

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
ONCOLÓGICOS:
IMPLICACIONES CLÍNICAS Y
PRONÓSTICAS**

Núria Mulet Margalef

Tutora: Dra Enriqueta Felip Font

(Departamento de Medicina)

Trabajo de investigación. Convocatoria Junio 2011

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, a Oriol y a la Dra Felip por el apoyo constante en la
realización del presente trabajo.

“En la naturaleza nada hay superfluo”

Averroes (1126-1198): filósofo y médico hispanoárabe

ÍNDICE

MOTIVACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO y BREVE DESCRIPCIÓN 6

PARTE TEÓRICA

1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
(ETV) EN LOS PACIENTES CON CÁNCER10

1.1. Papel de sustancias procoagulantes tumorales en el desarrollo de ETV .10

2. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES CON CÁNCER:
ASPECTOS PRONÓSTICOS14

3. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
VENOSA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER 18

3.1. Factores de riesgo relacionados con el proceso neoplásico 18

3.1.1. *Sitio del tumor primario, histología y estadio de la enfermedad* 18

3.1.2. *Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad neoplásica* 19

3.2. Factores de riesgo relacionados con el tratamiento antineoplásico o de
soporte 20

3.2.1. *Anemia, transfusiones de hemoderivados y uso de factores de crecimiento* ...20

3.2.2. *Quimioterapia y otros tratamientos* 21

3.2.3. *Cirugía oncológica* 22

3.2.4 *Catéter venoso central* 23

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

3.2.5 <i>Pacientes hospitalizados</i>	24
3.3. Factores de riesgo relacionados con el paciente	27
3.3.1. <i>Edad, sexo, raza, ps y comorbilidades</i>	27
3.3.2. <i>Historia previa de enfermedad tromboembólica</i>	26
3.4. Factores de riesgo relacionados con biomarcadores	26
3.4.1. <i>Número de plaquetas y leucocitos previo al inicio de quimioterapia</i>	26
3.4.2. <i>Otros biomarcadores</i>	27
3.5. Modelos de estratificación de ETV en pacientes ambulatorios	28
4. PROCESO DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	30
5. TRATAMIENTO y PROFILAXIS de ETV en ENFERMOS NEOPLÁSICOS.	31
5.1. Profilaxis antitrombótica en enfermos neoplásicos hospitalizados.....	35
5.2. Profilaxis antitrombótica en enfermos neoplásicos ambulatorios	36
5.3. Profilaxis antitrombótica en pacientes sometidos a cirugía oncológica.....	37
5.4. Tratamiento de ETV en pacientes con cáncer.....	38
5.5. Tratamiento del TEP recurrente en los pacientes neoplásicos	44
5.6. Tratamiento del TEP incidental en los pacientes neoplásicos	46
5.7. La heparina como posible tratamiento antineoplásico	46

PARTE EXPERIMENTAL

1. RESUMEN	48
2. INTRODUCCIÓN	49
3. MATERIAL Y MÉTODOS	53
4. RESULTADOS	56
4.1. TEP incidental en pacientes con neoplasia no activa	57
4.2. TEP incidental en pacientes con neoplasia activa	62
5. DISCUSIÓN	69
6. CONCLUSIÓN	76
7. BIBLIOGRAFÍA	77

MOTIVACIONES DEL PRESENTE ESTUDIO y BREVE DESCRIPCIÓN

Des del siglo XIX se conocen los trabajos en los que Trousseau describió la relación entre las trombosis venosas y las enfermedades neoplásicas. De aquí que se acuñara el nombre de síndrome de Trousseau a la entidad que engloba el diagnóstico de cáncer con un espectro amplio de alteraciones hemostáticas, siendo los tromboembolismos venosos las más frecuentes, ya sean tromboembolismos pulmonares (TEPs) o trombosis venosas profundas (TVP), ambos englobados dentro de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

La idea de realizar el estudio *EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS* parte de la rotación en planta de Oncología Médica, tras objetivar que un número importante de pacientes ingresaba por TEPs, poniendo de manifiesto los resultados de los trabajos de Trousseau. No obstante, no todos los enfermos presentaban síntomas en el momento del diagnóstico del TEP, en algunos de ellos el diagnóstico se había realizado a partir de una tomografía computerizada (TC) de reestadiaje de la enfermedad tumoral. En estos pacientes en particular siempre se generaba la duda sobre si era preciso un manejo hospitalario, o bien ambulatorio era suficiente, qué potenciales complicaciones se podían asociar a dicho diagnóstico, qué implicaciones pronósticas tenía, además era causa de retrasos en el tratamiento antineoplásico y generaba consumo de recursos hospitalarios.

Por los motivos expuestos anteriormente decidimos realizar un estudio retrospectivo acerca de las características clínicas y la evolución de los enfermos ingresados en planta de Oncología por TEPs incidentales, con el fin de extraer conclusiones que en parte ayudaran a resolver dichas dudas o bien a plantear nuevas hipótesis.

Previo al desarrollo del estudio, iniciaremos el presente trabajo con un marco teórico extenso para contextualizar la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes oncológicos en todos los aspectos: fisiopatología,

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

implicaciones pronósticas, factores de riesgo, proceso diagnóstico y tratamiento, y que a su vez ha servido de base para la realización de la parte experimental.

Posteriormente, se describirá el estudio o parte experimental en la forma habitual: introducción, métodos, resultado, discusión y bibliografía.

PARTE TEÓRICA

1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV) EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

La enfermedad neoplásica, de forma general, conlleva un riesgo relativo de 4'1 de presentar ETV, y de hasta 6'5 en pacientes en tratamiento con quimioterapia. (1, 2)

El motivo por el cual los pacientes con enfermedad neoplásica presentan más riesgo de desarrollar trombosis se podría resumir con la tríada de Virchow: estasis sanguíneo (ya sea por encamamiento del paciente o por compresión de vasos por la masa tumoral); daño vascular (por quimioterapia o otras terapias, dispositivos intravasculares que utilizan estos pacientes, invasión tumoral...) e hipercoagulabilidad sanguínea provocada por sustancias procoagulantes que son liberadas por el propio tumoral. (3, 4)

1.1. PAPEL DE LAS SUSTANCIAS PROCOAGULANTES TUMORALES EN EL DESARROLLO DE ETV

De entre las sustancias procoagulantes liberadas por los propios tumores, una de las que ejerce un papel fundamental en el desarrollo de trombosis en los enfermos con cáncer es el factor tisular.

