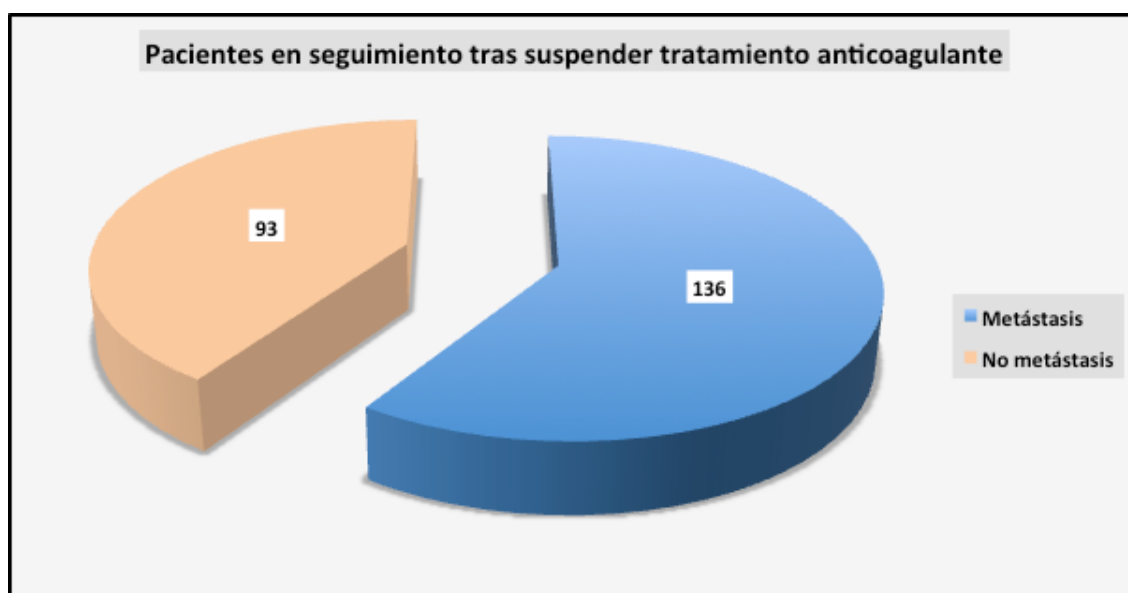
3. Resultados tras suspender tratamiento anticoagulante de los pacientes con TEP incidental y cáncer.

3.1. Resultado del análisis de los datos durante el seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante.

El seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante se realizó en 229 pacientes con TEP incidental y cáncer activo, de los que 13 pacientes no recibieron ningún tratamiento anticoagulante en ningún momento y 216 sí lo recibieron. Se analizaron las complicaciones en todos ellos durante un período mínimo de tiempo de tres meses.

De estos 229 pacientes con TEP incidental y cáncer activo en los que se realizó seguimiento, 136 pacientes (59%) tenían cáncer con metástasis y 93 (41%) pacientes tenían cáncer sin metástasis, como se puede observar en la figura 53.

Figura 53: Pacientes en seguimiento tras suspender tratamiento anticoagulante.

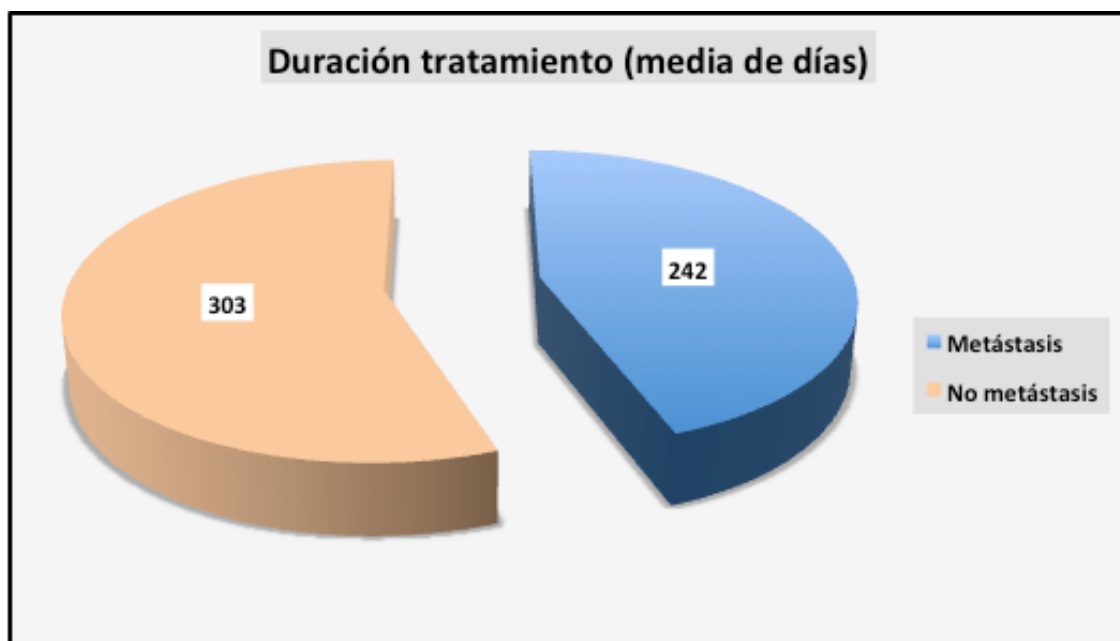


Número expresan casos

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Se realizó seguimiento de los pacientes tras suspender el tratamiento con anticoagulación; y se observó que los pacientes en seguimiento recibieron tratamiento durante una media de 272 días en general, y concretamente 242 y 303 días en los pacientes con cáncer activo con y sin metástasis respectivamente; con una mediana de tratamiento de 134 y 155 días respectivamente en ambos grupos de pacientes con y sin metástasis, como se puede observar en la figura 54 y la tabla 94.

Figura 54: Duración tratamiento anticoagulante en pacientes en seguimiento con TEPI y cáncer activo tras suspender tratamiento anticoagulante.



Número expresan días

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Si separamos en grupos a los pacientes según el tiempo, en meses, que llevaron tratamiento anticoagulante, podemos diferenciar tres grupos; aquellos que llevaron tratamiento anticoagulante menos de 3 meses, con tratamiento anticoagulante entre 3 y 6 meses y con tratamiento anticoagulante más de 6 meses; no se encontraron diferencias significativas en ningún grupo de pacientes, según tuviesen o no metástasis. Se observó la misma proporción de pacientes, con o sin metástasis, en cada uno de los grupos independientemente de la duración del tratamiento anticoagulante, según puede observarse en la tabla 94 y figura 55.

Tabla 94: Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Tratamiento anticoagulante	Metástasis	No metástasis	p-valor
Pacientes	136	93	-
Duración tratamiento			
Duración tratamiento (media de días)	242 ± 310	303 ± 395	
Duración tratamiento (mediana de días, IQR)	134 (47-302)	155 (45-463)	
< 3 meses	49 (36%)	37 (40%)	p=0.581
3-6 meses	32 (24%)	12 (13%)	p=0.060
> 6 meses	55 (40%)	44 (47%)	p=0.342

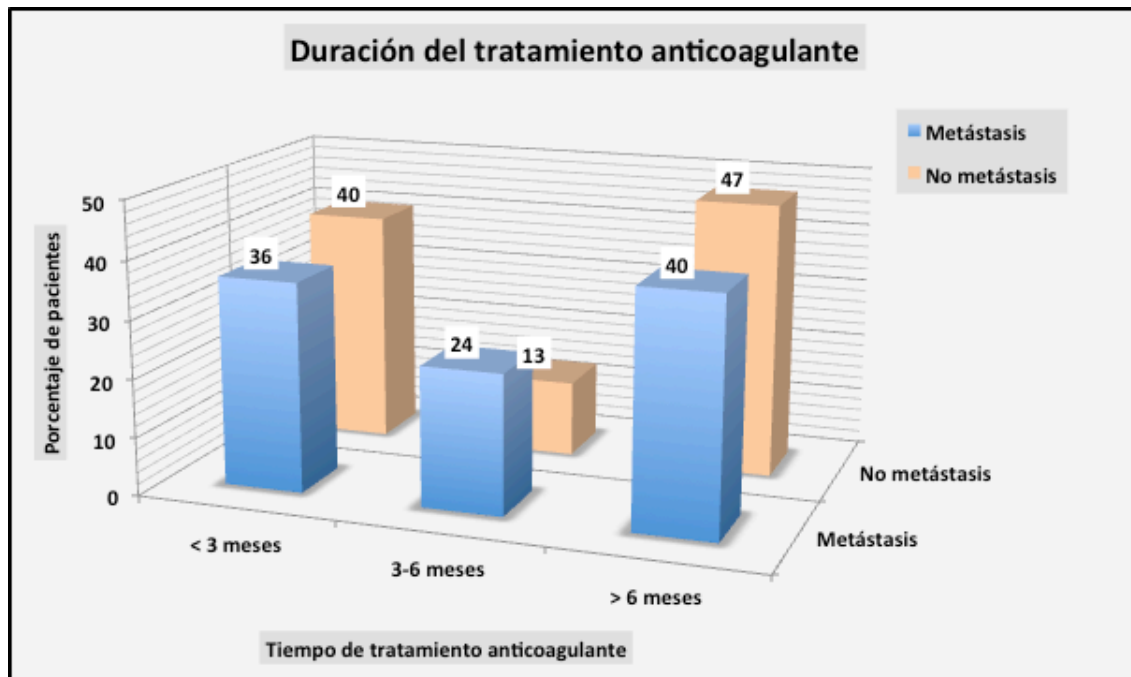
N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

IQR: rango intercuartil

Datos expresados en número (porcentaje)

Figura 55: Tiempo tratamiento anticoagulante durante el seguimiento en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.



Datos expresados en número (porcentaje)
TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

Se realizó un seguimiento medio de 117 días, durante este seguimiento se analizaron las complicaciones de recurrencias, sangrado y mortalidad en este grupo de pacientes con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

3.2. Resultado del análisis de la recurrencias en pacientes en seguimiento con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Durante el seguimiento y tras suspender el tratamiento anticoagulante se observaron 14 episodios de recidivas trombóticas en forma de TEP sintomático y 12 recidivas trombóticas en forma de TVP sintomática.

- Se encontraron 12 recurrencias como TEP sintomático en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis y 2 recurrencias como TEP sintomático en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, encontrando por tanto mayor recurrencias como TEP sintomático en el grupo de pacientes con cáncer y metástasis respecto a los pacientes con cáncer sin metástasis, con significación estadística, como puede observarse en la tabla 95 y figura 56.

- Se encontraron 9 recurrencias como TVP sintomática en el grupo de pacientes con metástasis y 3 recurrencias como TVP sintomática en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de pacientes con cáncer con o sin metástasis, puede observar en la tabla 95 y figura 56.

Tabla 95: Recurrencias en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Recurrencias	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	216		93		
TEP sintomático	12	13.3 (7.2-22.6)	2	2.6 (0.4-8.6)	5.1 (1.3-33.8)
TVP sintomática	9	10.0 (4.9-18.3)	3	3.9 (1.0-10.6)	2.6 (0.7-11.7)

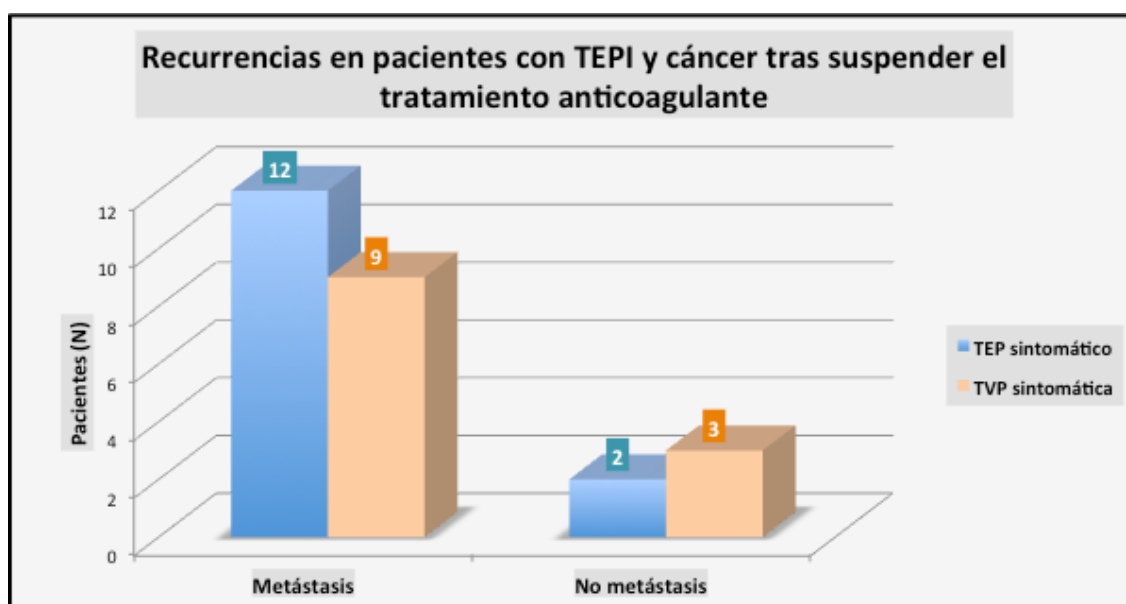
N: número de pacientes

IC: intervalo confianza

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

Figura 56: Recurrencias en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.



N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

3.3. Resultado del análisis del sangrado en pacientes en seguimiento con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Se encontraron 9 episodios de sangrado en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante, manifestándose 5 sangrados en forma de hemorragia grave y 4 sangrados como hemorragia no grave pero clínicamente relevante.

- Se encontraron 3 casos de hemorragia grave en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis y 2 casos de hemorragia grave en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis; sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de pacientes de pacientes con o sin metástasis, como podemos observar en la tabla 20 y figura 27.

- Se encontraron 2 casos de hemorragia no grave pero clínicamente relevante en el grupo de pacientes con cáncer con metástasis y 2 casos de hemorragia no grave pero clínicamente relevante en el grupo de pacientes con cáncer sin metástasis, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de pacientes con o sin metástasis, como puede observarse en la tabla 96 y figura 57.

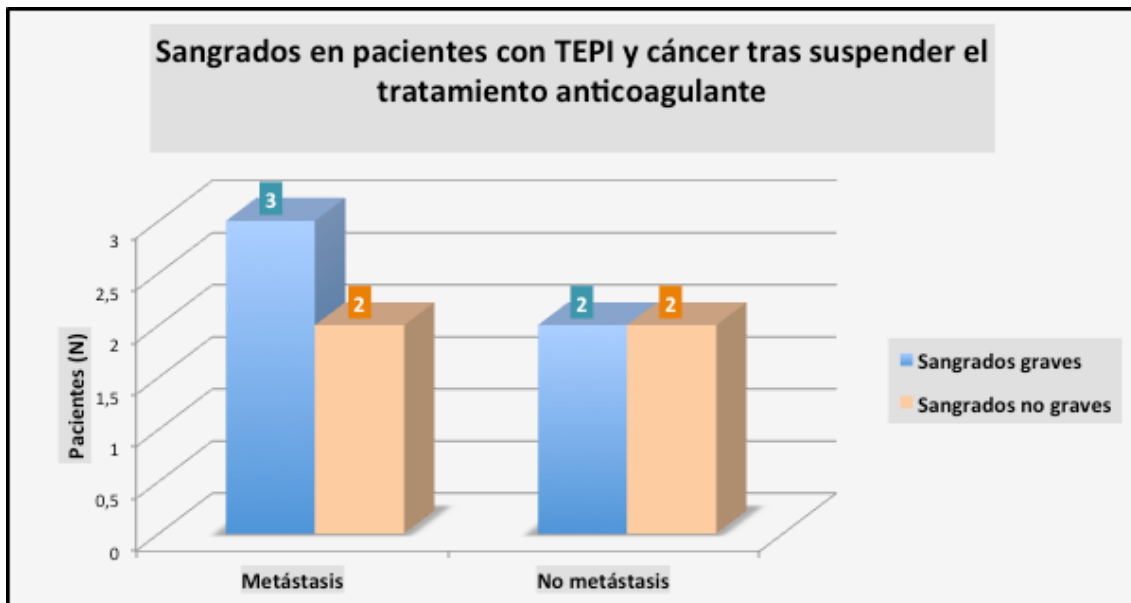
Tabla 96: Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Sangrados	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	216		93		
Sangrados graves	3	3.3 (0.8-9.1)	2	2.6 (0.4-8.6)	1.3 (0.2-10.8)
Sangrados no graves	2	2.2 (0.4-7.3)	2	2.6 (0.4-8.6)	0.9 (0.1-8.2)

N: número de pacientes

IC: intervalo confianza

Figura 57: Sangrados graves y no graves clínicamente relevantes en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.



N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

3.3.1. Resultado del análisis de la localización del sangrado grave tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Las principales localizaciones de sangrado grave ocurrieron a nivel gastrointestinal y retroperitoneal; encontrando 4 y 1 casos respectivamente en cada una de las diferentes localizaciones referidas.

Si desglosamos los sangrados según tuvieran los pacientes con TEP incidental y cáncer activo, metástasis o no las tuvieran; se encontraron a nivel gastrointestinal 3 y 1 casos de hemorragias graves respectivamente; y a nivel retroperitoneal 1 caso de hemorragia grave en el grupo de pacientes sin metástasis, sin observar diferencias significativas en ambos grupos de pacientes con y sin metástasis, según se puede observar en la tabla 97 y figura 58.