El factor tisular es una proteína transmembrana que se une a los factores VII y VIII de la coagulación, formando un complejo que actúa de iniciador de la coagulación in vivo, hecho que promueve la producción de trombina y fibrina. (2,3)

En condiciones normales, el factor tisular está expresado en niveles altos a la adventicia de los fibroblastos de los vasos sanguíneos, facilitando así la activación de la coagulación después de un traumatismo. También se encuentra expresado en algunos órganos como el cerebro, el corazón, el riñón y la placenta proporcionándoles una cierta protección desde el punto de vista hemostático. Es preciso destacar que en la sangre de pacientes sanos el factor

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

tisular se puede también encontrar, pero a niveles muy bajos y envuelto de micromembranas que derivan de células.

No obstante, en ciertas condiciones patológicas, como por ejemplo en las enfermedades cardiovasculares, la sepsis, la diabetes y las neoplasias, el factor tisular puede estar sobreexpresado en las células de músculo liso y en el endotelio.

La expresión de factor tisular está descrita en las células neoplásicas de todo tipo de tumores, pero sus niveles no son homogéneos entre las distintas neoplasias. Así, aquellos tumores que presentan más complicaciones tromboembólicas, suelen ser aquellos tumores con mayores niveles de expresión de factor tisular, por ejemplo, páncreas y SNC.

De la misma manera, la lisis tumoral que provoca el tratamiento quimioterápico, implica un aumento de los niveles circulantes de factor tisular. (3, 4)

Por tanto, en conclusión, la enfermedad neoplásica es causa importante de aumento de niveles circulantes de factor tisular, promoviendo así un estado de hipercoagulabilidad.

Si los niveles de factor tisular circulantes en pacientes con cáncer pueden ser utilizados de biomarcador de riesgo trombótico no está claro a día de hoy, pero sí que se han descrito datos que relacionan menor supervivencia de pacientes con neoplasias y niveles altos de factor tisular.

El factor tisular, aparte de estar claramente implicado en la trombofilia de los pacientes neoplásicos, también se encuentra involucrado en el desarrollo de metástasis vía hematológica, en la angiogénesis y el crecimiento tumoral, según resultados de modelos pre-clínicos.

Tras describir la implicación del factor tisular en el desarrollo tumoral, no es de extrañar que se haya planteado como posible diana terapéutica antitumoral, aunque su investigación está todavía en etapas muy preliminares.

(2, 5)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

La expresión de factor tisular por parte de las células neoplásicas se encuentra bajo el control de oncogenes y genes supresores de tumores como el gen del EGFR, RAS, p53 y PTEN, indicando que el factor tisular forma parte del “programa genético” que media la transformación y progresión tumoral. Por ejemplo, se han descrito modelos pre-clínicos en que mutaciones activadoras de KRAS o pérdidas de p53 (ambas lesiones genéticas que indican progresión tumoral) se asocian a aumento de transcripción del factor tisular con las implicaciones anteriormente descritas que este hecho podría tener. (3)

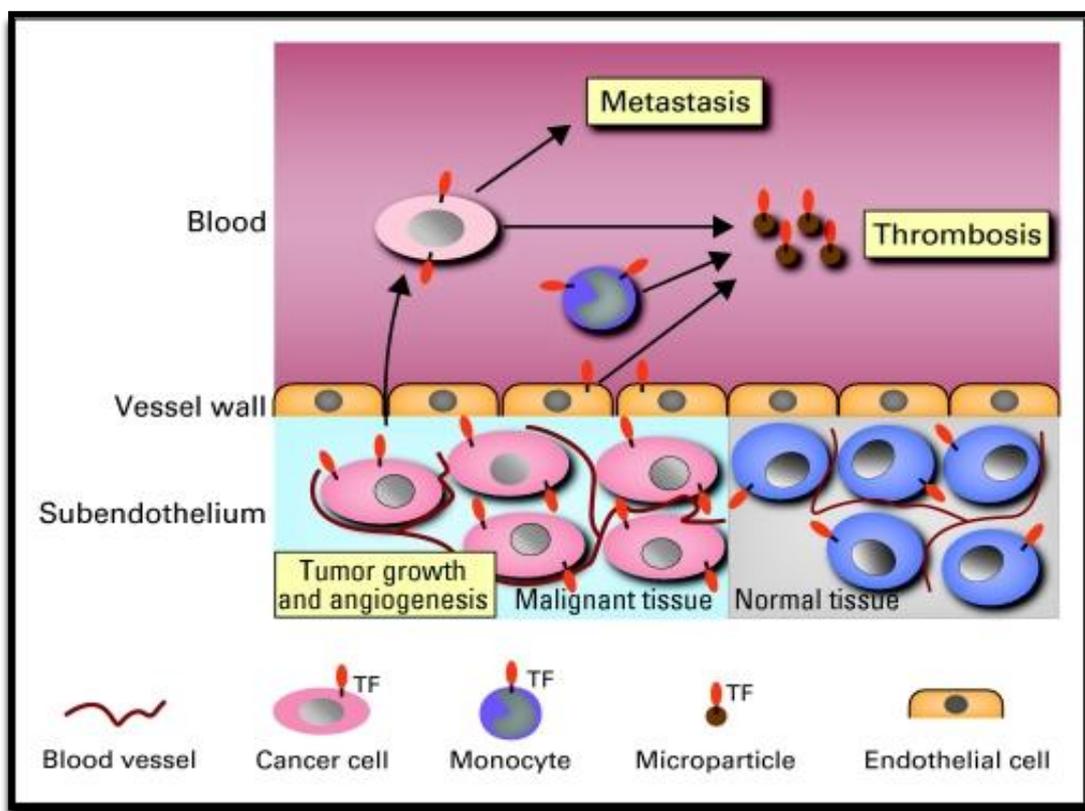


FIGURA 1. Expresión de factor tisular en células normales y células neoplásicas. Implicación del factor tisular en el desarrollo tumoral.