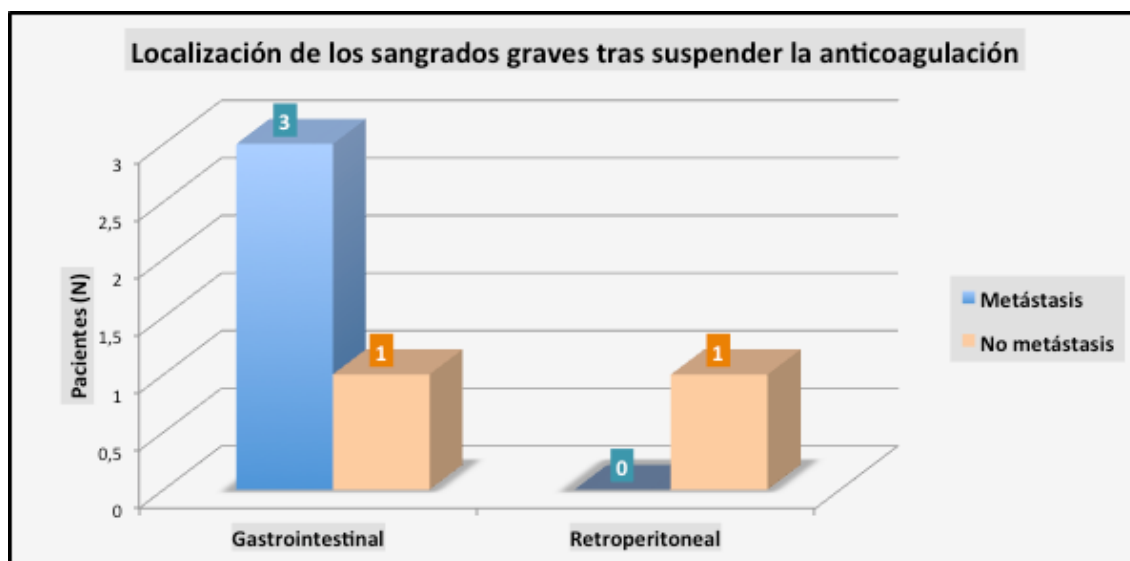
Tabla 97: Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Localización	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	216		93		
Sangrados graves	3	3.3 (0.8-9.1)	2	2.6 (0.4-8.6)	1.3 (0.2-10.8)
Localización sangrados graves					
Gastrointestinal	3	3.3 (0.8-9.1)	1	1.3 (0.1-6.4)	2.6 (0.3-67.7)
Retroperitoneal	0	-	1	1.3 (0.1-6.4)	-

N: número de pacientes

IC: intervalo confianza

Figura 58: Localizaciones de los sangrados graves en pacientes con TEPI y cáncer activo durante el tratamiento anticoagulante.



N: número de pacientes

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

3.4. Resultado del análisis de la mortalidad en pacientes en seguimiento con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Se observó que los pacientes con TEP incidental y cáncer tras suspender el tratamiento anticoagulante seguían muriendo principalmente por su enfermedad oncológica. Durante el seguimiento de estos pacientes tras suspender el tratamiento anticoagulante murieron 84 pacientes, de los que 68 tenían cáncer con metástasis y 16 tenían cáncer sin metástasis.

- Del total de las muertes en este período de seguimiento, 62 pacientes fallecieron por su enfermedad oncológica; 53 ocurrieron en pacientes con cáncer con metástasis y 9 ocurrieron en pacientes con cáncer sin metástasis respectivamente, se observa mayor número de muertes por la neoplasia en el grupo de pacientes con metástasis respecto al grupo de pacientes sin metástasis, con diferencia significativa como se muestra en la tabla 98 y figura 59.

- Se encontró 1 sólo caso de muerte por recurrencia por TEP en un paciente con cáncer con metástasis y 1 sólo caso de muerte por sangrado grave en un paciente en este caso con cáncer sin metástasis.

- El TEP y el sangrado compartieron el sexto puesto como causa de muerte en estos pacientes con TEP incidental y cáncer tras suspender el tratamiento anticoagulante, como se puede observar en la tabla 98 y figura 59.

- El resto de causas que provocaron la muerte a estos pacientes con TEP incidental y cáncer tras suspender el tratamiento anticoagulante fueron la infección, la insuficiencia respiratoria, el ictus isquémico, la insuficiencia hepática y el fallo multiórgano; provocando 3, 3, 2, 2 y 1 casos de muerte por cada una de las causas descritas respectivamente; 5 casos murieron sin conocimiento de la causa según los datos registrados, como puede observarse en la tabla 98 y figura 59.

Tabla 98: Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer tras suspender la anticoagulación.

Causas Mortalidad	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	216		93		
Mortalidad	68	75.3 (58.9-94.9)	16	20.8 (12.3-33.0)	3.6 (2.1-6.4)
Causa de mortalidad					
Enfermedad oncológica	53	58.7 (44.4-76.2)	9	11.7 (5.7-21.4)	5.0 (2.6-10.8)
Infección	2	2.2 (0.4-7.3)	1	1.3 (0.1-6.4)	1.7 (0.1-50.3)
Insuficiencia respiratoria	3	3.3 (0.8-9.0)	0	-	-
Ictus isquémico	1	1.1 (0.1-5.5)	1	1.3 (0.1-6.4)	0.8 (0.02-33.3)
Insuficiencia hepática	1	1.1 (0.1-5.5)	1	1.3 (0.1-6.4)	0.9 (0.02-33.3)
TEP	1	1.1 (0.1-5.5)	0	-	-
Sangrado	0	-	1	1.3 (0.1-6.4)	-
Fallo multiórgano	0	-	1	1.3 (0.1-6.4)	-
Desconocido	3	3.3 (0.8-9.0)	2	2.6 (0.4-8.6)	1.28 (0.2-10.8)

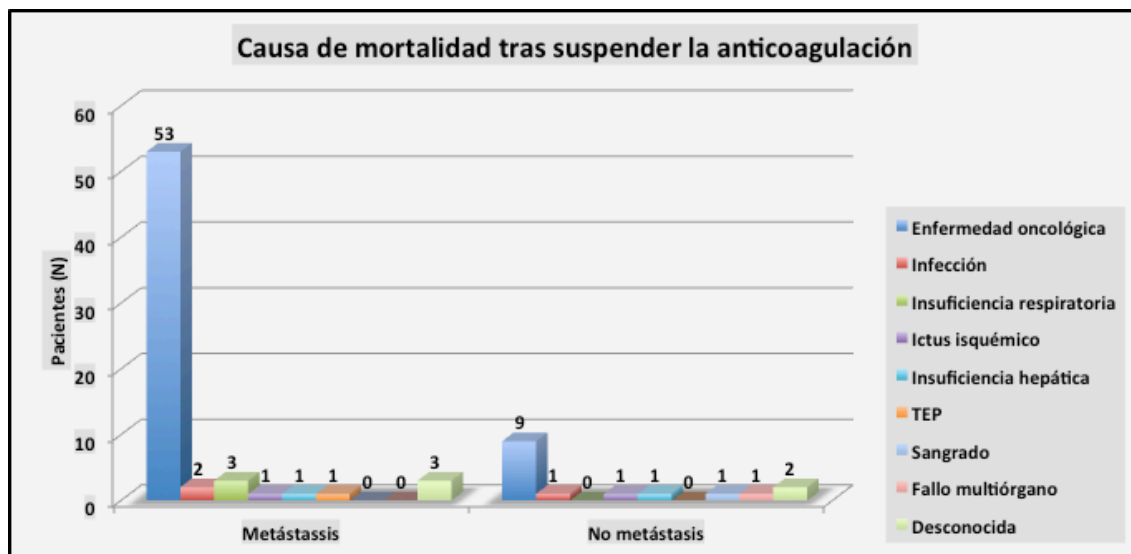
N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

IC: intervalo confianza

Figura 59: Causas de mortalidad en pacientes con TEPI y cáncer tras suspender la anticoagulación.



N: número de pacientes

TEP: tromboembolismo pulmonar

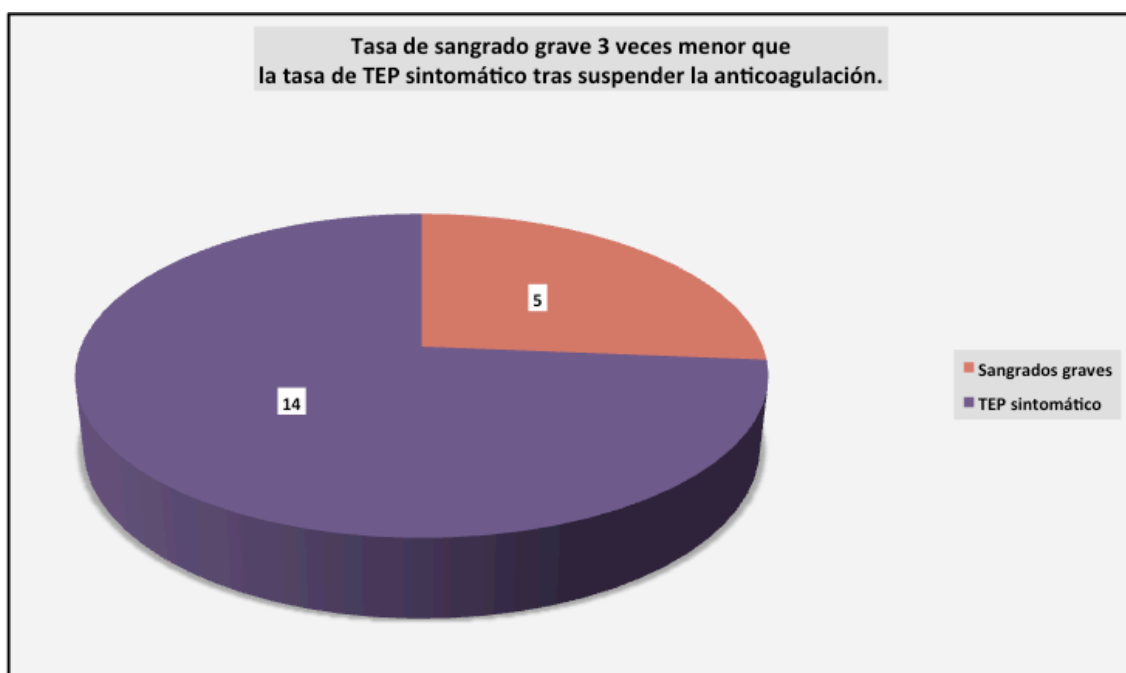
TEPI: tromboembolismo pulmonar incidental

3.5. Resultado del análisis de todas las complicaciones en pacientes en seguimiento con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante.

- La tasa de hemorragias graves fue 3 veces menor que la tasa de TEP sintomático, 3.0 (IC del 95%: 1.10 a 6.65) vs 8.4 (IC del 95%: 4.76 a 13.7) eventos por 100 pacientes-año.

- Se encontraron 5 casos de hemorragia grave frente a 14 casos de recurrencias en forma de TEP sintomático en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante, como se muestra en la figura 60.

Figura 60: Tasa de sangrado grave y tasa de TEP sintomático tras suspender la anticoagulación.



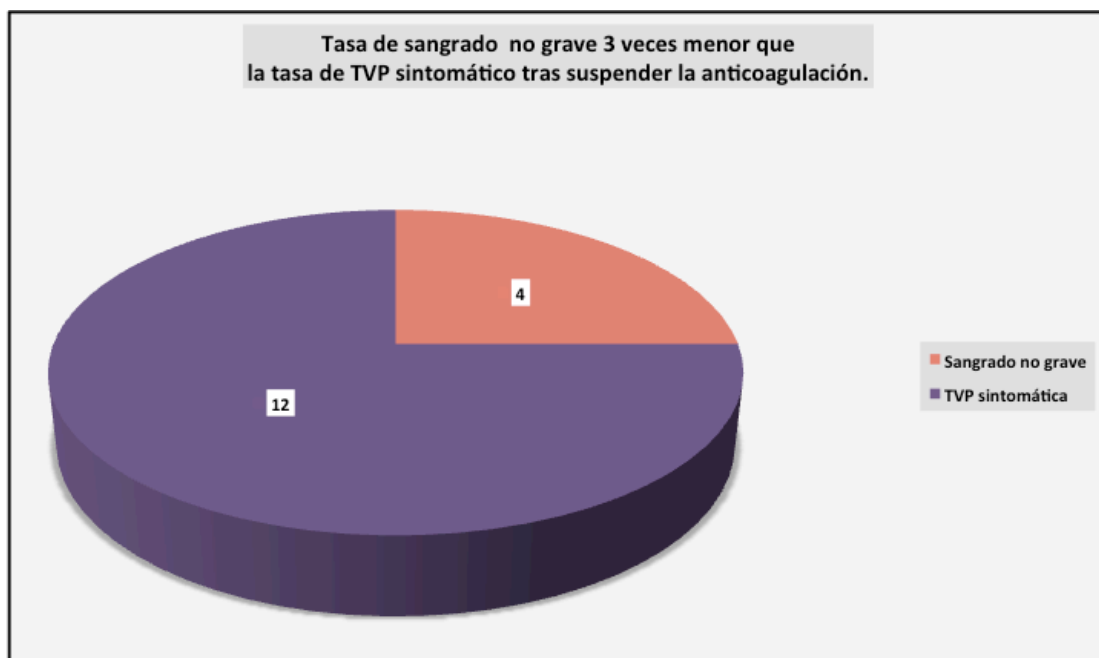
N: número de casos

TEP: tromboembolismo pulmonar

- La tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante fue 3 veces menor que la tasa de TVP sintomática, 2.4 (IC del 95%: 0.76 a 5.78) vs 7.2 (IC del 95%: 3.89 a 12.2) eventos por 100 pacientes-año.

- Se encontraron 4 casos de hemorragia no grave clínicamente relevante frente a 12 casos de TVP sintomática en pacientes con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante, como se muestra en la figura 61.

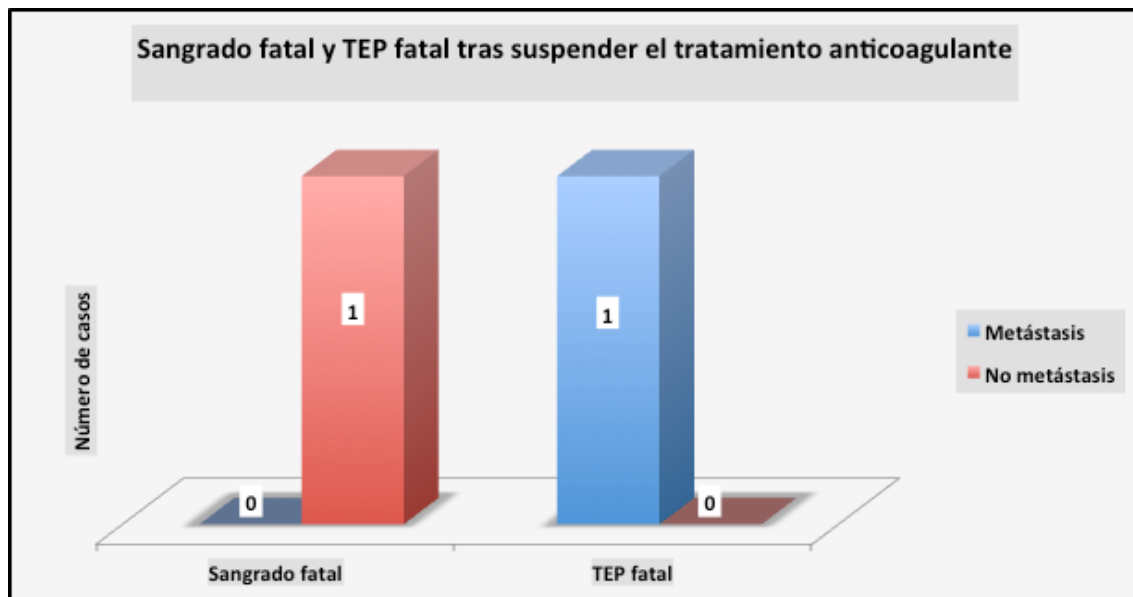
Figura 61: Tasa de sangrado no grave y tasa de TVP sintomática tras suspender la anticoagulación.



N: número de casos
TVP: trombosis venosa profunda

- Durante el seguimiento de los pacientes con TEP incidental y cáncer activo tras suspender el tratamiento anticoagulante, se encontró 1 caso de hemorragia fatal en un paciente con cáncer sin metástasis y 1 caso de TEP fatal en un paciente con cáncer con metástasis, como se muestra en la figura 62.

Figura 62: Tasa de sangrado fatal igual que la tasa de TEP fatal.



N: número de casos

TEP: tromboembolismo pulmonar

-Los pacientes con cáncer con metástasis tenían una mayor tasa de recurrencias por TEP sintomático, que era 5 veces mayor que en los pacientes con cáncer sin metástasis, 5.1 (IC del 95%: 1.30 a 33.8), con una diferencia significativa, como se muestra en la tabla 99 y en la figura 63.

- En cambio, no había diferencias significativas en las tasas de recurrencias por TVP sintomática en los pacientes con cáncer con o sin metástasis tras suspender el tratamiento anticoagulante, como se observa en la tabla 99 y figura 63.

- Tampoco había diferencias significativas en las tasas sangrado grave y no grave clínicamente relevante en los pacientes con cáncer con o sin metástasis tras suspender el tratamiento anticoagulante, como se puede observar en la tabla 99 y figura 63.

Tabla 99: Complicaciones tras suspender la anticoagulación: recurrencias y sangrados.