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

A parte del factor tisular, también hay otras sustancias procoagulantes que expresan las células tumorales y que, en consecuencia, contribuyen al estado de hipercoagulabilidad de los pacientes neoplásicos. Estas otras son, por ejemplo, el cancer procoagulant, mucinas, citoquinas, interlequinas y componentes del sistema fibrinolítico, como el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y 2 que más que a la formación de trombosis, contribuyen a la lisis celular necesaria para la invasión tumoral, implicando por tanto, riesgo de sangrado. (5)

2. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES CON CÁNCER: ASPECTOS PRONÓSTICOS

El TEP se asocia a una mortalidad de hasta el 30% si no se trata adecuadamente, aunque puede descender hasta el 8% si la terapia es correcta y dependiendo también de las comorbilidades de los pacientes. Aún así, las tasas de recurrencia pueden llegar hasta el 50%, según las series, y cabe destacar que suelen ser recurrencias entre la primera y sexta semana del diagnóstico inicial. (6, 7)

Con el tratamiento adecuado, un 50% de los pacientes presentan una resolución de los defectos de repleción en las próximas 2-4 semanas al inicio de la anticoagulación, aunque la resolución completa se produce en 2/3 de los enfermos. (7)

Tal y como se ha expuesto en el apartado 1, la enfermedad neoplásica implica mayor riesgo de TEP. Por dicho motivo, un diagnóstico de TEP en la población general plantea a los clínicos la duda sobre la existencia de un proceso neofornativo subyacente.

Carson et al publicaron en 1992 un estudio prospectivo de 399 pacientes diagnosticados de TEP sintomático, observando que hasta un 18% de ellos presentaban un proceso neoplásico de base (tabla 1). Asimismo, entre los pacientes fallecidos como consecuencia del TEP la presencia de cáncer se asociaba a un riesgo relativo de mortalidad al año del 3'8 (además del fallo cardíaco izquierdo, edad > 60 y enfermedad pulmonar crónica). (tabla 2) (6)

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

Table 1. Selected Base-Line Characteristics of 399 Patients with Pulmonary Embolism.

CHARACTERISTIC	No. (%) OF PATIENTS
Age (yr)	
<40	73 (18.3)
40-59	103 (25.8)
≥60	223 (55.9)
Male sex	214 (53.6)
Cancer	73 (18.3)
Left-sided congestive heart failure	86 (21.6)
Mean pulmonary arterial pressure ≥30 mm Hg*	98 (24.6)
Ischemic heart disease	82 (20.6)
Stroke	39 (9.8)
Chronic lung disease	52 (13.0)
History of thrombophlebitis	72 (18.1)
History of pulmonary embolism	24 (6.0)
History of trauma to lower extremity	48 (12.0)
Surgery in previous 3 mo	165 (41.4)
Type of service	
Medicine, coronary care unit	148 (37.1)
Outpatient, emergency room	113 (28.3)
Surgery	91 (22.8)
Intensive care unit	44 (11.0)
Other	3 (0.8)

*Data were missing for 19 patients (4.8 percent).

**TABLA 1. Relación de enfermos en la serie de tepts de Carson et al con
antecedente de neoplasia (6)**

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

Table 4. Characteristics Associated with One-Year Mortality in the 399 Study Patients.*

CHARACTERISTIC	RELATIVE RISK (95% CI)	
	DERIVATION DATA SET	VALIDATION DATA SET
Cancer	3.8 (2.3–6.4)	4.4 (2.1–9.5)
Left-sided congestive heart failure	2.7 (1.5–4.6)	2.6 (1.2–5.7)
Chronic lung disease	2.2 (1.2–4.0)	3.2 (1.3–7.4)
Age >60 yr	2.2 (1.2–4.1)	1.4 (0.5–3.4)

*Values shown were derived by a Cox proportional-hazards survival analysis in which the variables considered for the model included age, sex, history of pulmonary embolism, ischemic heart disease, mean pulmonary arterial pressure ≥ 30 mm Hg, left-sided congestive heart failure, chronic lung disease, and stroke. CI denotes confidence interval.

TABLA 2. Factores de riesgo de mortalidad por tep en la serie de Carson et al. (6)

La existencia de un proceso neofornativo de base se asocia también al triple de riesgo de recurrencia de una ETV, en comparación con aquellos pacientes libres de neoplasias. (10)

Por el contrario, la existencia de un TEP en pacientes neoplásicos se asocia a mayor mortalidad relacionada con el propio cáncer. Sorensen et al correlacionaron el pronóstico de 668 pacientes diagnosticados de un proceso neofornativo de forma concomitante al diagnóstico de un fenómeno trombotico venoso. Observaron una peor supervivencia al año (12% vs 36%, $p < 0.001$) y mayor tasa de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (44% vs 35% $p < 0.001$), en comparación con aquellos pacientes diagnosticados de cáncer y sin ETV inicial. Asimismo, en aquellas neoplasias diagnosticadas a lo largo de un año después del episodio de trombosis venosa profunda, también observaron la misma tendencia en cuanto a tasa de metástasis y supervivencia.

Según los autores, los datos de este estudio indican que el pronóstico de un proceso neoplásico es peor cuando su diagnóstico es concomitante o cercano

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

en el tiempo con el de una ETV, y que este hecho no se puede justificar a priori por los estadios tumorales o las características de los pacientes en sí, sino por un mayor agresividad del proceso neoplásico. De esta afirmación se plantea la duda de si estos enfermos deberían recibir terapias más agresivas, ya sea anticoagulantes o antineoplásicas. (8) La explicación podría radicar en el papel de las sustancias procoagulantes liberadas por el propio tumor, con actividad tanto protrombótica como favorecedora del desarrollo tumoral, tal y como se ha reportado en el apartado 1.1.

Chew et al publicaron los datos procedentes de más de 100000 pacientes afectas de neoplasia de mama en las que objetivaron una incidencia a 2 años de ETE del 1'2%, siendo mayor en los 6 primeros meses del diagnóstico. Además la presencia de ETE impactaba de forma negativa en la supervivencia a 2 años, con una HR de 2'3. Curiosamente, el mayor impacto negativo se daba entre los estadios iniciales, indicando con la presencia de ETV podría ser indicador de mayor agresividad tumoral. (9)

La frecuencia de ETV en pacientes con cáncer está infraestimada, puesto que en series de autopsias de enfermos neoplásicos la existencia de ETV puede apreciarse hasta en el 50% de los casos. Además, la incidencia de ETV parece ser que ha aumentado en los últimos años por motivos no del todo conocidos, pero la toxicidad vascular secundaria a nuevos fármacos antineoplásicos se postula como una de las causas de dicho aumento. (10)

Las conclusiones relevantes de este apartado son:

- La mortalidad derivada de un TEP es mayor en aquellos pacientes afectos de un proceso neoplásico.
- La existencia de un proceso neoforativo de base se asocia al triple de riesgo de recidiva de una ETV.
- La existencia de una ETV en los pacientes con cáncer implica mayor agresividad tumoral y, por tanto, peor pronóstico relacionado con el cáncer.

3. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Los pacientes afectados de un proceso neofornativo, como ya se ha comentado previamente, presentan un incremento de riesgo de padecer una ETV, con una incidencia anual del 0'5% (vs 0'1% de la población general). Además las ETV son una de las causas más frecuentes de mortalidad entre los pacientes con cáncer. (11, 12)

No obstante, no todos los pacientes afectados de cáncer presentan el mismo riesgo de desarrollar una ETV, sino que depende también de distintos factores de riesgo que se describirán a continuación y que están en relación con la propia neoplasia, los tratamientos antineoplásicos y con el propio enfermo.

3.1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PROCESO NEOPLÁSICO

3.1.1. SITIO DEL TUMOR PRIMARIO, HISTOLOGÍA y ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD

Las mayores tasas de ETV en pacientes con tumores sólidos se observan entre los pacientes afectados de neoplasias del tracto gastrointestinal alto (gástrico, pancreático y hepato-biliar), pulmonares, renales, uterinas y primarias del sistema nervioso central, con prevalencias de entre 7-14%, 3-13%, 5%, 2-10% y 3-26% respectivamente. Si bien las neoplasias de mama y colorectales se asocian con menor frecuencia a ETV, su elevada incidencia entre la población general se traduce con un número elevado de diagnósticos de ETV en pacientes con dichos tumores.

Asimismo, hay estudios que postulan que dentro de un mismo tipo tumoral, el riesgo de ETV varía en función de la histología. Por ejemplo, dentro de las neoplasias de pulmón de célula no pequeña, la histología de adenocarcinoma

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

conlleva un riesgo de entre 2 y 3 veces mayor de ETV que la histología escamosa. (11)

Los estadios avanzados de la enfermedad se han postulado en la mayoría de estudios como factor de riesgo importante para ETV. De hecho, los enfermos metastásicos presentan un riesgo de ETV 58 veces mayor que los enfermos sin cáncer. No obstante, este hecho se podría explicar por el *peor performance status* (PS) que suelen presentar los pacientes con tumores avanzados y, por tanto, menor movilidad. (11)

<p>ECOG 0: PACIENTE ASINTOMÁTICO</p> <p>ECOG 1: SINTOMÁTICO PERO PACIENTE AMBULATORIO</p> <p>ECOG 2: SINTOMÁTICO, LEVANTADO DURANTE > 50% DE LAS HORAS DE VIGILIA</p> <p>ECOG 3: SINTOMÁTICO, SENTADO O EN CAMA > 50% DEL DÍA</p> <p>ECOG 4: ENCAMADO O CONFINADO EN UNA SILLA</p> <p>ECOG 5: MUERTE</p>
--

TABLA 3. *Performance status* según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

3.1.2. TIEMPO DES DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

El riesgo de desarrollar una ETV es mayor en el periodo inmediato al diagnóstico del proceso neoproliferativo. Según estudios poblacionales la OR de desarrollar una ETV en los 3 primeros meses del diagnóstico es de 53'5, la cual descende de forma progresiva a medida que pasa el tiempo, y es independiente de que los pacientes reciban quimioterapia en este periodo inicial. No obstante, el riesgo de ETV en pacientes neoplásicos no se iguala al de la población general hasta pasados 15 años del diagnóstico del tumor. (11)

3.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO O DE SOPORTE

3.2.1. ANEMIA, TRANSFUSIONES DE HEMODERIVADOS y USO DE FACTORES DE CRECIMIENTO

Los pacientes con niveles de hemoglobina previos al tratamiento de quimioterapia inferiores a 10 mg/dl presentan mayor riesgo de ETV, con una OR de 1'83 ($p=0'03$), en comparación a los pacientes con niveles normales de hemoglobina. (12)

Las transfusiones de concentrados de hematíes y de plaquetas se asocian a mayor riesgo de ETE, no obstante, las eritropoetinas recombinantes humanas (eritropoetina y darbopoetina), en comparación con las transfusiones de sangre, se asocian a un mayor riesgo de eventos trombóticos (entre los que se incluye las ETV), con un RR de 1'67, motivo por el cual se desaconseja su uso concomitante con agentes quimioterápicos con potencial trombogénico. No hay datos consistentes acerca de una posible disminución de la supervivencia global con el uso de eritropoetinas, y de si este posible efecto deletéreo estaría en relación con los eventos trombóticos o con el hecho que algunos tumores expresan en sus membranas celulares receptores para eritropoetinas. (11, 13, 14)

Los factores de crecimiento de granulocitos parece ser que pueden incrementar el riesgo de ETV en pacientes con cáncer y otros factores de riesgo asociados, pero no de forma significativa. (13)

3.2.2. QUIMIOTERAPIA y OTROS TRATAMIENTOS

Como se ha comentado en el apartado 1, el riesgo de desarrollar una ETV en pacientes con neoplasias es todavía mayor si éstos se encuentran en tratamiento. (1, 2)

Según los datos de estudios prospectivos, los esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas, platinos y mostazas nitrogenadas, son los que presentan mayor riesgo de ETV y, particularmente, cuando se administran a pacientes ingresados. (11)

La talidomida y la lenalidomida son los fármacos antineoplásicos que se asocian con mayores tasas de ETV, las cuales pueden llegar hasta el 28% cuando se administran en combinación con dexametasona o quimioterapia. (11)

Otros datos a destacar por lo que respecta el riesgo de ETV en relación al tratamiento antineoplásico, son los derivados de la terapia antiangiogénica, sobre todo el bevacizumab. Inicialmente se pensaba que sólo incrementaba los eventos arteriales, pero posteriormente se objetivó que su uso en combinación con quimioterapia implica un RR de ETV de 1'38. (15, 16, 17).