Complicación	Metástasis (N)	Metástasis Eventos por 100 pacientes-año	No metástasis (N)	No metástasis Eventos por 100 pacientes-año	Odds ratio (IC 95%)
Pacientes (N)	136		93		
Sangrados graves	3	3.3 (0.8-9.1)	2	2.6 (0.4-8.6)	1.3 (0.2-10.8)
Sangrados no graves	2	2.2 (0.4-7.3)	2	2.6 (0.4-8.6)	0.9 (0.1-8.2)
Sangrado fatal	0	-	1	1.3 (0.1-6.4)	-
TEP sintomático	12	13.3 (7.2-22.6)	2	2.6 (0.4-8.6)	5.1 (1.3-33.8)
TEP fatal	1	1.1 (0.1-5.5)	0	-	-
TVP	9	10.0 (4.9-18.3)	3	3.9 (1.0-10.6)	2.6 (0.7-11.7)

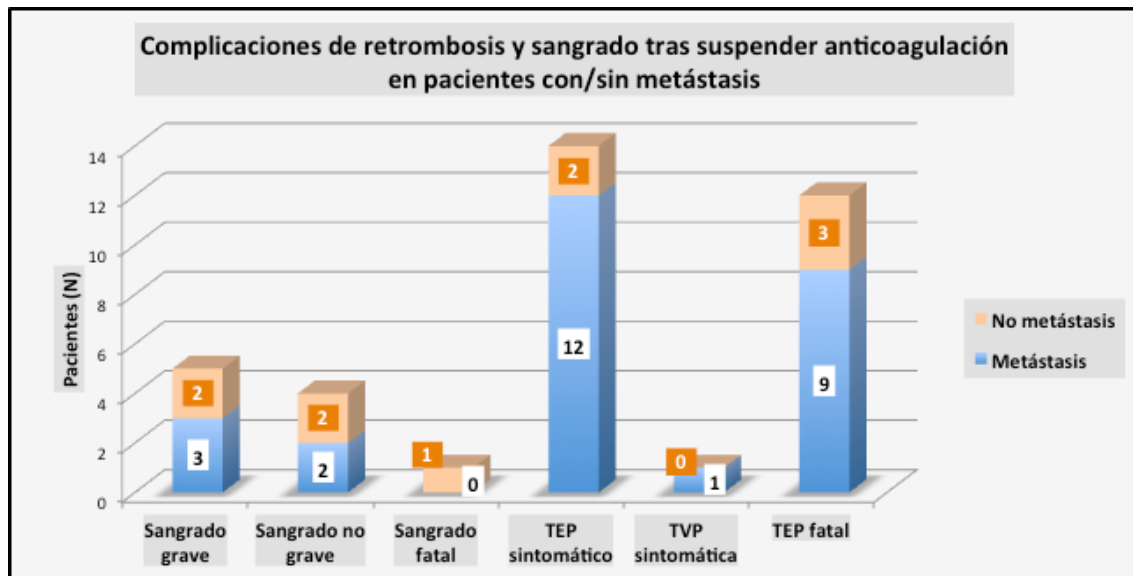
N: número de casos

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

IC: intervalo de confianza

Figura 63: Complicaciones tras suspender la anticoagulación: recurrencias y sangrados.



TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

4. Análisis multivariante de hemorragia grave y TEP sintomático en pacientes con TEP incidental y cáncer.

Se realizaron dos análisis multivariantes mediante el modelo de regresión logística para identificar:

1. Predictores independientes de hemorragia grave durante el curso del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer.
2. Predictores independientes de recurrencia por TEP sintomático durante el curso del tratamiento anticoagulante en pacientes con TEP incidental y cáncer.

Las variables incluidas en cada uno de los análisis multivariantes fueron aquellas variables que en el análisis univariable presentaban un nivel de significación de $p < 0.10$ o aquellas variables seleccionadas en función de la experiencia publicada en la literatura y de la opinión de expertos para cada uno de los predictores, tanto de hemorragia como de recurrencia.

En el primer análisis multivariante realizado, con la hemorragia grave como variable dependiente, se confirmó que en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo, las siguientes variables fueron predictoras de mayor riesgo de sangrado, como se muestra en la tabla 24.

- Insuficiencia renal grave, 3.6 (IC del 95%: 01.14 a 11.05).
- Recuento de leucocitos mayor de $11.000/\text{mm}^3$, 3.0 (IC del 95%: 1.55 a 5.93).
- Presencia de cáncer metastásico, 2.3 (IC del 95%: 1.15 a 4.79).
- Cáncer de ovario, 5.38 (IC del 95%: 1.69 a 17.1).
- Cáncer renal, 4.23 (IC del 95%: 1.24 a 14.4).

En cambio, en el segundo análisis multivariante con la recurrencia por TEP sintomático como variable dependiente, las personas con TEP incidental y cáncer activo con cáncer con localización colorrectal presentaban menos riesgo de recurrencia por TEP sintomático, 0.2 (IC del 95%: 0.06-0.90), como se muestra en la tabla 24.

En ambas regresiones, como era de esperar, el tratamiento anticoagulante tuvo un papel fundamental, fue un FR de sangrado en el análisis multivariante de sangrado y fue un factor protector en el análisis multivariante de recurrencia.

Tabla 24: Análisis multivariante de sangrado grave y TEP sintomático.

	Sangrado grave		TEP sintomático	
	Odds ratio (IC 95%)	p- valor	Odds ratio (IC 95%)	p- valor
Enfermedades concomitantes				
CrCl < 30mL/min	3.6 (1.1-11.5)	0.029	-	-
Anemia	2.0 (1.0-2.5)	0.059	-	-
Leucocitos >11.000/mm ³	3.0 (1.5-5.9)	0.001	-	-
Características del cáncer				
Cáncer con metástasis	2.3 (1.1-4.8)	0.019	-	-
Cáncer colorrectal	-	-	0.2 (0.06-0.90)	0.035
Cáncer ovario	5.4 (1.7-17.1)	0.004	-	-
Cáncer renal	4.2 (1.2-14.4)	0.021	-	-
Tratamiento anticoagulante				
Con tratamiento	7.7 (4.0-14.3)	< 0.001	0.2 (0.1-0.5)	0.001

CrCl: aclaramiento de creatinina

IC: intervalo de confianza

p significativa: p<0.05

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es el mayor estudio sobre el TEP incidental asociado al cáncer realizado hasta el momento con pacientes de un mismo registro, con análisis de los resultados durante y tras suspender la anticoagulación, y con un seguimiento prolongado de los pacientes, mínimo de tres meses y hasta más de un año en una parte de ellos.

1. Población de estudio.

Se analizaron las características clínicas en una amplia población oncológica con cáncer activo y TEP incidental, que incluían el sexo y la edad; los FR conocidos de la ETEV; la comorbilidad asociada que incluía enfermedad crónica cardíaca y respiratoria, insuficiencia renal, sangrado reciente, anemia y alteración del recuento de plaquetas en sangre; y los datos de exploración clínica como son la FC, Fr y saturación de O₂.

Se analizaron todas estas variables en dos subgrupos de pacientes con TEP incidental y cáncer, según los pacientes oncológicos tuviesen metástasis o no tuviesen metástasis; todos estos resultados podrían aportar datos muy interesantes aún no siendo el objetivo primario de nuestro estudio.

Los pacientes con TEP incidental y cáncer activo con metástasis que representaban el 63% de la muestra, eran similares a los pacientes con TEP incidental y cáncer activo sin metástasis que representaban el 37% de la muestra, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ambas poblaciones, en la mayoría de las variables clínicas analizadas. Salvo que los pacientes con metástasis eran más jóvenes y tenían con más frecuencia anemia y trombocitosis en la analítica en el momento del diagnóstico del TEP incidental.

Los pacientes con TEP incidental y cáncer, tenían una edad media de 67 años y en su mayoría eran varones con un porcentaje que alcanzaba el 61% de los pacientes. Estos datos concuerdan con otros datos descritos en la literatura por Angelli et al (163) del paciente oncológico con trombosis, que determinó que el sexo masculino y la edad mayor de 65 años eran FR intrínsecos del paciente con cáncer para desarrollar un evento trombotico; y coinciden con los encontrados actualmente por Van der Hulle et al (226) en su reciente trabajo en el que los pacientes con TEP incidental y cáncer tenían una edad media de 65 años y eran varones en un 53% de los casos.

El FR más frecuente encontrado en nuestra población fue la presencia del propio cáncer, que aparecía sin identificar otro FR asociado hasta en el 70% de los casos, datos ampliamente descritos por otros autores, como Prandoni et al (122) en los pacientes con ETEV y cáncer.

Los siguientes FR encontrados por orden de frecuencia fueron la inmovilidad, el antecedente de una cirugía reciente, el antecedente de una trombosis previa y finalmente el tratamiento estrogénico. Cabe destacar, que en nuestra cohorte de

pacientes, el antecedente de una trombosis previa no fue el FR de mayor peso tras el propio cáncer, como se identificó en otros estudios previos realizados en pacientes con cáncer y ETEV como el de Falanga et al (227); nosotros encontramos, en cambio, la inmovilidad como segundo FR más frecuente en pacientes con TEP incidental y cáncer.

En el estudio de Van der Hulle et al (226), no se analizaron los FR de trombosis por lo que no podemos compararlos con nuestros hallazgos.

Respecto a los marcadores biológicos, sólo se analizaron los valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas en sangre en el momento del diagnóstico del TEP incidental. Se encontró anemia en el 59.5% de los casos, leucocitosis en el 18.5% de los casos y trombocitosis en el 5.6% de los casos. Los pacientes con metástasis tenían con mayor frecuencia anemia y trombocitosis, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin metástasis. El marcador biológico más frecuente de los registrados, fue la anemia de forma global y concretamente en los pacientes con metástasis fueron la anemia y la trombocitosis. Estos datos coinciden con los descritos en otros estudios de pacientes con cáncer y trombosis, como son los realizados por Ay et al (167), Young et al (168) y Trujillo et al (129); pero desafortunadamente no se analizaron en estudios previos de pacientes con TEP incidental y cáncer como ocurre con el estudio de Van der Hulle et al (226), por lo que no podemos compararlos en esta población.

2. Características de la localización del trombo en TC.

Desde un punto de vista radiológico, hasta el 55.2% del total de la muestra, presentaban una localización central del trombo arterial pulmonar en la TC frente a un 28.9% de los pacientes que tenían el trombo en localización periférica.

Nuestros datos coinciden con la información disponible y limitada en la actualidad, descrita en la escasa literatura de Font et al (228) (229) y Van Es et al (230); estos trabajos concluyen que la localización del trombo arterial pulmonar en la TC en la población de pacientes con TEP incidental es similar a la del TEP agudo sintomático, siendo la localización más frecuente la central. Por lo que nuestros datos, respaldarían esta información en una amplia cohorte de pacientes con TEP incidental y cáncer.

En cambio, nuestros datos difieren de los de Van der Hulle et al (226); estos autores encontraron una localización central del trombo en la TC solo en el 32%, segmentaria en el 33%, subsegmentaria 21% y no especificada en el 15%. En sus datos la localización segmentaria/subsegmentaria fue la más frecuente.

No se encontraron diferencias significativas en la localización periférica, en ambos grupos poblacionales de pacientes oncológicos con o sin metástasis. En cambio, sí se encontraron diferencias significativas en la localización central, siendo ésta más frecuente en el grupo de pacientes con cáncer y metástasis, aunque en el límite de significación estadística; no podemos comparar estos datos con otros estudios pues no se ha evaluado previamente.

Nuestro estudio aporta, no solo que la localización del trombo central es la más frecuente en la TC en los pacientes con TEP incidental y cáncer, sino que además esta localización es más frecuente en los pacientes con metástasis; dato que nos podría ayudar a tomar decisiones terapéuticas futuras en pacientes con TEP incidental si es evaluado con más detalle en estudios posteriores.

3. Características sobre la localización del tumor y la presencia de metástasis.

Nuestra muestra fue de 715 pacientes, de los que 451 (63%) pacientes tenían TEP incidental y cáncer metastásico y 264 (37%) tenían TEP incidental y cáncer sin metástasis. Esta diferencia en el número de pacientes en cada uno de los grupos de nuestra cohorte, según presentaban o no metástasis, se explicaría, por el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer, que es de cuatro a trece veces mayor en pacientes con metástasis respecto a pacientes sin metástasis como ya describió Chew et al (52).

Nuestros resultados, obtenidos del registro RIETE, reforzaron estos datos ya conocidos en la población oncológica con trombosis, y fueron similares en la población analizada con TEP incidental y cáncer.

Si comparamos nuestros datos con los de Van der Hulle et al (226), en su muestra disponían de 926 pacientes, de los que 54% tenían metástasis, 21% no tenían metástasis y hasta un 25% no disponían de datos de la extensión del cáncer. No pudieron analizar los datos clínicos en los diferentes grupos de pacientes según

presentasen o no metástasis, pues no fueron recogidos, pero la proporción de pacientes con metástasis fue similar a nuestros resultados y a los ya publicados previamente en pacientes con cáncer y trombosis.

En nuestro estudio, los tumores más frecuentes con TEP incidental fueron los de localización colorrectal, pulmón, mama y gástrico.

Según la literatura, varios autores (52) (39) (53) (54) han descrito que el tipo de cáncer influye en la incidencia de la ETEV, siendo el cáncer de páncreas y los tumores cerebrales los que más frecuentemente se trombosan.

No pudimos confirmar estos datos, pero seguramente esto podría ser explicado por la mayor incidencia que tienen los tumores con localizaciones colorrectales, pulmonares y mama en la población general. Según datos obtenidos del Observatorio Europeo del Cáncer (OMS) y publicados en 2012-13 (231) (232); los tumores con las localizaciones más frecuentes en ambos sexos por orden de incidencia son, la próstata con 27.853 casos totales y 96.8 casos nuevos/100000/año; la mama con 25.215 casos totales y 84.9 casos nuevos/100000/año; el cáncer colorrectal con 32.240 casos nuevos y 48.9 casos nuevos/100000/año; el cáncer de pulmón con 26.715 casos nuevos y 43.5 casos nuevos/100000/año; y el cáncer de vejiga con 13.789 casos nuevos y 20.7casos nuevos/100000/año.

Esto se reflejó en nuestra población de pacientes con cáncer y TEP incidental del registro RIETE, y puede explicar que dado que los tumores de páncreas y cerebrales tienen una incidencia menor, encontramos menos trombosis en estas localizaciones.

En los pacientes con TEP incidental y cáncer con metástasis, las localizaciones de tumores más frecuentes encontrados fueron los tumores de pulmón, colorrectal, mama y gástrico. En la población de cáncer sin metástasis se encontraron con más frecuencia el cáncer de colorrectal, pulmón, vejiga y gástrico.

Según la literatura, (52) (53) en la enfermedad oncológica metastásica, las incidencias más altas de ETEV aparecen en páncreas, estomago, riñón, vejiga, útero y pulmón. En este punto, nuestros resultados confirmarían los datos descritos en el caso de cáncer de pulmón y gástrico; en cambio, no en el caso de cáncer de vejiga y útero, que en nuestra serie encontramos una baja incidencia de TEP incidental.

En el estudio de Van der Hulle et al (226) sólo recogen datos de los tumores de las localizaciones de pulmón, colorrectal, otros gastrointestinales, mama, ginecológicos, hematológicos y otros. En su serie, los tumores más frecuentes fueron

colorrectal, otros gastrointestinales y los de pulmón, datos similares a nuestros resultados, sin embargo, no aportan más datos de cuántos de cada serie tenían metástasis o no.

Podría ser interesante comentar los resultados que encontramos de las diferentes incidencias de TEP incidental para una misma localización del tumor según el paciente presentó o no metástasis. Se ha descrito en la literatura científica, que hay tumores en los que la incidencia de la ETEV cambia según la enfermedad oncológica esté localizada o tenga metástasis. Wun et al (53), describió tumores como son el cáncer de vejiga, el melanoma y el cáncer de útero, con incidencias de trombosis bajas en la enfermedad oncológica localizada y altas en la metastásica.

En nuestro trabajo se confirmaron estos datos en el caso del melanoma, cáncer de pulmón y mama, con unas incidencias de TEP incidental menores en cáncer sin metástasis e incidencias mayores cuando tenían metástasis. En cambio, no se confirmaron, sino que ocurrió lo contrario en el caso del cáncer de vejiga, con una incidencia mayor de TEP incidental en cáncer sin metástasis.

Concluimos este apartado, resaltando que se pudieron registrar hasta 13 tipos de tumores diferentes según las localizaciones de los tumores y si tenían enfermedad localizada o metastásica; al analizar estos resultados se pudieron comparar con los resultados descritos en pacientes con cáncer y ETEV pero no con la población con cáncer y TEP incidental por la falta de estudios al respecto.

Por tanto, todos los datos descritos y encontrados en nuestro estudio de TEP incidental y cáncer son nuevas aportaciones al conocimiento del TEP incidental en el paciente oncológico, no analizados hasta la actualidad en estudios científicos previos, por lo que son datos que podrían ayudar en un futuro al mejor conocimiento de esta entidad trombótica frecuente y en ascenso en el paciente con cáncer.

4. Tratamiento antineoplásico.

Los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia en un 47% de los casos, con radioterapia en un 9.15 % de los casos y hormonoterapia en un 5.85% de los casos.

Respecto a la radioterapia se cree que puede influir en el desarrollo de trombosis en pacientes con cáncer, pero no hay estudios que respalden esta

consideración; nos parece interesante resaltar que hasta un 9.15 % de los pacientes oncológicos de nuestra serie llevaron tratamiento con radioterapia como único tratamiento antineoplásico en el momento del diagnóstico del TEP incidental.