El tratamiento antihormonal con tamoxifeno, utilizado sobre todo en el tratamiento de las neoplasias de mama, presenta un riesgo de trombosis que afecta a 1 de cada 100 pacientes tratadas con este fármaco. (11)

El tratamiento con radioterapia no parece que aumente el riesgo de ETV, aunque los estudios que han evaluado dicho riesgo son pequeños. (11)

3.2.3. CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Los pacientes que se someten a una cirugía oncológica tienen el doble de riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda y más del triple de riesgo de presentar un tromboembolismo pulmonar mortal en comparación con aquellos pacientes intervenidos sin neoplasia de base, además dicho riesgo se puede mantener hasta 3 meses después de la cirugía. Antes de la implantación de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular en el contexto de la cirugía oncológica, la probabilidad de desarrollar una ETV en el postoperatorio era todavía mayor. (10, 11, 18)

Cabe destacar los datos del proyecto @RISTOS en el cual evaluaron 2373 pacientes de forma prospectiva sometidos a cirugía oncológica, observando una incidencia de entre 1 y 3% de ETV durante el mes siguiente a la intervención, pese a la profilaxis con heparina. Dicha incidencia era mayor en pacientes sometidos a cirugía digestiva y ginecológica, en comparación con la urológica. La edad \geq 60 años, los antecedentes de ETV, las neoplasias avanzadas, el proceso anestésico de más de 2 horas de duración y el reposo en cama mayor de 3 días eran factores que implicaban un riesgo relativo de entre 3 y 6 de desarrollar una ETV en el post-operatorio. (tabla 4). Asimismo, los autores postularon que los pacientes afectados de una neoplasia presentan también mayor riesgo de sangrado con la profilaxis con heparina. (18)

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

TABLE 3. Prognostic Risk Factors for VTE: Multivariable Logistic Regression Analysis

Variable	Effect	No. of Patients VTE/Non-VTE	OR	95% CI
Age class	≥60 versus <60 yr	≥60 yr: 42/1.516 <60 yr: 8/807	2.6	1.2–5.7
Previous VTE	Yes versus no	Yes: 5/36 No: 45/2.287	6.0	2.1–16.8
Anesthesia	≥2:00 versus <2:00 hr	≥2:00 hr: 48/1.762 <2:00 hr: 2/561	4.5	1.1–19.0
Staging	Advanced versus not advanced	Advanced: 38/1.078 Not advanced: 12/1.245	2.7	1.4–5.2
Bed rest	≥4 versus <4 days	≥4 days: 25/346 <4 days: 25/1.977	4.4	2.5–7.8

TABLA 4. Factores de riesgo de desarrollo de etv post-operatoria según estudio @ristos (18)

3.2.4. CATÉTER VENOSO CENTRAL

La colocación de un catéter venoso central es frecuente entre los pacientes oncológicos con el fin de poder realizar analíticas y administrar quimioterapia en aquellos enfermos con malos accesos venosos, así como administrar los fármacos en bombas de infusión continua como el 5-fluoracilo.

Tras la colocación de un catéter venoso central se desarrolla un tapón de fibrina alrededor del punto de inserción en las siguientes 24 horas de su colocación, pero dicho tapón no predice el desarrollo de una trombosis venosa profunda en dicho vaso y, además es muy infrecuente que embolice (en tal caso, dado el pequeño tamaño del tapón, la embolia suele ser asintomática).

La complicación más importante del catéter venoso central es la trombosis venosa profunda, que puede ocurrir entre el 12 y 74% de los casos de inserción del mismo, según las series, aunque hasta en más del 50% de los

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

casos son asintomáticas. Suelen también desarrollarse en el mes siguiente a su colocación, y hasta en un 11% de los casos puede complicarse con un embolismo pulmonar, aunque en más de la mitad de ocasiones asintomático.

De entre los factores de riesgo de desarrollo de trombosis asociada a catéter venoso central se encuentran: la presencia de malignidad (en algunas series destacan la histología de adenocarcinoma), trombofilias hereditarias o adquiridas, la colocación del catéter a nivel de vena cava (en lugar de en aurícula derecha), la realización de 2 o más intentos de colocación del catéter, haber llevado otro catéter venoso central y el número de luces del catéter (a más luces, mayor riesgo).

(10, 19)

Dado el riesgo de trombosis asociado a catéter venoso central en pacientes con cáncer se ha planteado desde hace años y en diversos estudios la posibilidad de mantener estos pacientes anticoagulados, ya sea de forma profiláctica o terapéutica, con heparina o con antagonistas de la vitamina K. (20)

Recientemente se ha publicado una revisión de la Cochrane Database que incluye los estudios publicados desde los años 70 hasta 2010 en los que se administraba heparina profiláctica o bajas dosis de anticoagulantes orales a los pacientes portadores de catéter venoso central. En dicha revisión no se observó una reducción significativa de trombosis venosas sintomáticas asociadas a catéteres, ni tampoco de muertes secundarias, aunque tampoco se apreció un aumento significativo del riesgo de sangrado. Los autores concluyen que se debe valorar el riesgo-beneficio en cada paciente de forma individual. (21)

3.2.5. PACIENTES HOSPITALIZADOS

Los pacientes neoplásicos ingresados presentan de forma significativa mayor riesgo de desarrollar ETV, el cual puede llegar a ser de entre el 4 y 18% según

datos procedentes de distintos estudios. Además, dicho aumento de riesgo se puede mantener hasta un mes después del ingreso. (11, 18)

3.3. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE

3.3.1. EDAD, SEXO, RAZA, PS (performance status) y COMORBILIDADES

La edad mayor o igual a 65 años se asocia a un leve aumento de riesgo de ETV (OR: 1'1, IC 1-1'1), aunque esta observación es aplicable sólo en el ámbito de hospitalización, puesto que se asume que los pacientes ambulatorios, pese a la edad, conservan un buen estado general o PS. (22, 23)

No hay datos consistentes acerca de si el sexo o la raza están relacionados con un mayor o menor riesgo de ETV. Parece ser que los pacientes africanos y americanos podrían presentar mayor riesgo en comparación con los asiáticos y pacíficos.

El hecho que los pacientes neoplásicos con peor PS tengan una menor movilidad, conlleva un estasis venoso que implica mayor riesgo de ETV y de recurrencias de la misma, en igualdad de condiciones por lo que acontece la enfermedad oncológica y/o el tratamiento.

En relación a las comorbilidades que presentan los enfermos oncológicos en el ámbito hospitalario, la presencia de infecciones, de embolismos arteriales, de enfermedad renal, de enfermedad pulmonar no neoplásica, se asocian con mayor riesgo de ETV, con unas OR respectivas de 1'8, 1'5, 1'5 y 1'4. A nivel ambulatorio, la anemia y la obesidad presentan una OR de 2'4 para ETV, en comparación con aquellos pacientes que no padecen dichas alteraciones. Además, en la mayoría de neoplasias el riesgo de ETV es mayor a mayor número de comorbilidades en un mismo paciente. (11, 22)

3.3.2. HISTORIA PREVIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Los pacientes neoplásicos con un antecedente de ETV personal o familiar, presentan de forma significativa un mayor riesgo de presentar una nueva ETV.