Sin poder aportar más datos al respecto, ni poder decir cómo ni cuánto influyó la radioterapia en nuestra población con TEP incidental, o si fueron otros FR o el propio cáncer los desencadenantes, consideramos un dato a tener en cuenta para ser analizado con más detalle en estudios posteriores.

Es conocido por datos publicados (174) (175) (176) (177), que el tratamiento hormonal se relaciona con un aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer.

El tratamiento hormonal, estaba presente en un 5.85% de los pacientes oncológicos con TEP incidental. Es llamativo que sólo un pequeño porcentaje de pacientes lo llevaran teniendo en cuenta que estos fármacos se utilizan como tratamiento en los tumores de mama, próstata y endometrio, que en nuestra serie fueron 185 casos (25.9%); 147 casos de cáncer de mama, 23 de próstata y 15 cánceres de útero; según estos datos sólo llevaban tratamiento hormonal el 10.8% de los pacientes con TEP incidental con estos tumores.

En nuestro estudio, los pacientes con metástasis recibieron con mayor frecuencia tratamiento con quimioterapia respecto a los pacientes sin metástasis y con una diferencia estadísticamente significativa.

El tratamiento con quimioterapia puede aumentar la incidencia de la trombosis en pacientes con cáncer hasta 2.2 veces respecto a pacientes sin quimioterapia (38), y además es un FR independiente de trombosis en pacientes con cáncer pudiendo aumentar hasta un 20% el riesgo de trombosis (172) (173).

Con todo esto, en nuestra serie de TEP incidental y cáncer se confirmarían los datos publicados hasta la actualidad en pacientes con cáncer y ETEV. De nuevo estos datos no son recogidos en estudios previos de TEP incidental y cáncer; y no están registrados en el estudio de Van der Hulle et al (226), por lo que son datos nuevos que aportamos a la literatura y al mejor conocimiento del comportamiento del TEP incidental en el paciente con cáncer y consideramos que deberían evaluarse con más detalle en estudios futuros.

5. Tratamiento anticoagulante.

El tratamiento anticoagulante inicial que recibieron todos los pacientes con TEP incidental y cáncer, fue HBPM hasta el 98% de los casos. Las dosis medias utilizadas de HBPM también fueron similares en todos los pacientes con unas dosis medias de 164 UI/Kg/día. Del mismo modo, el 86 % de los pacientes recibieron tratamiento con HBPM a largo plazo, con unas dosis medias de HBPM de 147 UI/Kg/día.

El uso de AVK sólo se utilizó en el 8.8% de nuestros pacientes como tratamiento anticoagulante a largo plazo, y con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer sin metástasis. Sólo el 1.1% de los pacientes recibieron otros tratamientos anticoagulantes a largo plazo.

En el estudio de Hull et al (226), no se registraron las dosis de HBPM utilizadas ni la calidad de anticoagulación con AVK. En su cohorte el 79% de los pacientes fueron tratados con HBPM a largo plazo y el 11% de los pacientes con AVK; la mitad de los pacientes tratados con HBPM tenían metástasis y la mitad de los pacientes tratados con AVK también tenían metástasis.

Actualmente la evidencia del tratamiento del TEP incidental es limitada, se han realizado tan solo dos estudios retrospectivos en pacientes con cáncer y TEP incidental, ambos se han realizado en dos poblaciones oncológicas diferentes, uno con pacientes con cáncer de pulmón (218) y el otro con pacientes con cáncer de páncreas (233) respectivamente. En ambos estudios realizados por Sun et al (218) y Menapace et al (233), concluyeron que aquellos pacientes con TEP incidental sin tratamiento fallecieron antes que los pacientes con TEP incidental que recibieron tratamiento anticoagulante.

Las directrices actuales sobre el tratamiento antitrombótico de la ACCP (145) (146) y ASCO (206), debido a la falta de evidencia científica, recomiendan que el tratamiento de pacientes con TEP incidental debe ser similar al de los pacientes con TEP sintomático.

Concretamente se recomienda un tratamiento anticoagulante idéntico para TEP incidental y TEP sintomático en pacientes con cáncer y trombosis, de este manera todos los pacientes con TEP y cáncer son tratados de igual modo, según las recomendaciones de la ACCP (145) (146) con un nivel de evidencia 2b, independientemente de la localización, biología y extensión del cáncer y también

independientemente de la localización del TEP o si éste es TEP sintomático o TEP incidental.

Podríamos decir que en la vida real, según nuestros datos obtenidos en este estudio del registro RIETE y con una amplia cohorte de pacientes con TEP incidental y cáncer siendo la mayor analizada hasta la actualidad, los pacientes fueron tratados con anticoagulación, según como recomiendan los expertos, con HBPM mayoritariamente tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento a largo plazo.

Las dosis utilizadas de HBPM, que en nuestro estudio sí se registraron, fueron similares a las utilizadas en los cinco ensayos clínicos realizados al respecto (209) (210), (211) (212) (138) en los que se demostró el beneficio de utilizar en el paciente oncológico con un evento trombotico venoso HBPM frente a AVK.

5.1. Duración del tratamiento anticoagulante.

Se trató al 18% de los pacientes con anticoagulación durante menos de 3 meses; al 37% de los pacientes con anticoagulación entre 3 y 6 meses; y al 43% de los pacientes durante más de 6 meses.

No encontramos diferencias significativas en ambos subgrupos de pacientes oncológicos, en cuanto al tratamiento utilizado entre 3-6 meses; en cambio sí que encontramos diferencias significativas en el tratamiento corto con sólo 3 meses o en el tratamiento prolongado durante más de 6 meses, estas dos modalidades fueron usadas más frecuentemente en el grupo de pacientes con cáncer metastásico y sin metástasis respectivamente.

Las directrices actuales sobre el tratamiento antitrombótico de la ACCP (145) (146) y de la ASCO (206), recomiendan un mínimo de tres a seis meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes con cáncer y trombosis entre las que se incluye el TEP incidental y recomiendan mantenerlo de forma indefinida en caso de cáncer activo o persistencia de los FR.

Se observó, según los resultados mostrados, que no hay consenso en el manejo anticoagulante del TEP incidental y aunque la mayoría de los pacientes fueron tratados durante más de 6 meses, encontramos un porcentaje importante de pacientes que no lo fueron. Llama la atención la falta de uniformidad en el manejo terapéutico de los

pacientes con TEP incidental, probablemente debido a la escasez de evidencia científica al respecto.

Hasta un 22% de los pacientes fueron tratados menos de 3 meses y tenían cáncer metastásico y hasta un 51% de los pacientes fueron tratados más de 6 meses y tenían cáncer localizado; todo ello reafirma la falta de estudios para dar validez a la duración y el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y TEP incidental.

Estos datos analizados en nuestro estudio tampoco pueden contrastarse con el estudio de Van der Hulle et al (226) ni otros estudios de TEP incidental y cáncer pues no fueron analizados con tal detalle.

6. Resultados durante el seguimiento en pacientes con cáncer y TEP incidental en tratamiento anticoagulante.

6.1. Sangrado durante el tratamiento anticoagulante.

Encontramos 45 casos de hemorragias graves, 36 ocurrieron en pacientes con metástasis y 9 en pacientes sin metástasis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Hubo 32 casos de hemorragias no graves clínicamente relevantes, 21 ocurrieron en pacientes con metástasis y 11 en pacientes sin metástasis, en este caso sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Observamos que el riesgo de sangrado fue más de 2 veces mayor en los pacientes con cáncer y metástasis que en aquellos con cáncer sin metástasis.

Los pacientes con cáncer y trombosis tienen mayor riesgo de sangrado que los pacientes con trombosis sin cáncer como es sabido; ya Monreal et al (79), Pandroni et al (135) y Trujillo et al (111) en sus cohortes, observaron un riesgo mayor de sangrado en pacientes oncológicos con trombosis respecto a los pacientes sin cáncer. Del mismo modo, observaron que el riesgo de sangrado fue mayor si los pacientes con cáncer presentaban metástasis que si el tumor era localizado.

Nuestros datos apoyan los resultados de estos estudios previos realizados en pacientes con cáncer y trombosis, en los que el sangrado fue mayor en la población oncológica con metástasis respecto a los pacientes con cáncer localizado, aún tratándose nuestra serie de pacientes con TEP incidental.

En cambio, en el estudio de Van der Hulle et al (226), con población analizada similar a la nuestra, TEP incidental y cáncer, no encontraron diferencias en las complicaciones de sangrado en los pacientes con o sin metástasis.

6.1.1. Análisis multivariante del riesgo de sangrado.

En el análisis multivariante se encontraron unas variables predictoras de sangrado que podrían permitir identificar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia grave, que fueron: insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina < 30mL/min, leucocitosis mayor de 11.000/mm³, anemia (hemoglobina < 13gr/dl en los varones, < 12gr/dl) en mujeres, presencia de metástasis, tumores de ovario y el cáncer renal.

En nuestro estudio, al igual que ya observaron Monreal et al (79), Pandroni et al (135) y Trujillo et al (111), en sus análisis multivariantes realizados respectivamente, en poblaciones con pacientes con cáncer y trombosis la presencia de metástasis y la insuficiencia renal fueron factores predictores independientes de sangrado.

Por otra parte, la presencia de anemia no fue un factor predictor de sangrado al igual que los resultados encontrados por Trujillo et al (111), donde la anemia parecía tener también poca influencia en el sangrado de sus enfermos.

En nuestra población de pacientes oncológicos con TEP incidental en tratamiento anticoagulante, ni el peso ni la inmovilidad previa fueron factores predictores de sangrado como sí ocurrió en las cohortes de Monreal et al (79) y en las de Trujillo et al (111); así mismo tampoco encontramos que el antecedente de sangrado reciente, fuera un predictor de riesgo de sangrado, en nuestra población a diferencia de los resultados encontrados en la cohorte de Trujillo et al (111) donde la presencia de un antecedente de sangrado reciente sí fue un factor predictor independiente de sangrado.

Identificamos a los tumores de ovario y renales, como predictores de riesgo de sangrado. En pocos estudios se ha analizado esta variable, cabe destacar que en el estudio realizado por Trujillo et al (111) que sí analizó estos resultados, no encontró ninguna influencia en el sangrado según la localización ni tipo de tumor.

En el estudio de Van der Hulle et al (226), no pudieron identificar variables predictoras de sangrado, encontraron unas incidencias de sangrado que oscilaron del 2.3 al 11%. Observaron en su cohorte, que los tumores de pulmón y colorrectal, eran

los que presentaban menos sangrados con unas incidencias del 2.7 y 3.1% respectivamente; no encontraron diferencias en el resto de tumores de su registro y sus incidencias de sangraron variaron entre el 6.3 y el 11%.

Es interesante destacar todos los resultados del multivariante, porque se identificaron los tumores de ovario y renales, como predictores de riesgo de sangrado en nuestra serie, dato que podría explicarse por el tipo de tumor. El sangrado tumoral depende de muchos factores, unos hematológicos y otros no, como son los tratamientos recibidos, la localización tumoral (con sus complicaciones hemorrágicas secundarias a la invasión de tejidos vecinos) y el propio tumor primario. Se ha diseñado un índice de riesgo de sangrado tumoral que analiza los tipos más frecuentes de neoplasia entre otros factores, y la conclusión es que los tumores con mayor riesgo de sangrado son, los ginecológicos, genitourinario, linfomas, melanoma, mama y los de primario desconocido, por orden de mayor a menor frecuencia (233) (234).

Podría ser la explicación a nuestros resultados, pues tanto los tumores de ovario como lo renales pertenecen a los dos grupos de tumores que con más frecuencia sangran por circunstancias incluso ajenas a la propia anticoagulación; es un resultado importante a valorar en futuros estudios del paciente con trombosis y cáncer y concretamente en pacientes con TEP incidental y cáncer y probablemente a tener en cuenta en el momento de iniciar y/o prolongar el tratamiento anticoagulante.

6.1.2. Localización el sangrado.

Las principales localizaciones de sangrado fueron la gastrointestinal con 15 sangrados graves y 6 no graves; la urinaria con 7 sangrados graves y 9 no graves, la cerebral con 8 sangrados graves, la retroperitoneal con 3 sangrados graves y los hematomas con 6 sangrados no graves.

Nuestros datos son similares a los ya descritos en estudio previos realizados en la población oncológica con ETEV, tanto por Monreal (79), Trujillo (111), como por Farge et al (106), todos realizados con datos del registro RIETE; en los que observaron como principales localizaciones del sangrado la gastrointestinal, la urinaria y la cerebral.

Creemos necesario destacar que en nuestra serie, dentro de las complicaciones por sangrados graves, la localización cerebral ocupó el segundo lugar con 8 sangrados graves. Es interesante destacar la importancia de esta localización de sangrado grave

que si no provoca la muerte del paciente, provoca una secuelas importantes con una comorbilidad que probablemente desencadene en una limitación terapéutica en los pacientes oncológicos; dato relevante sobretodo cuando ocurre en pacientes con cáncer sin metástasis potencialmente curables.

En el estudio de Van der Hulle et al (226), tampoco se analizó la localización del sangrado grave, por lo que tampoco podemos comparar los resultados con los de este estudio con la población más similar al nuestro.

6.2. Recurrencia durante la anticoagulación.

Encontramos 14 recurrencias como TEP sintomático y 6 recurrencias como TVP sintomática. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes oncológicos tuviesen o no metástasis, por lo que en nuestra serie las recurrencias fueron similares en los pacientes con cáncer tuviesen o no metástasis durante el tratamiento anticoagulante.

Nuestros datos coinciden con los descritos previamente en la literatura; Prandoni et al (135), (46) Monreal et al (79) y Trujillo et al (111), observaron en sus estudios que los pacientes con ETEV y cáncer tenían mayor riesgo de recurrencias que los pacientes sin cáncer, no encontrando tampoco diferencias significativas con o sin la presencia de metástasis en los pacientes oncológicos de sus cohortes.

Observamos el doble de recurrencias en forma de TEP sintomático que en forma de TVP; 14 TEP sintomáticos frente a 6 TVP sintomáticas. Teniendo en cuenta que la presentación inicial de la ETEV en esta población fue como TEP aunque fuese incidental; y conociendo por estudios previos realizados tanto por Monreal et al (79) como por Trujillo et al (111), que el antecedente de TEP sintomático fue un predictor de recurrencia de TEP sintomático. Sería atrevido decir que la recurrencia de la TEP incidental es más frecuente en forma de TEP sintomático que en forma de TVP sintomática, pues nuestro estudio es un estudio observacional con las limitaciones que ello supone, pero creemos necesario resaltar estos datos para poder validarlos en estudios posteriores en este grupo de población.

6.2.1. Análisis multivariante riesgo de recurrencia.

No se identificaron predictores de alto riesgo de recurrencias en el análisis multivariante; pero cabe destacar que la localización del cáncer colorrectal fue un marcador de menor riesgo de recurrencia como TEP sintomático.

Si revisamos, la regla de recurrencia de Ottawa, descrita por Louzada et al (136) en pacientes con cáncer, y validada posteriormente por den Exter et al (137); se identificaban a unos pacientes con riesgo de recurrencia según presentasen unos FR que incluían, ser mujer, tener cáncer de mama o pulmón, tener metástasis o ETEV previa. En nuestro estudio no hemos podido identificar con los datos disponibles y analizados hasta la actualidad, una población de riesgo de recurrencia, tan sólo hemos encontrado que la presencia de la localización del tumor colorrectal fue marcador de menor riesgo de recurrencia como TEP sintomático.

Creemos que sería interesante para futuros trabajos en esta población de pacientes con TEP incidental y cáncer, donde las recomendaciones terapéuticas son inciertas y basadas en pequeños estudios, buscar predictores de recurrencias.

6.3. Mortalidad.

Todas las causas de mortalidad en nuestra población son similares en ambos grupos poblacionales de pacientes con cáncer independientemente de si presentaban o no metástasis, salvo cuando la causa de mortalidad fue la propia enfermedad oncológica o el sangrado, dos causas más frecuentes en los pacientes con cáncer y metástasis con una diferencia estadísticamente significativa.

Sørensen et al (62), Monreal et al (79), Trujillo et al (111) y Khorana et al (77), en sus estudios ya concluyeron que los pacientes con cáncer y trombosis tiene más riesgo de mortalidad. Trujillo et al (111) y Khorana et al (77), refieren que aunque la mortalidad es más frecuente en pacientes con metástasis; el aumento de la mortalidad que puede provocar la presencia de una ETEV en los pacientes con cáncer localizado es importante, pues estos son los pacientes con mayor expectativa de vida. Nosotros pudimos ver que cualquier causa de mortalidad en estos pacientes con TEP incidental y cáncer, salvo el sangrado y el propio cáncer, fue similar en ambos grupos, por lo que reforzamos la importancia de la mortalidad en los pacientes sin metástasis.

Por ello, es importante analizar los resultados de mortalidad en los estudios de pacientes con cáncer y ETEV e intentar identificar sus causas, ver cómo las

complicaciones de recurrencias o sangrado influyen en estos resultados, poder reconocer a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad y cuáles son sus motivos; en este trabajo nosotros lo hemos analizado en una larga serie de pacientes con TEP incidental y cáncer.

En el estudio de Van der Hulle et al (226), se examinaron los resultados de la mortalidad pero no se analizaron sus causas ni se detallaron cómo las complicaciones de recurrencia y sangrado influyeron en estos resultados; sólo analizaron la mortalidad de estos pacientes a los 6 meses sin especificar el motivo que las provocó; tampoco se definen si estas recurrencias en forma de TEP o el sangrado son causa de muerte en su población. En cambio, esto es uno de los puntos más fuertes de nuestro estudio en el que sí pudimos explorar como influyeron las complicaciones en el resultado de mortalidad de nuestra cohorte de pacientes con TEP incidental y cáncer.

La principal causa de mortalidad, en nuestra cohorte de pacientes, fue la propia enfermedad oncológica. Ocupando el segundo lugar el sangrado y el octavo lugar el TEP sintomático como causa de muerte durante la anticoagulación. Encontramos, 36 muertes en pacientes con enfermedad localizada, de los que 24 murieron por su cáncer y 1 por sangrado. Encontramos 161 muertes en pacientes con metástasis de los que 120 murieron por su enfermedad, 11 por sangrado y 3 por un TEP fatal.

En este punto, creemos interesante destacar el estudio de Farge et al (106), porque aunque nuestros datos no son comparables a los de su estudio, por el distinto tipo de muestra incluida, la población analizada por ellos también pertenecía al registro RIETE. En su estudio, la población fueron pacientes con cáncer y ETEV (incluyeron pacientes con TEP sintomático y TVP) y observaron que la tasa global de recurrencias trombóticas durante la anticoagulación fue similar a la tasa de sangrado mayor; en este aspecto los resultados no coinciden con los nuestros realizados en TEP incidental. Pero fue muy llamativo el resultado respecto a la mortalidad pues ya observaron que estos pacientes oncológicos con ETEV en tratamiento anticoagulante morían más de sangrado que por TEP recurrente.

6.4. Tasa de complicaciones durante el tratamiento anticoagulante.

La tasa de hemorragia grave durante el curso del tratamiento anticoagulante fue 3 veces mayor que la tasa de TEP sintomático. Encontramos 45 casos de hemorragias graves frente a 14 recurrencias como TEP sintomático, respectivamente.

La tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante, fue 5 veces más alta que la tasa de TVP sintomática. Encontramos 32 hemorragias no graves frente a 6 recurrencias como TVP, respectivamente.

La tasa de hemorragia fatal fue 4 veces mayor que la tasa de TEP fatal. Encontramos 12 muertes por TEP fatal frente a 3 muertes por sangrado fatal, respectivamente.

Nuestros datos no son concordantes con los resultados obtenidos en el reciente estudio realizado por Van der Hulle et al (226); en sus resultados observaron que las tasas de ETEV recurrente y las tasas de hemorragia grave fueron similares; al analizar los datos a los 6 meses encontraron 5.8% trombosis recurrentes, en las que incluían TVP y TEP recurrente (12% en pacientes no fueron tratados); 4.7% hemorragias graves y 37% de mortalidad.

Esta notable diferencia con nuestros datos se podría explicar quizá por las diferencias en las características clínicas de los pacientes, por la calidad de la anticoagulación que recibieron o por la duración del tratamiento anticoagulante recibido pero toda esta información no pudo ser recogida en el estudio de Van der Hulle et al (226), debido al tipo de estudio, por lo que no se pudieron analizar estos resultados.

7. Resultados durante el seguimiento en pacientes con cáncer y TEP incidental en tratamiento anticoagulante.

No hay datos en la literatura de seguimiento de pacientes oncológicos con TEP incidental tras suspender el tratamiento anticoagulante por lo que creemos que nuestros datos son de gran interés aún habiendo perdido el tamaño muestral inicial y no pudiéndolos comparar con otros estudios realizados.

No encontramos diferencias significativas en el sangrado en ambos grupos de pacientes con cáncer con o sin metástasis. Tampoco hubo diferencias en la localización del sangrado en ambos grupos; tras suspender el tratamiento anticoagulante, la localización más frecuente fue la gastrointestinal.

Encontramos 5 casos de sangrado grave y 4 casos de sangrado no grave clínicamente relevante y 1 sólo caso de sangrado fatal.

Sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia en forma de TEP sintomático en ambos grupos de pacientes con cáncer, siendo más frecuente en los pacientes con metástasis.

Encontramos 14 casos de TEP sintomático y 12 de TVP sintomática; de los que ocurrieron en pacientes con metástasis 12 casos de TEP y 9 casos de TVP.

Este es otro punto fuerte de nuestro estudio, respecto al reciente publicado por Van der Hulle et al (226); el seguimiento, el análisis de los resultados y sus consecuencias clínicas, no sólo durante sino también tras suspender el tratamiento anticoagulante en los pacientes con TEP incidental y cáncer.

Los pacientes murieron por progresión de la enfermedad como primera causa de muerte tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Fallecieron por su cáncer 53 casos de los 68 que ocurrieron en los pacientes con metástasis; y 9 casos de los 16 que ocurrieron en los pacientes sin metástasis. Solo encontramos 1 muerte por TEP fatal en un paciente con metástasis y 1 muerte por sangrado fatal en el grupo de pacientes sin metástasis.

7.1. Tasa de complicaciones durante el tratamiento anticoagulante.

La tasa de hemorragias graves fue 3 veces menor que la tasa de TEP sintomático. Hubo 5 casos de sangrados graves y 14 casos de TEP sintomáticos.

La tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante, también fue 3 veces menor que la tasa de TVP sintomática. Hubo 4 casos de sangrado no grave y 12 casos de TVP sintomática.

La tasa de hemorragia mortal fue similar a la tasa de TEP fatal. Hubo 1 muerte por cada uno de los motivos.

El riesgo de TEP sintomático fue 5 veces mayor en los pacientes con metástasis que en los pacientes con cáncer sin metástasis.

Tras suspender el tratamiento anticoagulante, nuestros pacientes sangraban menos, pero presentaban más recurrencias; las recurrencias fueron mayores en pacientes con metástasis con diferencia estadísticamente significativa. Al analizar la repercusión clínica de estos resultados en la mortalidad, se observó que la recurrencia como TEP sintomático no influyó en la mortalidad de los pacientes.

8. Limitaciones del estudio.

En este trabajo la selección parcial es evitada por la inclusión consecutiva de pacientes con TEP incidental confirmada y cáncer, pero no obstante presenta unas limitaciones potenciales:

1ª.- El RIETE es un registro observacional (y no un ensayo controlado aleatorizado) por lo que nuestros resultados solo pueden ser generadores de hipótesis. Puede ser que sean una base útil para futuros ensayos clínicos controlados que comparen diferentes estrategias terapéuticas, pero deben ser extremadamente prudentes en lo que sugiere a realizar cambios en las estrategias de tratamiento actuales porque solo son datos del registro.

2ª.- Los pacientes no fueron tratados con un régimen anticoagulante estandarizado; el tratamiento varió con la práctica local, y probablemente fue influenciado por la valoración del riesgo hemorrágico que los médicos responsables realizaron en sus pacientes respectivos.

3ª.- Para cumplir con la definición de TEP fatal fue obligatorio en el RIETE que los pacientes debían presentar un primer evento confirmado objetivamente de TEP seguido de muerte dentro de los primeros 10 días. Por lo tanto, todas las muertes súbitas sin explicación que generalmente son consideradas como "probable" TEP fatal en muchos ensayos aleatorizados no se consideraron en este estudio, y nuestro estudio podría haber subestimado algunos pacientes que podrían haber muerto de TEP, sobre todo después del alta hospitalaria. Sin embargo, una muerte repentina también podría ser debido a una hemorragia cerebral que no suele considerarse.

4ª.- Los pacientes en la base de datos RIETE fueron seleccionados en varios países diferentes. La variabilidad de prácticas en diferentes países podría afectar a los resultados del estudio. Por ejemplo, la dosificación y el calendario de tratamiento farmacológico podría variar de acuerdo con el patrón de la práctica del país de cada individuo, que subyace en proceso de la enfermedad, y / o la presencia o ausencia de una enfermedad maligna diagnosticada. Además, una variedad de profesionales introdujo los datos en el registro, que podría prestarse a una posible falta de precisión en la que se informa de los datos.

A pesar de todas estas limitaciones, el registro RIETE, a diferencia con las condiciones rigurosas controladas de los estudios randomizados, aporta datos relativos del tratamiento y evolución de la ETEV en situaciones del mundo real en una población no seleccionada, todo ello es muy importante pues refleja la práctica clínica rutinaria y no monitorizada en un amplio número de pacientes con ETEV, permitiendo, la identificación de estrategias terapéuticas y factores individuales que marquen un pronóstico en esta enfermedad.

9. Fortalezas del estudio.

La principal fortaleza de nuestro trabajo reside en que es el estudio prospectivo con mayor tamaño muestral realizado hasta la actualidad en pacientes con TEP incidental y cáncer de un mismo registro de ETEV, el registro RIETE. Con unos criterios diagnósticos estrictos e idénticos de TEP incidental, de las variables registradas y de las complicaciones encontradas.

Es el único trabajo en pacientes con TEP incidental y cáncer en el que se han analizado los resultados durante el tratamiento anticoagulante y tras suspender el tratamiento anticoagulante, con un importante número de pacientes en cada grupo (715 pacientes durante el tratamiento anticoagulante y 229 pacientes tras suspender el tratamiento anticoagulante).

Es el único estudio en el que se han analizado las características y resultados, en dos poblaciones oncológicas con TEP incidental y cáncer, dependiendo si el cáncer era o no metastásico. Este hecho aporta una información más enriquecedora a la ya conocida en la literatura sobre los pacientes con cáncer y ETEV; y más información a la escasa conocida en la literatura científica hasta el momento, respecto a los pacientes con cáncer y TEP incidental, en una población con un tamaño muestral amplio.

Abarca, el análisis de las recidivas trombóticas tanto en forma de TEP sintomáticos como en forma de TVP sintomática; el análisis de las complicaciones hemorrágicas que incluyen las hemorragias graves y no graves clínicamente relevantes así como sus principales localizaciones; y el análisis de la mortalidad con las principales causas de mortalidad en esta población, ponderando como repercute la TEP sintomático y las hemorragias graves en la mortalidad.

10. Reflexión final.

La población oncológica está constituida por un grupo especial de pacientes, con gran variabilidad no solo interindividual sino también intraindividual a lo largo de su proceso oncológico, cambiantes en la evolución de la propia enfermedad oncológica. La aparición de una trombosis conlleva una serie de circunstancias que contribuyen al mayor o menor desarrollo de complicaciones; la heterogeneidad clínica y su variabilidad temporal hace necesario estudios que analicen esta enfermedad en los pacientes con cáncer.

Los pacientes con cáncer y ETEV presentan un aumento en la incidencia de complicaciones como recurrencias, sangrados y mortalidad en comparación con los pacientes que no tienen cáncer, tanto durante como tras suspender el tratamiento anticoagulante.

Todos los FR específicos de la ETEV en el paciente oncológico, tanto los del paciente como los del tumor, influyen en la respuesta al tratamiento anticoagulante, en la evolución y la presentación de las complicaciones.

En cambio, los conocimientos sobre cómo influyen el tipo de tumor, su localización y la extensión del cáncer en la ETEV recurrente y en el sangrado son escasos y poco conocidos. Tampoco se conoce con certeza si los FR de un primer episodio de ETEV influyen en el desarrollo de trombosis recurrente y de qué modo.

El TEP incidental, que representa más de la mitad de las trombosis pulmonares en el paciente con cáncer, así como otras trombosis incidentales, están diagnosticándose con mayor frecuencia en la actualidad con un crecimiento exponencial, debido a múltiples factores que conllevan los avances tecnológicos en el diagnóstico y manejo terapéutico de los pacientes oncológicos.

En cambio, los conocimientos vigentes del TEP incidental en pacientes con cáncer, son escasos hasta la actualidad, y se deben al análisis de unos limitados estudios al respecto, con un tamaño muestral pequeño.

Recientemente con los datos de Van der Hulle et al (226) y ahora con los nuestros vamos conociendo un poco más el comportamiento del TEP incidental en los pacientes con cáncer aunque todavía queda mucho camino que recorrer.

En nuestra larga serie, los pacientes con cáncer y TEP incidental tienen un alto riesgo de TEP recurrente si no se reciben tratamiento anticoagulante, pero también

tienen un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento anticoagulante. Aunque sólo podemos afirmar que la relación riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y TEP incidental es incierta, esta hipótesis, sin embargo, debería ser evaluada en ensayos clínicos prospectivos.

Por lo tanto, a pesar de que nuestros hallazgos deben ser interpretados con precaución debido al diseño y tipo de estudio observacional, sugieren que la mayoría de los pacientes con cáncer con TEP incidental podrían seguramente beneficiarse de la terapia anticoagulante, apoyando así las recomendaciones de las guías actuales para iniciar el tratamiento anticoagulante con HBPM, pero no coinciden probablemente respecto a utilizar el mismo enfoque terapéutico que en aquellos pacientes con TEP sintomática. Actualmente la necesidad de tratamiento anticoagulante en el TEP incidental es generalmente aceptada por todos los profesionales, pero la falta de estudios en este tema y a la vista de los resultados obtenidos en este estudio, se reafirma que se carece de una evidencia científica para consensuar el tratamiento del TEP incidental en pacientes con cáncer del mismo modo que en el TEP sintomático.

11. Expectativas de futuro.

Sería interesante para mejorar el tratamiento anticoagulante en los pacientes con TEP incidental y cáncer poder identificar a pacientes que puedan beneficiarse de terapias mas individualizadas en función del riesgo de sangrado y recurrencia; por lo que se debería intensificar la búsqueda de factores predictivos de sangrado y recurrencia en los pacientes con TEP incidental y cáncer activo.

Nuestro propósito de futuro sería:

1. Búsqueda de factores predictivos de recurrencia que permitieran identificar a pacientes de riesgo, en la población de TEP incidental y cáncer.
2. Intensificar la búsqueda de factores predictivos de sangrado que permitieran identificar a pacientes de riesgo, en la población de TEP incidental y cáncer.



CONCLUSIONES

- 1. En los pacientes con cáncer y tromboembolismo pulmonar incidental durante el tratamiento anticoagulante,** la tasa de hemorragia grave fue tres veces mayor que la tasa del tromboembolismo pulmonar sintomático; la tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante fue cinco veces más alta que la tasa de trombosis venosa profunda sintomática; y la tasa de hemorragia fatal fue cuatro veces mayor que la tasa de tromboembolismo pulmonar fatal.
- 2. En los pacientes con cáncer y tromboembolismo pulmonar incidental durante el tratamiento anticoagulante,** el riesgo de sangrado grave fue dos veces mayor en los pacientes con metástasis que en aquellos que no tenían metástasis.
- 3. En los pacientes con cáncer y tromboembolismo pulmonar incidental tras suspender el tratamiento anticoagulante,** la tasa de hemorragias graves fue tres veces menor que la tasa del tromboembolismo pulmonar sintomática; la tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante fue tres veces menor que la tasa de trombosis venosa profunda sintomática; y la tasa de hemorragia mortal fue similar a la tasa de tromboembolismo pulmonar fatal.
- 4. En los pacientes con cáncer y tromboembolismo pulmonar incidental tras suspender el tratamiento anticoagulante,** el riesgo de recurrencia de tromboembolismo pulmonar sintomático en pacientes con antecedentes de tromboembolismo pulmonar incidental tratado correctamente fue cinco veces mayor en los pacientes con metástasis que en los pacientes con cáncer sin metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1762-4.
2. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):209-12.
3. Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. *JAMA.* 1974;228(2):195-6.
4. Owen CA. Historical account of tests of hemostasis. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(4 Suppl 1):S3-8.
5. Trousseau A. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris.* Baillière; 1865. 752 p.
6. Bouillaud S, Bouillaud J. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med.* 1823;1:188–204.
7. Illtyd James T, Matheson NM. Thrombophlebitis in cancer. *Practitioner.* 1935;134:683–684.
8. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer.* 1938;34(4):566–585.
9. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL ., Dexter L L, Dalen JE. Occult Cancer in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med.* 1982;96(5):556-60.
10. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9159):1167-73.
11. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish

- Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). Arch Bronconeumol. diciembre de 2013;49(12):534-47.
12. Bach AG, Meyer HJ, Taute B-M, Surov A. The frequency of incidental pulmonary embolism in different CT examinations. Br J Radiol. 2016;89(1058):20150737.
 13. Khorana AA, O'Connell C, Agnelli G, Liebman HA, Lee AYY, Subcommittee on Hemostasis and Malignancy of the SSC of the ISTH. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. J Thromb Haemost JTH. 2012;10(12):2602-4.
 14. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001;85(6):958-65.
 15. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Una visión moderna de la hemostasia. Coagulación 2009. 53:19-23.
 16. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938-49.
 17. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. QJM Mon J Assoc Physicians. 2006;99(9):581-93.
 18. Szotowski B, Antoniak S, Poller W, Schultheiss H-P, Rauch U. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. Circ Res. 2005;96(12):1233-9.
 19. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303(5663):1532-5.
 20. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. J Thromb Haemost JTH. 2005;3(8):1590-6.
 21. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost JTH. 2013;11(2):223-33.
 22. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. Thromb Res. 2013;131 Suppl 1:S59-62.

23. Páramo JA, Lecumberri R. [Venous thromboembolism: an urgent call for action]. *Med Clínica*. 17 de octubre de 2009;133(14):547-51.
24. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
25. Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clínica*. 2008;131:2-9.
26. Arcelus JI, Caprini JA, Monreal M, Suárez C, González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):916-22.
27. Monreal M, Suárez C, González-Fajardo JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al; and the RIETE investigators. Management and outcome of patients with acute venous thromboembolism: a prospective register including over 6,000 consecutive patients. *Vasomed*. 2004;16:10-6.
28. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2005;127(5):1631-6.
29. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
30. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
31. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8.

32. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
33. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med*. 2004;116(7):435-42.
34. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46.
35. Yhim H-Y, Jang M-J, Bang S-M, Kim KH, Kim Y-K, Nam S-H, et al. Incidence of venous thromboembolism following major surgery in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(7):1035-43.
36. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
37. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. *Arch Intern Med*. 1988;148(1):173-6.
38. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. *Histopathology*. 2005;47(6):551-9.
39. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FHF, Gutierrez PS, Mansur AJ. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. *Heart Br Card Soc*. 2007;93(11):1414-9.

40. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271(3):223-5.
41. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123(5):426-31.
42. Hughes MJ, Stein PD, Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: systematic review. *Thromb Res*. 2014;134(6):1182-5.
43. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(3):529-35.
44. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22.
45. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6(6):401-10.
46. Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. Clinical implications of strong association. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(1-2):111-5.
47. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9.
48. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-8.
49. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S41-50.

50. Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost JTH*. 2008;6(4):601-8.
51. Khorana AA, Francis CW. *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. CRC Press; 2007. 290 p.
52. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64.
53. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(1):9-23.
54. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626-30.
55. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002;87(6):1076-7.
56. Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2005;12 Suppl 1:5-10.
57. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(3):484-90.
58. Buller HR, van Doornaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5 Suppl 1:246-54.
59. Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy: an historical perspective. *Haemostasis*. 2001;31 Suppl 1:32-3.
60. Monreal M. Screening for occult cancer in patients with acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3(11):2389-90.

61. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373(8):697-704.
62. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50.
63. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1782-7.
64. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost JTH*. 2004;2(6):884-9.
65. Gheshmy A, Carrier M. Venous thromboembolism and occult cancer: impact on clinical practice. *Thromb Res*. 2016;140 Suppl 1:S8-11.
66. Ihaddadene R, Corsi DJ, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Zarychanski R, Tagalakis V, et al. Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2016;127(16):2035-7.
67. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
68. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86(1):452-63.
69. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):23-9.

70. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):445-53.
71. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, Antonelli F, Landini G, Cappelli R, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: Focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:567-75.
72. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):548-52.
73. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Benign Clinical Outcome in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2003;107(12):1576-8.
74. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin t monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003;123(6):1947-52.
75. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(12):1569-77.
76. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1777-81.
77. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5(3):632-4.
78. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN, Trappe R, Aminossadati B, Schmalfeldt B, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory

- analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(16):2683-9.
79. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(9):1950-6.
80. Trujillo-Santos J, Gussoni G, Gadelha T, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barron M, Lopez L, et al. Influence of recent immobilization or surgery on mortality in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S29-34.
81. Gabriel F, Labiós M, Portolés O, Guillén M, Corella D, Francés F, et al. Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):328-36.
82. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707.
83. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009;145(3):286-95.
84. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 23 de mayo de 2005;165(10):1173-8.
85. Villalta S, Bagatella P, Piccioli S, Lensing A, Prins M, Prandoni P. Assessment of the validity and reproducibility of a clinical scale for the post- thrombotic syndrome. *Haemost* 1994;24:158a.
86. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.

87. Quincoces AB, Ibáñez MO. [Epidemiological aspects in chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. Arch Bronconeumol. 2009;45 Suppl 6:2-5.
88. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30(20):2493-537.
89. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Haematologica. 2010;95(6):970-5.
90. Jiménez D, Zamorano JL. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience improves outcomes. Arch Bronconeumol. 2014;50(12):507-8.
91. Jiménez D, Gaudó J, Sueiro A. [Risk factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. Arch Bronconeumol. 2009;45 Suppl 6:11-4.
92. Candelera RO, Hernández TE. [Etiopathogenesis and physiopathology in chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. Arch Bronconeumol. 2009;45 Suppl 6:6-10.
93. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. Arch Bronconeumol. 2010;46(12):628-33.
94. Ozsú S, Cinarka H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Medical treatment. Pulm Circ. 2013;3(2):341-4.
95. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. Chest. 2006;130(1):172-5.

96. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d813.
97. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036.
98. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-6.
99. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl*. 1985;2(8454):515-8.
100. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost JTH*. 2015;13(5):775-81.
101. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
102. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139(1):19-25.
103. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165-9.

104. van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(11):1285-93.
105. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):298-310.
106. Farge D, Trujillo-Santos J, Debourdeau P, Bura-Riviere A, Rodriguez-Beltrán EM, Nieto JA, et al. Fatal Events in Cancer Patients Receiving Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(32):e1235.
107. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279(6):458-62.
108. Monreal M, Ruiz J, Salvador R, Morera J, Arias A. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study. *Chest.* 1989;95(5):976-9.
109. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Callejas JM, Arias A. Recurrent pulmonary embolism in patients treated because of acute venous thromboembolism: a prospective study. *Eur J Vasc Surg.* 1994;8(5):584-9.
110. Jiménez D, Díaz G, Marín E, Vidal R, Sueiro A, Yusen RD. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):562-6.
111. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(3):435-9.
112. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1678-83.

113. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9533):371-8.
114. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8(10):2159-68.
115. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med.* 1998;128(9):737-40.
116. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2010;139(3):779-787, 787.e1.
117. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med.* 1997;157(18):2101-8.
118. Kim TM, Kim JS, Han SW, Hong YS, Kim I, Ha J, et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism: a single institute experience in Korea. *Thromb Res.* 2009;123(3):436-43.
119. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001;110(7):515-9.
120. Laporte S, Tardy B, Quenet S, Buchmüller-Cordier A, Chabaud S, Epinat M, et al. The location of deep-vein thrombosis as a predictive factor for recurrence and cancer discovery after proximal deep-vein thrombosis. *Haematologica.* 2003;88(3):ELT08.
121. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost JTH.* 2006;4(9):1919-24.

122. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):955-60.
123. Emmerich J, Fiessinger J-N. Residual venous thrombosis and recurrent thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2003;139(4):303; author reply 304.
124. Tripodi A, Legnani C, Palareti G. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study: comment. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13(12):2283-6.
125. Van Hylckama Vlieg A, Baglin CA, Luddington R, MacDonald S, Rosendaal FR, Baglin TP. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13(9):1642-52.
126. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tostetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-9.
127. Douketis J, Tostetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;153(8):523-31.
128. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2008;6(8):1327-33.
129. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, Lecumberri R, Guijarro R, Madridano O, et al. Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):905-11.

130. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism--a practical approach. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:451-9.
131. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121(14):1630-6.
132. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000467.
133. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost JTH.* 2012;10(6):1019-25.
134. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2008;179(5):417-26.
135. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-8.
136. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126(4):448-54.
137. den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost JTH.* 2013;11(5):998-1000.

138. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-86.
139. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med*. 1999;107(5):414-24.
140. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401.
141. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9.
142. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80.
143. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861-7.
144. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):26-31.
145. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention

- of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
146. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
147. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1216-22.
148. Briones A, Nauffal D, Villa P, Angel Martínez M, Menéndez R, Perpiñá M. [Clinical manifestations and prevalence of hypercoagulable states in patients with venous thromboembolic disease]. *Med Clínica*. 2001;116(6):201-5.
149. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1452-9.
150. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209-20.
151. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):697-705.
152. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost*. 1996;76(5):651-62.
153. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008;14(6):1229-39.

154. Bertina RM. Protein C deficiency and venous thrombosis--the search for the second genetic defect. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):360-1.
155. D'Angelo A, Viganò D'Angelo S. Protein S deficiency. *Haematologica.* 2008;93(4):498-501.
156. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64-7.
157. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88(10):3698-703.
158. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallvé C, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):468-74.
159. Morelli VM, De Visser MCH, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost JTH.* 2005;3(1):183-5.
160. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006;4(2):295-306.
161. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med.* 1998;158(19):2101-6.
162. Guba SC, Fonseca V, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(3):291-309.
163. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89-95.

164. Kovac M, Kovac Z, Tomasevic Z, Vucicevic S, Djordjevic V, Pruner I, et al. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen - results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(1):63-7.
165. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(31):3870-5.
166. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, Pabinger I. Comment on Ferroni et al.: «Impact of chemotherapy on venous thromboembolism.: Comment to: Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study» HAEMATOL/2012/073338 and HAEMATOL/2013/092528. *Haematologica.* 2014;99(2):e28-29.
167. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377-82.
168. Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(8):437-49.
169. 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.
170. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
171. 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.
172. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-68.

173. Otten HB, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190-4.
174. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10021):849-56.
175. Ordu C, Pilanci KN, Koksall UI, Okutur K, Saglam S, Tecimer C, et al. Can megestrol acetate induce thrombosis in advanced oncology patients receiving chemotherapy? *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014;15(23):10165-9.
176. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA.* 2006;296(21):2558-60.
177. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003407.
178. Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):35-47.
179. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood.* 2013;122(12):2011-8.
180. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet Lond Engl.* 1997;350(9094):1795-8.
181. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005;143(2):129-39.

182. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165-71.
183. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-20.
184. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2008;6(1):40-4.
185. Penaloza A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011;127(2):81-4.
186. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):688-94.
187. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5(2):296-304.
188. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878-87.
189. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2005;16(7):517-23.
190. Zhang J, Liu G, Wang S, Du W, Lv P, Guo H, et al. The electrocardiographic characteristics of an acute embolism in the pulmonary trunk and the main pulmonary arteries. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):212-7.

191. Omar HR, Mirsaeidi M, El-Khabiry E, Mangar D, Camporesi EM. The simultaneous recording of right- and left-sided electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2015;
192. Boey E, Teo S-G, Poh K-K. Electrocardiographic findings in pulmonary embolism. *Singapore Med J.* 2015;56(10):533-7.
193. Abbas A, St Joseph EV, Mansour OMA, Peebles CR. Radiographic features of pulmonary embolism: Westermark and Palla signs. *Postgrad Med J.* 2014;90(1065):422-3.
194. Iserson KV. The REEME project: a cooperative model for sharing international medical education materials. *J Emerg Med.* 2008;35(1):95-9.
195. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med.* 1989;320(6):342-5.
196. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DYE, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost JTH.* 2009;7(12):2035-41.
197. Beard JD, Gaines PA, Loftus I. *Vascular and Endovascular Surgery: Companion to Specialist Surgical Practice.* Elsevier Health Sciences; 2013. 403 p.
198. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology.* 2007;242(1):15-21.
199. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
200. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY, Kazerooni EA, Cahill JE, Goodman LR, et al. CT venous phase venography with 64-detector CT angiography in the diagnosis of

- acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2010;16(4):422-9.
201. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43, W142-143.
202. Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, Prandoni P, Yusen RD. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):11-8.
203. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
204. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):208-14.
205. Olmos VP, Gallo MJR, Rebollo MA, Ortega DB, Docampo LI, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clínica*. 2015;144(Supl. 1):3-15.
206. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-204.
207. 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 Cancer Netw JNCCN*. 2015;13(9):1079-95.

208. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e452–e466.
209. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119(12):1062-72.
210. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
211. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1729-35.
212. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2006;12(4):389-96.
213. Douma RA, Kok MGM, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res.* 2010;125(6):e306-309.
214. Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology.* 2006;239(2):563-75.
215. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology.* 2006;240(1):246-55.

216. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(1):162-70.
217. Browne AM, Cronin CG, English C, NiMhuircheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5(6):798-803.
218. Sun J-M, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer Amst Neth.* 2010;69(3):330-6.
219. Dentali F, Ageno W, Giorgi Pierfranceschi M, Pierfranceschi MG, Imberti D, Malato A, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost JTH.* 2011;9(5):1081-3.
220. Font C, Carmona-Bayonasb A, Plasenciac JM, Calvo-Tempranod D, Sáncheze M, Jiménez-Fonsecaf P, et al. Embolia pulmonar en el paciente oncológico: bases para el estudio EPIPHANY. *Med Clin Barc.* 2015;144(Supl 1):31–37.
221. O'Connell C. How I treat incidental pulmonary embolism. *Blood.* 19 de marzo de 2015;125(12):1877-1882; quiz 2009.
222. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(17):2405-9.
223. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, Dipiro PJ, Johnson BE, Hatabu H, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer Amst Neth.* 2012;78(2):161-6.

224. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Malý R, Babalis D, et al. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S16-19.
225. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost JTH.* 2012;10(10):2032-8.
226. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost JTH.* 2016;14(1):105-13.
227. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2005;16(5):696-701.
228. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2011;22(9):2101-6.
229. Font C, Carmona-Bayonas A, Fernández-Martínez A, Beato C, Vargas A, Gascon P, et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2014;12(3):365-73.
230. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S172-178.
231. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013;49(6):1374-403.
232. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.

233. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):371-8.
234. Elting LS, Martin CG, Kurtin DJ, Cantor SB, Rubenstein EB, Rodriguez S, et al. The Bleeding Risk Index: a clinical prediction rule to guide the prophylactic use of platelet transfusions in patients with lymphoma or solid tumors. *Cancer.* 2002;94(12):3252-62.
235. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *The Oncologist.* 2004;9(5):561-70.

ANEXOS



CrossMark

Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism

Marisa Peris¹, David Jiménez², Ana Maestre³, Carme Font⁴, Alfonso J. Tafur⁵, Lucia Mazzolai⁶, Belén Xifre⁷, Andris Skride⁸, Francesco Dentali⁹, Manuel Monreal¹⁰ and the RIETE Investigators¹¹

Affiliations: ¹Dept of Internal Medicine, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, Ceu Cardenal Herrero University, Castellón, Spain. ²Respiratory Dept, Ramón y Cajal Hospital and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain. ³Dept of Internal Medicine, Hospital Universitario de Vinalopó, Alicante, Spain. ⁴Dept of Medical Oncology, IDIBAPS/Translational Genomics and Targeted Therapeutics in Solid Tumors, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁵Division of Vascular Surgery, Evanston Hospital, NorthShore University HealthSystem, Chicago, IL, USA. ⁶Dept of Angiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland. ⁷Dept of Internal Medicine, Hospital El Vendrell, Tarragona, Spain. ⁸Dept of Cardiology, Ospedale Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia. ⁹Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italy. ¹⁰Dept of Internal Medicine, Hospital de Badalona Germans Trias i Pujol, Universidad Católica de Murcia, Murcia, Spain. ¹¹For a full list of the RIETE investigators please see the Acknowledgements.

Correspondence: Manuel Monreal, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 08916 Badalona, Barcelona, Spain. E-mail: mmonreal.germanstrias@igencat.cat

ABSTRACT Current guidelines suggest treating cancer patients with incidental pulmonary embolism comparably to patients with symptomatic pulmonary embolism.

We used the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry to compare the rate of major bleeding and symptomatic pulmonary embolism during the course of anticoagulation and after its discontinuation in cancer patients with incidental pulmonary embolism.

As of March 2016, 715 cancer patients with incidental pulmonary embolism had been enrolled in RIETE. During the course of anticoagulant therapy (mean 235 days), the rate of major bleeding was higher than the rate of symptomatic pulmonary embolism (10.1 (95% CI 7.48–13.4) *versus* 3.17 (95% CI 1.80–5.19) events per 100 patient-years, respectively), and the rate of fatal bleeding was higher than the rate of fatal pulmonary embolism (2.66 (95% CI 1.44–4.52) *versus* 0.66 (95% CI 0.17–1.81) deaths per 100 patient-years, respectively). After discontinuing anticoagulation (mean follow-up 117 days), the rate of major bleeding was lower than the rate of symptomatic pulmonary embolism (3.00 (95% CI 1.10–6.65) *versus* 8.37 (95% CI 4.76–13.7) events per 100 patient-years, respectively); however, there were no differences in the rate of fatal events at one death each.

The risk/benefit ratio of anticoagulant therapy in cancer patients with incidental pulmonary embolism is uncertain and must be evaluated in further studies.



@ERSpublications

The risk/benefit ratio of anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found PE is uncertain <http://ow.ly/2eq5302gWmr>

Received: April 18 2016 | Accepted after revision: July 11 2016

Support statement: We express our gratitude to Sanofi Spain for supporting this registry with an unrestricted educational grant. We also express our gratitude to Bayer Pharma AG for supporting this registry. Bayer Pharma AG's support was limited to the part of RIETE outside Spain, which accounts for a 22.87% of the total patients included in the RIETE Registry. Funding information for this article has been deposited with the Open Funder Registry.

Conflict of interest: None declared.

Copyright ©ERS 2016

Introduction

Patients with active cancer frequently undergo routine imaging studies, which usually include chest computed tomography (CT) scans, to assess the extent of the malignancy, the response to cancer therapy or to screen for metastases. With the widespread use of CT testing, the detection of incidental pulmonary embolism has become increasingly common [1, 2]. Current guidelines on antithrombotic therapy from the American College of Chest Physicians (ACCP) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) suggest treating patients with incidental pulmonary embolism as comparable patients with symptomatic pulmonary embolism [3, 4]. However, supporting evidence for this recommendation is limited by the small size of the studies [5–14]. Recently, VAN DER HULLE *et al.* [15] evaluated the outcome in 926 cancer patients with incidental pulmonary embolism from 11 cohorts, and found that they had a high risk of symptomatic pulmonary embolism events, particularly when left untreated. These findings may support the guidelines' recommendations. However, the follow-up period was limited to only 6 months, and there was no information on the quality of anticoagulation, the consequences of pulmonary embolism or bleeding events or the outcome after discontinuing anticoagulant therapy.