La afirmación anterior se pueden justificar por la probable existencia de otros factores de riesgo trombótico a parte de los relacionados con el cáncer, sobre todo la existencia de mutaciones que justificarían el impacto de la historia familiar en el riesgo de desarrollo de ETV.

Un 5% de la población es portadora de la mutación del factor V de Leiden, que se asocia a un riesgo de entre 3 y 8 veces mayor de riesgo de trombosis.

Asimismo, un 2% de la población es portadora de la mutación de la protrombina 20210A, la cual confiere un riesgo relativo de trombosis de 2.

Estos enfermos, pueden presentar un incremento de entre 12 y 17 veces del riesgo de ETV respecto aquellos enfermos con cáncer sin estas alteraciones, según datos de estudios de casos y controles. (1, 2, 10)

3.4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON BIOMARCADORES

3.4.1. NÚMERO DE PLAQUETAS Y LEUCOCITOS PREVIO AL INICIO DE QUIMIOTERAPIA

Según datos de estudios prospectivos, un número de plaquetas previo al inicio de quimioterapia mayor de 350000 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una ETV, con OR de 2'81 ($p= 0'0002$). (11, 13)

La posible explicación puede estar relacionada con la existencia de una enfermedad más agresiva que se traduzca como un estado de "hiperinflamación".

En relación a este estado secundario a la neoplasias, se conocen datos prospectivos de un estudio en el que se siguieron 507 pacientes afectos de neoplasias durante una mediana de 8 meses, observando que la presencia de

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

fiebre (sin evidencia clara de infección) en el último mes y los niveles altos de proteína C reactiva elevada se asocian a mayor riesgo de ETV de forma significativa, en comparación con aquellos enfermos que no presentan dichas características. No obstante, no fue posible descartar de una forma certera que dichos pacientes con elevación de reactantes de fase aguda presentaran una causa infecciosa subyacente oculta que también pudiera contribuir al riesgo de la ETV. (11, 13)

A parte del recuento plaquetar, los leucocitos previos al inicio de quimioterapia mayores de 11000 también se han asociado a un aumento de riesgo de ETV (10).

3.4.2. OTROS BIOMARCADORES

La importancia del factor tisular en el desarrollo de ETV en pacientes con cáncer se ha desarrollado en el apartado 1.1. Sus niveles se pueden conocer mediante distintas técnicas (IHQ, determinando sus niveles en sangre o bien determinando su actividad) y pueden ser útiles para predecir el desarrollo de ETV en enfermos neoplásicos, aunque los datos de los que se dispone hasta el momento actual son muy preliminares, como ya se ha comentado. En la misma línea, los niveles de D-dímero, si bien aportan poco beneficio en el diagnóstico del TEP en pacientes con cáncer, pueden ser predictivos de recurrencia de ETV. (11)

3.5. MODELOS DE ESTRATIFICACIÓN DE ETV EN PACIENTES AMBULATORIOS

La profilaxis antitrombótica en pacientes ambulatorios afectados de neoplasias en tratamiento activo no está indicada de entrada. (10)

No obstante, Khorana et al han desarrollado un modelo en base a distintas características de 2701 pacientes ambulatorios en tratamiento activo, con la intención de predecir qué enfermos ambulatorios se beneficiarían de la profilaxis antitrombótica.

Patient Characteristic	Risk Score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350,000/\mu\text{L}$	1
Hemoglobin $< 10\text{g/dL}$ or use of RBC growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11,000/\mu\text{L}$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

TABLA 5. Modelo predictivo de desarrollo de ETV en pacientes ambulatorios (11)

En función de la puntuación obtenida en el modelo anterior se establecen de 3 categorías, con un riesgo diferente de ETV en cada una de ellas con un periodo de seguimiento de 2'5 meses.

PUNTUACIÓN 0, CATEGORÍA DE BAJO RIESGO: las tasas de ETV son $< 1\%$

PUNTUACIÓN 1 o 2, CATEGORÍA DE RIESGO INTERMEDIO: las tasas de ETV son entorno al 2%

PUNTUACIÓN $> 0 = 3$, CATEGORÍA DE RIESGO ELEVADO: las tasas de ETV son entorno al 7%

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Es destacable que las tasas de ETV en el grupo de riesgo elevado son similares a las de los pacientes neoplásicos hospitalizados o sometidos a cirugía, en los cuales la profilaxis con heparina de bajo peso molecular está totalmente indicada porque es efectiva y segura. (11, 24)

El modelo anterior ha sido validado en una cohorte independiente de 1365 pacientes, pero tiene limitaciones, como por ejemplo que incluye pocos pacientes tratados con bevacizumab, con tumores de sistema nervioso central y con bajo PS. (24)

Actualmente está en proceso de reclutamiento un estudio fase III (NCT00876915) que randomiza a los pacientes neoplásicos en tratamiento activo con una puntuación de riesgo elevado en el modelo anterior a recibir dalteparina o placebo. (25)

4. PROCESO DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En la población general, el diagnóstico de TEP se realiza en función de la clínica y de los resultados de distintas exploraciones complementarias.

La clínica clásica del TEP es la disnea y el dolor torácico, junto con taquicardia y taquipnea en la exploración física, con auscultación pulmonar sin alteraciones. La disnea severa, la cianosis, el síncope y la hipotensión son sugestivos de TEP amenazante. (26)

Ante la clínica anteriormente descrita, se puede hacer una aproximación diagnóstica inicial de TEP mediante los criterios de Wells, los cuales se muestran en la tabla 6.

Clinical Characteristic	Score
Active cancer (patient receiving treatment for cancer within 6 months or currently receiving palliative treatment)	1
Surgery or bedridden for 3 days or more during the past 4 weeks	1.5
History of deep venous thrombosis or pulmonary embolism	1.5
Hemoptysis	1
Heart rate > 100 beats per minute	1.5
Pulmonary embolism judged to be the most likely diagnosis	3
Clinical signs and symptoms compatible with deep venous thrombosis	3

NOTE. A score of ≤ 4 indicates that pulmonary embolism is unlikely. A score of higher than 4 indicates that pulmonary embolism is likely.

TABLA 6. Criterios de Wells (26)

De acuerdo con estos criterios, los pacientes estratificados como de baja probabilidad para TEP presentan una prevalencia de TEP del 2%, los de probabilidad intermedia, del 19% y los de alta probabilidad, la prevalencia de TEP puede llegar hasta el 50%.