The *Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica* (RIETE) registry is an ongoing, multicentre, international (Spain, Belgium, Canada, Czech Republic, Ecuador, France, Greece, Israel, Italy, Latvia, Portugal, Republic of Macedonia and Switzerland) observational registry of consecutive patients with objectively confirmed acute venous thromboembolism (VTE). Data from this registry have been used to evaluate outcomes after acute VTE, such as the frequency of recurrent VTE, bleeding and mortality and risk factors for these outcomes [16–19]. The aim of the current study was to compare the rate of symptomatic VTE and major bleeding events appearing during the course of anticoagulant therapy and after its discontinuation in patients with active cancer and incidental pulmonary embolism.

Patients and methods

Inclusion criteria

Consecutive patients with incidental pulmonary embolism at helical CT scan were enrolled in RIETE. All patients provided written or oral consent for participation in the registry, in accordance with local ethics committee requirements. This analysis was approved by the Ethics Committees of the UZ Gasthuisberg Hospital in Leuven, Belgium (B70721111790) and the Hospital Clinic of Barcelona, Spain (Reg. HCB/2015/0386).

Physicians participating in the RIETE registry made all efforts to enrol consecutive patients. Data were recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralised coordinating centre through a secure website. The coordinating centre assigned patients with a unique identification number to maintain patient confidentiality and was responsible for all data management.

Study design

For this study, only patients with active cancer diagnosed with incidental pulmonary embolism were considered. Active cancer was defined as newly (<3 months before) diagnosed cancer, metastatic cancer or cancer that was being treated (*i.e.* surgery, chemotherapy, radiotherapy, support therapy or combined therapies). Incidental pulmonary embolism was defined as pulmonary embolism detected on a CT scan ordered for reasons other than a clinical suspicion of pulmonary embolism [20]. We compared their clinical characteristics, chest CT scan findings, treatment and outcome during the course of anticoagulant therapy and after its discontinuation according to the presence or absence of metastases. CT scan findings were classified as centrally located thrombi (defined as a central or lobar thrombus location) and more peripherally located thrombi (defined as a segmental or sub-segmental thrombus location).

The major outcome was the rate of symptomatic, objectively confirmed pulmonary embolism and major bleeding occurring during the course of anticoagulation and after its discontinuation. Bleeding complications were classified as "major" if they were overt and required a transfusion of two units of blood or more, or were retroperitoneal, spinal or intracranial, or when they were fatal. Secondary outcomes were acute deep vein thrombosis (DVT) minor bleeding, fatal pulmonary embolism and fatal bleeding. Each episode of clinically suspected pulmonary embolism or DVT was investigated by ultrasonography, contrast venography, lung scanning, helical CT scan or pulmonary angiography as appropriate. Minor bleeding was defined as any overt bleed requiring medical assistance but not filling the criteria for major bleeding. Fatal pulmonary embolism, in the absence of autopsy, was defined as any death appearing within 10 days after symptomatic pulmonary embolism diagnosis, in the absence of any alternative cause of death. Fatal bleeding was defined as any death occurring within 10 days of a major bleeding episode, in the absence of an alternative cause of death.

Baseline variables

The following parameters are routinely recorded in RIETE: patient's baseline characteristics; clinical status including any coexisting or underlying conditions; risk factors for VTE; laboratory data; treatment received

upon VTE diagnosis (drugs, doses and duration); and the outcome during the course of anticoagulant therapy. Immobilised patients were defined as non-surgical patients who had been immobilised (*i.e.*, total bed rest with bathroom privileges) for ≥ 4 days in the 2-month period prior to VTE diagnosis. Surgical patients were defined as those who underwent a surgical intervention in the 2 months prior to VTE. Recent bleeding was defined as a major bleeding episode < 30 days prior to VTE.

Treatment and follow-up

Patients were managed according to the clinical practice of each participating hospital (*i.e.*, there was no standardisation of treatment). Patients were followed-up for at least 3 months in the outpatient clinic. During each visit, any signs or symptoms suggesting symptomatic VTE recurrences or bleeding complications were noted. Each episode of clinically suspected recurrent VTE was investigated by repeat compression ultrasonography, lung scanning, helical CT scan or pulmonary angiography as appropriate. Most outcomes were classified as reported by the clinical centres. However, if staff at the coordinating centre were uncertain how to classify a reported outcome, that event was reviewed by a central adjudicating committee (less than 10% of events).

Data collection and monitoring

The primary investigator ensured a consecutive enrolment of qualified patients. The data collected were recorded electronically using the RIETE report form accessible to each of the participating hospitals and medical offices and were submitted securely to the central coordinating centre. Data were encrypted to ensure confidentiality and security and patients were assigned a unique number by the study's coordinating centre. Quality measures were utilised regularly and electronically documented to expose errors or inconsistencies.

Statistical analysis

We used a t-tests and the Chi-squared test (or Fisher's exact test where appropriate) to compare continuous or categorical variables. Then, we carried out a multivariable analysis through a logistic regression model trying to identify independent predictors for major bleeding and for symptomatic pulmonary embolism during the course of anticoagulant therapy or after its discontinuation. Covariates entering in the model were selected by a significance level of $p < 0.10$ on univariable analysis, or by a well-known association reported in the literature. SPSS software (version 20, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) was used for the statistical management of the data, and a two-sided $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

As of March 2016, 715 patients with active cancer and incidental pulmonary embolism had been enrolled in RIETE. Of these, 451 (63%) had metastatic cancer. Patients with metastases were significantly younger and less likely to have recent surgery but more likely to have anaemia or thrombocytosis than those without metastases (table 1). There were no differences in heart rate, respiratory rate or blood gases between both subgroups or in the proportion of patients with peripheral (*versus* central) arteries involved on CT scan. As to the site of cancer, patients with metastases were more likely to have lung or breast cancer and less likely to have bladder or cerebral cancer (table 2). Most patients (98%) were initially treated with low-molecular-weight heparin (LMWH), with similar doses between both subgroups. Then, 617 (86%) received long-term LMWH therapy, 63 (8.8%) switched to vitamin K antagonists and eight (1.1%) received other drugs. Patients with metastatic cancer most likely received long-term therapy with LMWH than those without metastases (OR 4.14; 95% CI 2.63–6.50).

Outcome during the course of anticoagulant therapy

During the course of anticoagulation (mean 235 days), 14 patients presented with symptomatic pulmonary embolism (three died of the pulmonary embolism), six with DVT, 45 had major bleeding (12 died of bleeding, eight bled in the brain), 32 had non-major, clinically relevant bleeding and 197 died (table 3). The rate of major bleeding was three-fold higher than the rate of symptomatic pulmonary embolism (10.1 (95% CI 7.48–13.4) *versus* 3.17 (95% CI 1.80–5.19) events per 100 patient-years, respectively) (figure 1 and table 4). Moreover, the rate of non-major bleeding was five-fold higher than the rate of symptomatic DVT (7.52 (95% CI 4.48–11.3) *versus* 1.34 (95% CI 0.54–2.78) events per 100 patient-years, respectively), and the rate of fatal bleeding was four-fold higher than the rate of fatal pulmonary embolism (2.66 (95% CI 1.44–4.52) *versus* 0.66 (95% CI 0.17–1.81) deaths per 100 patient-years, respectively). Patients with metastatic cancer had a higher rate of major (OR 2.84; 95% CI 1.41–6.24) and fatal (OR 7.72; 95% CI 1.32–16.8) bleeding than those without metastases, with no differences in the rate of VTE or non-major bleeding events. Pulmonary embolism was the eight most common cause of death (table 3).

TABLE 1 Clinical characteristics in 715 cancer patients with incidental pulmonary embolism, according to the presence or absence of metastases

	Metastases	No metastases	OR (95% CI) or p-value
Patients n	451	264	
Clinical characteristics			
Age years	65±11	70±11	
Male	268 (59)	165 (63)	0.88 (0.64–1.20)
Body weight kg	71±12	74±15	
Additional risk factors for VTE			
Surgery	44 (9.8)	40 (15)	0.61 (0.38–0.96)
Immobility ≥4 days	65 (14)	39 (15)	0.97 (0.63–1.49)
Oestrogen therapy	24 (5.3)	11 (4.2)	1.29 (0.62–2.68)
None of the above	322 (71)	179 (68)	1.19 (0.85–1.65)
Prior VTE	31 (6.9)	21 (8.0)	0.85 (0.48–1.52)
Comorbidities			
Chronic lung disease	49 (11)	29 (11)	0.99 (0.61–1.61)
Chronic heart failure	19 (4.2)	13 (4.9)	0.85 (0.41–1.75)
Creatinine clearance 30–60 mL·min ⁻¹	94 (21)	66 (25)	0.79 (0.55–1.13)
Creatinine clearance <30 mL·min ⁻¹	8 (1.8)	8 (3.0)	0.58 (0.21–1.56)
Recent major bleeding	13 (2.9)	14 (5.3)	0.53 (0.25–1.15)
Anaemia	294 (65)	143 (54)	1.58 (1.16–2.16)
WBC >11 000 cells·μL ⁻¹	87 (19)	47 (18)	1.10 (0.75–1.63)
Platelet count <100 000 per μL	16 (3.5)	8 (3.0)	1.18 (0.50–2.79)
Platelet count >450 000 per μL	34 (7.5)	10 (3.8)	2.07 (1.01–4.26)
Respiratory tests			
Respiratory rate breaths·min ⁻¹ (n=358)	18±3	17±6	0.326
Respiratory rate >20 breaths·min ⁻¹	22 (9.0)	12 (11)	0.83 (0.40–1.74)
Heart rate beats·min ⁻¹ (n=633)	82±15	84±19	0.168
Heart rate >110 beats·min ⁻¹	20 (5.0)	20 (8.7)	0.55 (0.29–1.05)
Oxygen saturation % (n=197)	95±7	94±6	0.581
Oxygen saturation <90%	7 (6.1)	6 (7.2)	0.84 (0.27–2.60)
Chest CT findings			
Largest arteries involved			
Segmental or subsegmental	123 (27)	84 (32)	0.80 (0.58–1.12)
Pulmonary or lobar	266 (59)	129 (49)	1.50 (1.11–2.04)
Not reported	62 (14)	51 (19)	0.67 (0.44–1.00)

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. VTE: venous thromboembolism; WBC: white blood cell count; CT: computed tomography.

Outcome in the absence of anticoagulant therapy

The clinical outcome without anticoagulation was available for 229 patients: 13 did not receive anticoagulant therapy at all and 216 were followed-up after discontinuing therapy. Of these, 136 (59%) had metastases. During a mean follow-up of 117 days, 14 patients presented with symptomatic pulmonary embolism, 13 with DVT, five had major bleeding, four had non-major bleeding and 84 died (table 5). The rate of major bleeding was three-fold lower than the rate of symptomatic pulmonary embolism (3.00 (95% CI 1.10–6.65) versus 8.37 (95% CI 4.76–13.7) events per 100 patient-years, respectively), and the rate of non-major bleeding was also three-fold lower than the rate of DVT (2.40 (95% CI 0.76–5.78) versus 7.17 (95% CI 3.89–12.2) events per 100 patient-years, respectively). However, there was one fatal pulmonary embolism and one fatal bleeding. The rate of symptomatic pulmonary embolism was five-fold higher in patients with metastases than in those without (OR 5.13; 95% CI 1.30–33.8), with no differences in the rate of DVT or bleeding events.

On multivariable analysis, patients with severe renal insufficiency (HR 3.61; 95% CI 1.14–11.5), leukocyte count >11 000 cells·μL⁻¹ (HR 3.03; 95% CI 1.55–5.93), metastatic cancer (HR 3.03; 95% CI 1.55–5.93), ovarian cancer (HR 5.38; 95% CI 1.69–17.1) or renal cancer (HR 4.23; 95% CI 1.24–14.4) were at increased risk for major bleeding (table 6). Those with colorectal cancer were at lower risk for symptomatic pulmonary embolism.

Discussion

Current guidelines on antithrombotic therapy suggest treating cancer patients with incidental pulmonary embolism as similar patients with symptomatic pulmonary embolism [3, 4]. In our cohort, the rate of major bleeding during the course of anticoagulant therapy was three-fold higher than the rate of symptomatic

TABLE 2 Sites of cancer and treatment according to the presence or absence of metastases

	Metastases	No metastases	OR (95% CI) or p-value
Patients n	451	264	
Site of cancer			
Colorectal	89 (20)	67 (25)	0.72 (0.50–1.04)
Lung	114 (25)	33 (13)	2.37 (1.55–3.61)
Breast	41 (9.1)	13 (4.9)	1.93 (1.01–3.67)
Gastric	31 (6.9)	15 (5.7)	1.23 (0.65–2.31)
Pancreas	29 (6.4)	10 (3.8)	1.75 (0.84–3.64)
Kidney	21 (4.7)	13 (4.9)	0.94 (0.46–1.92)
Bladder	13 (2.9)	20 (7.6)	0.36 (0.18–0.74)
Ovary	16 (3.5)	7 (2.7)	1.35 (0.55–3.33)
Prostate	15 (3.3)	8 (3.0)	1.10 (0.46–2.63)
Melanoma	19 (4.2)	2 (0.76)	5.76 (1.33–24.9)
Uterus	9 (2.0)	6 (2.3)	0.88 (0.31–2.49)
Oesophagus	10 (2.2)	4 (1.5)	1.47 (0.46–4.75)
Cerebral	4 (0.89)	9 (3.4)	0.25 (0.08–0.83)
Other	40 (8.0)	57 (16)	0.35 (0.23–0.55)
Initial therapy			
LMWH	433 (96)	246 (93)	1.76 (0.90–3.45)
Mean LMWH doses IU·kg ⁻¹ ·day ⁻¹	163±42	165±43	0.496
Unfractionated heparin	6 (1.3)	11 (4.2)	0.31 (0.11–0.85)
Other	3 (0.67)	3 (1.1)	0.58 (0.12–2.91)
No anticoagulant therapy	9 (2.0)	4 (1.5)	1.32 (0.40–4.34)
Vena cava filter	9 (2.0)	19 (7.2)	0.26 (0.12–0.59)
Long-term therapy			
Vitamin K antagonists	11 (2.4)	52 (20)	0.10 (0.05–0.20)
LMWH	418 (93)	199 (75)	4.14 (2.63–6.50)
Mean LMWH doses IU·kg ⁻¹ ·day ⁻¹	150±39	144±41	0.097
LMWH doses >150 IU·kg ⁻¹ ·day ⁻¹	213 (51)	85 (43)	1.39 (0.98–1.96)
Other	5 (1.1)	3 (1.1)	0.98 (0.23–4.11)
No anticoagulant therapy	17 (3.8)	10 (3.8)	0.99 (0.45–2.21)
Cancer therapy			
Chemotherapy	278 (62)	88 (33)	3.21 (2.34–4.42)
Radiotherapy	46 (10)	22 (8.3)	1.25 (0.73–2.13)
Hormonal therapy	27 (6.0)	15 (5.7)	1.06 (0.55–2.03)

Data are presented as n (%) or mean±SD, unless otherwise stated. LMWH: low-molecular-weight heparin.

pulmonary embolism (45 *versus* 14 events, respectively), the rate of non-major bleeding was five-fold higher than the rate of symptomatic DVT (32 *versus* six events, respectively) and the rate of fatal bleeding was four-fold higher than the rate of fatal pulmonary embolism (12 *versus* three deaths, respectively). After discontinuing anticoagulant therapy, the rate of major bleeding was three-fold lower than the rate of symptomatic pulmonary embolism (five *versus* 14 events, respectively), the rate of non-major bleeding was also three-fold lower than the rate of symptomatic DVT (four *versus* 12 events, respectively) and the rate of fatal bleeding was similar to the rate of fatal pulmonary embolism (one death each).

We identified patients at high risk for major bleeding (those with renal insufficiency, anaemia, leukocytosis or metastases), but failed to identify those at high risk for symptomatic pulmonary embolism (only patients with colorectal cancer were found to be at increased risk). Thus, we can only state that the risk/benefit ratio of anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism is uncertain and must be evaluated in further studies.

Our data disagree with those from a recent study using individual patient data from studies identified by a systematic literature search [15]. In 926 cancer patients with incidental pulmonary embolism from 11 cohorts in different countries, weighted pooled 6-month rates of recurrent VTE (including both DVT and pulmonary embolism) and major bleeding were similar. This notable difference with our data may be likely explained by differences in clinical characteristics, quality of anticoagulation or duration of anticoagulant therapy. Unfortunately however, this information was unavailable in the study by VAN DER HULLE *et al.* [15]. There was no information either on the clinical consequences of symptomatic pulmonary embolism or bleeding (particularly mortality) nor on the outcome after discontinuing anticoagulant therapy.