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Además de los criterios de Wells, el grupo Pisa-PED describió otro modelo de probabilidad de TEP utilizando la clínica, el resultado de radiografía de tórax y de electrocardiograma; y posteriormente Perrier et al crearon otro modelo incluyendo la mayoría de variables de los dos modelos anteriores.

(7, 25)

No obstante, el desarrollo de los modelos anteriores cuenta con una baja representación de pacientes afectados de cáncer (entre el 9 y 14%), por tanto no son aplicables con fiabilidad a esta población. (26)

La determinación del D-Dímero es también básica en el diagnóstico de TEP en la población general. El D-dímero es uno de los productos de degradación de la fibrina, y su elevación es inespecífica puesto que no sólo se produce en el TEP, sino también en procesos inflamatorios, cáncer... La sensibilidad del D-Dímero para el diagnóstico de ETV es mayor al 98%, pero su especificidad es muy baja, acerca del 40%, por la elevada frecuencia de falsos positivos. Además, el grado de elevación del D-Dímero es proporcional a la extensión del TEP. (7)

En el caso de los pacientes neoplásicos, el D-dímero tiene un valor predictivo negativo del 100%, pero en el 90% de los casos aproximadamente se precisa de una prueba de imagen que confirme la existencia de TEP por la elevada prevalencia de D-dímero alto en enfermos con cáncer. Por tanto, el diagnóstico de TEP en enfermos con cáncer se debe realizar mediante pruebas de imagen. (20, 26)

Por lo que respecta las pruebas de imagen utilizadas para diagnosticar un TEP se dispone de diversas opciones, cada una de ella con argumentos a favor y en contra.

En primer lugar está la gammagrafía de ventilación-perfusión. Es una técnica de imagen relativamente sencilla de realizar y que suele estar al abasto en el día a día de la práctica clínica. Una gammagrafía normal descarta el diagnóstico de TEP, pero éstas son la minoría, dado que en muchas ocasiones se aprecian defectos de perfusión que hasta en las 2/3 partes de los casos no son secundarios a un TEP. La probabilidad de TEP aumenta con el tamaño y el

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

número de defectos de repleción, pasando de ser del 80% con un solo defecto de repleción a ser $> 0 =$ al 90% con 3 o más defectos. La situación más común (hasta el 65% de los casos) es que la gammagrafía sea de probabilidad intermedia o baja.

En la actualidad, la gammagrafía de ventilación-perfusión se suele reservar para aquellos enfermos con alergia a contrastes iodados o insuficiencia renal, dado que la prueba de elección es el angio-TC, la cual es capaz de detectar hasta un 5% más de defectos de repleción en comparación con la anterior, visualizados como una obstrucción arterial.

(20, 25, 27)

Una de las limitaciones del angio-Tc es la dificultad para diferenciar entre trombos agudos vs crónicos, aunque hay signos indirectos que pueden orientar. En caso que fuera preciso establecer dicha diferencia, la RMN es de mayor utilidad. (28)

La técnica gold-standard para el diagnóstico de TEP es la angiografía pulmonar, aunque es una prueba costosa de realizar y de interpretar, con efectos secundarios no menospreciables (mortalidad del 0'5%), por lo que su realización se reserva para casos en los que es indispensable para el curso clínico del paciente conocer el diagnóstico de TEP, y que además las pruebas diagnósticas comentadas anteriormente han resultado inconcluyentes. (7)

Hasta un 75% de los pacientes diagnosticados de TEP presentan una trombosis venosa profunda (TVP) concomitante, las cuales suelen localizarse en venas proximales. No obstante, la mayoría de TVP en la población general (90%) se originan en la pantorrilla y es poco frecuente que causen un TEP. (7)

Es necesario dentro del proceso diagnóstico del TEP determinar la presencia de TVP mediante ecodoppler de miembros inferiores. En los enfermos neoplásicos la prueba de elección es el eco-doppler venoso, el cual tiene una sensibilidad del 97% para diagnosticar TVP proximales sintomáticas, aunque ésta desciende hasta el 60-70% cuando se trata de determinar TVP en la zona poplítea o proximales asintomáticas. Asimismo, para el estudio de TVP

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

proximales al ligamento inguinal (vena cava inferior, ilíaca común y externa) la prueba de elección es el angioTC o la resonancia magnética puesto que la ecografía presenta una limitación de técnica importante. (7, 26)

Cuando la sospecha clínica es de trombosis localizada a nivel de extremidades superiores, en relación o no a trombosis de catéter venoso central, la prueba de elección es también el ecodoppler venoso, con una sensibilidad del 80%. No obstante, y como en el caso de las TVP intraabdominales, la ecografía tiene una gran limitación para el diagnóstico de TVP intratorácicas o proximales a la vena subclavia, en tales casos es preciso la realización de un angioTC. (26)

En resumen, el diagnóstico de TEP se confirma si:

Angiografía pulmonar: muestra defectos de repleción intraluminales

AngioTC torácico: muestra defectos de repleción intraluminales

Gammagrafía de ventilación-perfusión: muestra elevada probabilidad además la probabilidad clínica es moderada/elevada.

Existe evidencia de TVP aguda con gammagrafía de ventilación-perfusión o angioTC indeterminado.

El ecocardiograma transesofágico o transtorácico no es una herramienta usada de rutina, pero puede aportar parámetros indirectos como la sobrecarga ventricular derecha o la regurgitación tricuspídea que sean orientativos de TEP en ausencia de otros diagnósticos, con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 90%. Asimismo, el ecocardiograma transesofágico es capaz de visualizar el trombo en las arterias pulmonares centrales, con una elevada especificidad (>90%), aunque es una prueba invasiva.

La ecocardiografía es útil además para estratificar el riesgo del embolismo pulmonar, alcanzando hasta un 30% de mortalidad en caso de objetivarse disfunción ventricular severa y shock cardiogénico. (29)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

La determinación de las troponinas en sangre es un parámetro que, al igual que la ecocardiografía, puede ayudar a determinar la gravedad del TEP. La elevación de dichas enzimas es de menor magnitud y de menor duración que en los casos del infarto de miocardio, pero su aumento se correlaciona con el daño del ventrículo derecho durante el proceso del embolismo pulmonar, por lo que se asocia a peor pronóstico, con un valor predictivo negativo para mortalidad por TEP del 97-99%. (20, 23, 29)

5. TRATAMIENTO y PROFILAXIS de la ETV en ENFERMOS NEOPLÁSICOS

5.1. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN ENFERMOS NEOPLÁSICOS HOSPITALIZADOS

Los pacientes neoplásicos hospitalizados deben recibir profilaxis antitrombótica en ausencia de sangrado activo o de otras contraindicaciones para la anticoagulación. (10)

La tabla 7 muestra las contraindicaciones para el uso de terapia anticoagulante profiláctica o terapéutica.