TABLE 3 Clinical outcome during the course of anticoagulation (patients not receiving anticoagulation were not considered)

	Metastases		No metastases		HR (95%CI) or p-value
	n	Events per 100 patient-years (95% CI)	n	Events per 100 patient-years (95% CI)	
Patients n		442		245	
Duration of therapy days mean±sd		218±248		261±292	
Duration days median (interquartile range)		142 (94–268)		186 (99–322)	
Duration n (%)					
<3 months		97 (22)		38 (14)	0.023
3–6 months		175 (39)		88 (33)	0.149
>6 months		173 (38)		135 (51)	0.001
Symptomatic pulmonary embolism	9	3.43 (1.67–6.29)	5	2.79 (1.02–6.19)	1.23 (0.41–4.04)
Recurrent deep vein thrombosis	5	1.91 (0.70–4.23)	1	0.54 (0.03–2.65)	3.55 (0.49–84.5)
Major bleeding	36	13.9 (9.85–19.0)	9	4.88 (2.38–8.95)	2.84 (1.41–6.24)
Sites of major bleeding					
Gastrointestinal	12	4.52 (2.45–7.69)	3	1.62 (0.41–4.40)	2.80 (0.84–12.4)
Cerebral	6	2.26 (0.92–4.70)	2	1.08 (0.18–3.56)	2.10 (0.44–15.1)
Urinary	7	2.64 (1.16–5.23)	0		
Retroperitoneal	2	0.75 (0.13–2.49)	1	0.54 (0.03–2.65)	1.40 (0.11–41.3)
Non-major bleeding	21	8.08 (5.13–12.1)	11	6.29 (3.31–10.9)	1.28 (0.62–2.76)
Urinary	5	1.89 (0.69–4.20)	4	2.16 (0.69–5.22)	0.88 (0.22–3.66)
Gastrointestinal	6	2.27 (0.92–4.72)	0		
Haematoma	1	0.38 (0.02–1.86)	5	2.72 (1.00–6.03)	0.14 (0.01–1.00)
Overall mortality	161	60.6 (51.8–70.6)	36	19.3 (13.7–26.5)	3.14 (2.21–4.56)
Causes of death					
Disseminated malignancy	120	45.2 (37.6–53.8)	24	12.9 (8.45–18.9)	3.51 (2.29–5.54)
Bleeding	11	4.14 (2.18–7.20)	1	0.54 (0.03–2.65)	7.72 (1.32–16.8)
Infection	9	3.39 (1.65–6.22)	3	1.61 (0.41–4.38)	2.10 (0.59–9.64)
Respiratory insufficiency	2	0.75 (0.13–2.49)	2	1.07 (0.18–3.55)	0.70 (0.07–6.74)
Multi-organ failure	2	0.75 (0.13–2.49)	2	1.07 (0.18–3.55)	0.70 (0.07–6.74)
Bowel occlusion	4	1.51 (0.48–3.63)	0		
Liver insufficiency	4	1.51 (0.48–3.63)	0		
Pulmonary embolism	3	1.13 (0.29–3.08)	0		
Other	6	2.26 (0.92–4.70)	4	2.16 (0.69–5.22)	1.03 (0.44–3.14)

The present study however, has potential limitations. Firstly, since RIETE is an observational registry (and not a randomised trial) our data are hypothesis-generating. They might be a useful basis for future controlled clinical trials comparing different therapeutic strategies, but we should be extremely cautious in suggesting changes in treatment strategies just because of uncontrolled registry data. Secondly, patients were not treated with a standardised anticoagulant regimen; treatment varied with local practice, and is likely to have been influenced by a physician's assessment of a patient's risk of bleeding. Thirdly, to fulfil the definition of fatal pulmonary embolism, it is mandatory in RIETE that patients must first experience an

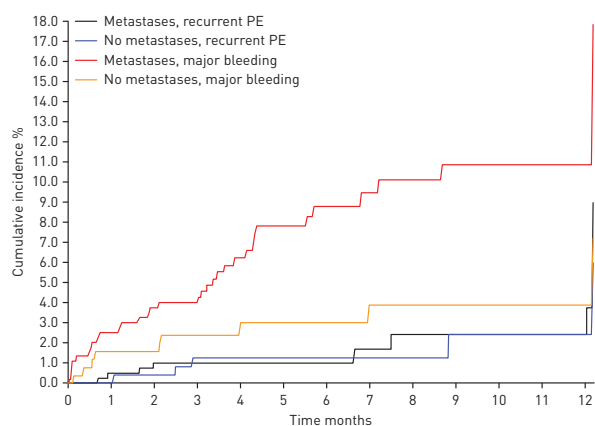


FIGURE 1 Cumulative rates of major bleeding and symptomatic pulmonary embolism (PE) events appearing during the course of anticoagulant therapy, according to the presence or absence of metastases (first 12 months).

TABLE 4 Cumulative rates of major bleeding and symptomatic pulmonary embolism events appearing during the course of anticoagulant therapy, according to the presence or absence of metastases (first 12 months)

	Day				
	7	30	90	180	360
Patients at risk					
Metastases	442	426	379	259	124
No metastases	260	253	236	177	96
Major bleeding					
Metastases	6 (1.35)	11 (2.52)	17 (4.02)	30 (8.81)	33 (10.9)
No metastases	1 (0.39)	4 (1.58)	6 (2.4)	7 (3)	8 (3.88)
Symptomatic pulmonary embolism					
Metastases	0	2 (0.48)	4 (1)	4 (1)	6 (2.42)
No metastases	0	0	3 (1.27)	3 (1.27)	4 (2.45)

Data are presented as n or n (%).

objectively confirmed pulmonary embolism event followed by death within the first 10 days. Thus, all sudden unexplained deaths which are usually considered as “likely” fatal pulmonary embolism in many randomised trials are not considered in this analysis, and our study may have underestimated some patients who may have died of pulmonary embolism, especially after hospital discharge. However, a sudden death may also be due to a cerebral bleeding. Finally, patients in the RIETE database were selected in several different countries. The variability of practices in different countries could potentially affect the study outcomes. For instance, the dosing and timing of pharmacological treatment can vary according to each individual’s country’s pattern of practice, underlying disease process and/or presence or absence of a diagnosed malignancy. Furthermore, a variety of practitioners entered data into the registry, which may lend itself to potential inaccuracies in the data being reported. The main strengths of our observation are the high

TABLE 5 Clinical outcome after discontinuing anticoagulant therapy (patients not receiving anticoagulation are also included)

	Metastases		No metastases		Hazard ratio (95% CI) or p-value
	n	Events per 100 patient-years (95% CI)	n	Events per 100 patient-years (95% CI)	
Patients n		136		93	
Duration of therapy days mean±sd		242±310		303±395	
Duration days median (interquartile range)		134 (47–302)		155 (45–463)	
Duration n (%)					
<3 months		49 (36)		37 (40)	0.581
3–6 months		32 (24)		12 (13)	0.060
>6 months		55 (40)		44 (47)	0.342
Symptomatic pulmonary embolism	12	13.3 (7.21–22.6)	2	2.60 (0.44–8.57)	5.13 (1.30–33.8)
Recurrent deep vein thrombosis	9	9.97 (4.86–18.3)	3	3.89 (0.99–10.6)	2.56 (0.72–11.7)
Major bleeding	3	3.34 (0.85–9.10)	2	2.60 (0.44–8.59)	1.29 (0.19–10.8)
Sites of major bleeding					
Gastrointestinal	3	3.34 (0.85–9.10)	1	1.30 (0.07–6.41)	2.57 (0.27–67.7)
Retroperitoneal	0		1	1.30 (0.06–6.40)	
Non-major bleeding	2	2.22 (0.37–7.35)	2	2.60 (0.44–8.58)	0.86 (0.09–8.22)
Death	68	75.3 (58.9–94.9)	16	20.8 (12.3–33.0)	3.63 (2.14–6.44)
Causes of death					
Disseminated malignancy	53	58.7 (44.4–76.2)	9	11.7 (5.70–21.4)	5.03 (2.57–10.8)
Infection	2	2.22 (0.37–7.32)	1	1.30 (0.06–6.40)	1.71 (0.13–50.3)
Respiratory insufficiency	3	3.32 (0.85–9.04)	0		
Ischaemic stroke	1	1.11 (0.06–5.46)	1	1.30 (0.06–6.40)	0.85 (0.02–33.3)
Liver insufficiency	1	1.11 (0.06–5.46)	1	1.30 (0.06–6.40)	0.85 (0.02–33.3)
Pulmonary embolism	1	1.11 (0.06–5.46)	0		
Bleeding	0		1	1.30 (0.06–6.40)	
Multi-organ failure	0		1	1.30 (0.06–6.40)	
Unknown	3	3.32 (0.85–9.04)	2	2.60 (0.44–8.57)	1.28 (0.19–10.8)

TABLE 6 Multivariable analysis for major bleeding and for symptomatic pulmonary embolism

	Major bleeding		Symptomatic pulmonary embolism	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Underlying diseases				
Creatinine clearance <30 mL·min ⁻¹	3.61 [1.14–11.5]	0.029		
Anaemia	1.96 [0.98–2.55]	0.059		
WBC >11 000 cells·μL ⁻¹	3.03 [1.55–5.93]	0.001		
Cancer characteristics				
With metastases	2.35 [1.15–4.79]	0.019		
Colorectal cancer			0.23 [0.06–0.90]	0.035
Ovarian cancer	5.38 [1.69–17.1]	0.004		
Renal cancer	4.23 [1.24–14.4]	0.021		
On anticoagulant therapy	7.69 [4.00–14.3]	<0.001	0.23 [0.10–0.54]	0.001

WBC: white blood cell count.

number of included patients, the strict and identical diagnostic criteria for incidental pulmonary embolism and the reporting of objectively established outcomes (major bleeding and symptomatic pulmonary embolism). Additionally, the population-based sample we used describes the effects of anticoagulant therapy in “real world” clinical care, as opposed to in a protocol driven randomised trial, and enhances the generalisability of our findings.

In summary, cancer patients with incidental pulmonary embolism have a high risk for recurrent pulmonary embolism if they do not receive anticoagulant therapy, but have a high risk for bleeding complications as well during the course of anticoagulation. Hence, the risk/benefit ratio of anticoagulation is uncertain and must be evaluated in further studies.

Acknowledgements

We would like to thank the RIETE Registry Coordinating Center, S & H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support and S. Ortiz (Universidad Autónoma de Madrid) and statistical advisor, S & H Medical Science Service, for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Members of the RIETE Group: Spain: P. Agudo, M.A. Aibar, J.I. Arcelus, E. Artajona, A. Ballaz, R. Barba, M. Barrón, B. Barrón-Andrés, J. Bascuñana, A. Blanco-Molina, I. Cañas, I. Casado, C. Casillas, N. Castejón-Pina, J. de Miguel, J. del Toro, S. Díaz, J.A. Díaz-Peromingo, C. Falgá, C. Fernández-Capitán, C. Font, L. Font, P. Gallego, F. García-Bragado, M. García-Rodenas, V. Gómez, J. González, E. Grau, A. Grimón, L. Guirado, J. Gutiérrez, G. Hernández, L. Hernández-Blasco, V. Isern, L. Jara-Palomares, M.J. Jaras, D. Jiménez, R. Jiménez, J.L. Lobo, L. López-Jiménez, R. López-Reyes, J.B. López-Sáez, M.A. Lorente, A. Lorenzo, O. Madridano, A. Maestre, P.J. Marchena, M. Martín, J.M. Martín-Antorán, F. Martín-Martos, M. Monreal, M.V. Morales, D. Nauffal, J.A. Nieto, S. Nieto, M.J. Núñez, M. Odriozola, S. Otorola, R. Otero, A. Ovejero, B. Pagán, J.M. Pedrajas, C. Pérez, M.L. Peris, I. Pons, J.A. Porras, O. Reig, A. Riera-Mestre, A. Rivas, C. Rodríguez, M.A. Rodríguez-Dávila, V. Rosa, N. Ruiz-Giménez, C. Ruiz-Martínez, J.C. Sahuquillo, M.C. Sala, A. Sampérez, R. Sánchez, O. Sanz, S. Soler, J.M. Suriñach, C. Tolosa, J. Trujillo-Santos, F. Uresandi, B. Valero, R. Valle, A. Vargas, J. Vela, G. Vidal, C. Vilar, J. Villalta, B. Xifre. Belgium: T. Vanassche, P. Verhamme. Canada: P. Wells. Czech Republic: J. Hirmerova, R. Malý, T. Tomko. Ecuador: G. Celis, E. Salgado, G.T. Sánchez. France: L. Bertoletti, A. Bura-Riviere, D. Farge-Bancel, A. Hijj, I. Mahé, A. Merah, I. Quere. Greece: M. Papadakis. Israel: A. Braester, B. Brenner, I. Tzoran. Italy: A. Apollonio, G. Barillari, A. Bertone, F. Bilora, E. Bucherini, M. Ciammaichella, F. Dentali, P. Di Micco, P. D'Onofrio, R. Duce, P. Ferrazzi, E. Grandone, G. Lessiani, C. Lodigiani, D. Mastroiacovo, F. Pace, R. Pesavento, M. Pinelli, R. Poggio, P. Prandoni, M. Rosa, L. Rota, E. Tiraferri, D. Tonello, A. Tufano, U. Venturini, A. Visonà, B. Zalunardo. Latvia: A. Belovs, K. Sablinski, A. Skride. Portugal: A. Barbosa, J.L. Ribeiro, M.S. Sousa. Macedonia: M. Bosevski, M. Zdraveska. Switzerland: H. Bounameaux, L. Mazzolai.

Coordinator of the RIETE Registry: M. Monreal; RIETE Steering Committee Members: H. Decousus, P. Prandoni and B. Brenner; RIETE National Coordinators: R. Barba (Spain), P. Di Micco (Italy), L. Bertoletti (France), I. Tzoran (Israel), A. Reis (Portugal), M. Bosevski (Macedonia), H. Bounameaux (Switzerland), R. Malý (Czech Republic), P. Wells (Canada) and M. Papadakis (Greece); RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service.

Author roles were as follows. M. Peris contributed to the design, analysis, interpretation of data, collected patients and approved the final version of the article. D. Jiménez contributed to the design, analysis, interpretation of data, collected patients and approved the final version of the article. A. Maestre contributed to the design, analysis, interpretation of data, collected patients and wrote the article. C. Font contributed to the interpretation of data, collected patients and approved the final version of the article. A.J. Tafur contributed to the interpretation of data and approved the final version of the article. L. Mazzolai contributed to the interpretation of data, collected patients and approved the final version of the article. B. Xifre collected patients and approved the final version of the article. A. Skride collected patients and approved the final version of the article. F. Dentali collected patients and approved the final version of the article. M. Monreal contributed to the design, analysis and interpretation of data, collected patients, wrote the article and obtained funding.

References

- 1 Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, *et al.* Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* 1998; 208: 209–215.
- 2 Dentali F, Ageno W, Becattini C, *et al.* Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518–522.
- 3 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practices Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S–e494S.
- 4 Lyman G, Khorana AA, Kuderer NM, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189–2204.
- 5 den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, *et al.* Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2405–2409.
- 6 Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, *et al.* Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer* 2012; 78: 161–166.
- 7 Douma RA, Kok MGM, Verberne LM, *et al.* Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010; 125: e306–e309.
- 8 Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology* 2006; 239: 563–575.
- 9 O’Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, *et al.* Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: Clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1712–1719.
- 10 Gladish GW, Choe DH, Marom EM, *et al.* Incidental pulmonary emboli in oncology patients: Prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology* 2006; 40: 246–255.
- 11 Cronin CG, Lohan DG, Keane M, *et al.* Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 162–170.
- 12 Browne AM, Cronin CG, English C, *et al.* Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 798–803.
- 13 Font C, Farrús B, Vidal L, *et al.* Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 2101–2106.
- 14 Soler S, Delgado C, Ballaz A, *et al.* Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 1: S16–S19.
- 15 van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, *et al.* Risk of recurrent venous thromboembolism and major haemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism amongst treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 105–113.
- 16 Monreal M, Falgá C, Valdés M, *et al.* Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950–1956.
- 17 Ruíz-Gimenez N, Suárez C, González R, *et al.* Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26–31.
- 18 Nieto JA, Solano R, Ruíz-Ribó MD, *et al.* Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1216–1222.
- 19 Laporte S, Mismetti P, Decousus H, *et al.* Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica Venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117: 1711–1716.
- 20 Khorana AA, O’Connell C, Agnelli G, *et al.* Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2602–2604.

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL

ISSN: 0903-1936

EUROPEAN RESPIRATORY SOC JOURNALS LTD
442 GLOSSOP RD., SHEFFIELD S10 2PX, ENGLAND
ENGLAND

[Go to Journal](#) [Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#)

Titles

ISO: Eur. Resp. J.
JCR Abbrev: EUR RESPIR J

Categories

RESPIRATORY SYSTEM - SCIE

Languages

ENGLISH

12 Issues/Year;

Key Indicators

Year ▾	Total Cites Graph	Journal Impact Factor Graph	Impact Factor Without Journal Self Cites Graph	5 Year Impact Factor Graph	Immediacy Index Graph	Citable Items Graph	Cited Half-Life Graph	Citing Half-Life Graph	Eigenfactor Score Graph	Article Influence Score Graph	% Articles in Citable Items Graph	Normalized Eigenfactor Graph	Average JIF Percentile Graph
2015	30,252	8.332	7.084	7.284	2.710	248	8.0	5.8	0.05287	2.378	93.95	6.02585	95.690
2014	28,687	7.636	6.206	6.862	2.748	246	7.8	5.8	0.05317	2.162	93.50	5.95466	93.966
2013	27,463	7.125	6.256	6.680	1.990	299	7.6	6.5	0.05595	2.108	91.30	6.16657	93.519

[Compare Selected Journals](#) [Add Journals to New or Existing List](#) [Customize Indicators](#)

Select All		Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor ▾	Eigenfactor Score
<input type="checkbox"/>	1	Lancet Respiratory Medicine	2,343	15.328	0.01200
<input type="checkbox"/>	2	AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE	53,045	13.118	0.09232
<input type="checkbox"/>	3	EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL	30,252	8.332	0.05287
<input type="checkbox"/>	4	THORAX	19,740	8.121	0.03302
<input type="checkbox"/>	5	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	8,788	7.509	0.02545
<input type="checkbox"/>	6	CHEST	44,914	6.136	0.07151
<input type="checkbox"/>	7	Journal of Thoracic Oncology	10,099	5.040	0.03484