<u>CONTRAINDICATIONS TO PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC ANTICOAGULATION TREATMENT</u>
<ul style="list-style-type: none">• Recent central nervous system (CNS) bleed, intracranial or spinal lesion at high risk for bleeding• Active bleeding (major): more than 2 units transfused in 24 hours• Chronic, clinically significant measurable bleeding > 48 hours• Thrombocytopenia (platelets < 50,000/mcL)• Severe platelet dysfunction (uremia, medications, dysplastic hematopoiesis)• Recent major operation at high risk for bleeding• Underlying coagulopathy<ul style="list-style-type: none">➢ Clotting factor abnormalities (eg, factor VIII deficiency, severe liver disease)➢ Elevated PT or aPTT (excluding lupus inhibitors)• Spinal anesthesia/lumbar puncture• High risk for falls (head trauma)

TABLA 7. Contraindicaciones para el uso de terapia anticoagulante terapéutica o profiláctica (36)

La recomendación anterior se realiza en base a estudios randomizados realizados con enoxaparina, dalteparina y fondaparinux, los cuales han demostrado una eficacia en la prevención primaria de ETV en pacientes hospitalizados, aunque la población afecta de cáncer en dichos análisis es la minoría, por lo que no se pueden extraer datos firmes. No obstante, teniendo en cuenta que la hospitalización en los pacientes con cáncer se asocia a

mayor riesgo de ETV (tal y como se describe en el apartado 3.2.5), las guías clínicas de la ACCP (American College of Chest Physicians) recomiendan con un nivel de evidencia 1A esta medida, y teniendo en cuenta también que las complicaciones en forma de sangrado derivadas de la profilaxis con heparina de bajo molecular son pocas. (30)

5.2. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN ENFERMOS NEOPLÁSICOS AMBULATORIOS

Los pacientes neoplásicos ambulatorios no deben recibir profilaxis antitrombótica, a excepción de aquellos enfermos que reciben talidomida en combinación con quimioterapia o corticoterapia. (10)

Como se ha comentado en el apartado 3.5, están en estudio modelos que sirvan para predecir cuáles son los pacientes ambulatorios que tienen mayor riesgo de presentar ETV y que por tanto se podrían beneficiar de una anticoagulación profiláctica.

El posible beneficio de la profilaxis antitrombótica durante el período de quimioterapia ambulatoria ha sido base de estudio. Por ejemplo, en pacientes afectas de neoplasia de mama metastásica, el hecho de tratarlas con quimioterapia y bajas dosis de warfarina, se tradujo en un descenso significativo del riesgo de ETV del 85%, sin incremento de sangrado. (31)

Por el contrario, los estudios TOPIC 1 y 2, realizados con población afecta de neoplasia metastásica de mama y pulmón, respectivamente, randomizaban a los pacientes a recibir quimioterapia +/- certiparina o placebo con un seguimiento prospectivo. En ambos estudios se observó una tendencia al descenso de ETV en los pacientes tratados con certiparina, pero no significativo, así como un aumento del riesgo de sangrado. (32)

5.3. PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ONCOLÓGICA

En los pacientes que se someten a una cirugía oncológica deberían recibir profilaxis antitrombótica, sobre todo aquellos que se someten a una laparotomía, laparoscopia, o toracotomía de más de 30 minutos de duración, a excepción de aquellos enfermos con alto riesgo de sangrado o sangrado activo. (10)

Dicha profilaxis se debería iniciar de forma preoperatoria o el postoperatorio inmediato, hasta 7 o 10 días tras la cirugía, y se puede mantener hasta 4 semanas en enfermos de alto riesgo. Los datos procedentes de estudios randomizados muestran que en dichas cirugías de alto riesgo las tasas de ETV pueden variar de un 5-7% a 12-16% en función de si reciben profilaxis una semana o 4 semanas post-cirugía, respectivamente, sin un incremento del riesgo de sangrado. Los pacientes de alto riesgo se consideran aquellos con edad mayor o igual a 60 años, neoplasias en estadios avanzados, tiempo de cirugía mayor a 2 horas, ETE previa, y reposo en cama mayor de 3 días. (20)

La profilaxis mecánica, como por ejemplo las medias de compresión elástica y los neumáticos de compresión sobre el área poplítea, puede mejorar la eficacia antitrombótica en combinación con la profilaxis farmacológica en pacientes de alto riesgo, pero no sustituirla. De hecho, la profilaxis mecánica se ha asociado a una reducción del riesgo de TVP del 66% pero sólo de un 30% de riesgo de TEP. (12)

El tratamiento utilizado en la actualidad suele ser las heparinas de bajo peso molecular, que han demostrado la misma eficacia sin aumento del número de complicaciones hemorrágicas en comparación con las heparinas no fraccionadas y menor tasa de trombopenia inducida por heparina. Uno de los esquemas utilizados es la enoxaparina 40 mg/día subcutánea.

La tabla 8 muestra los regímenes que se pueden utilizar como terapia anticoagulante profiláctica.

<u>INPATIENT/OUTPATIENT PROPHYLACTIC ANTICOAGULATION TREATMENT</u> ^{1,2,3}
<ul style="list-style-type: none">• LMWH:⁴ (category 1 for inpatient)<ul style="list-style-type: none">➢ Dalteparin 5,000 units subcutaneous daily➢ Enoxaparin 40 mg subcutaneous daily➢ Tinzaparin⁵ 4,500 units (fixed dose) subcutaneous daily or 75 units/kg subcutaneous daily• Fondaparinux⁶ (category 1 for inpatient)<ul style="list-style-type: none">➢ Fondaparinux 2.5 mg subcutaneous daily• Unfractionated heparin: 5,000 units subcutaneous 3 times daily (category 1 for inpatient)• Aspirin 81-325 mg daily (for low-risk multiple myeloma outpatients only)⁷• Warfarin (adjusted to INR 2-3)⁸

TABLA 8. Regimenes de terapia anticoagulante profiláctica (36)

5.4. TRATAMIENTO DE ETV EN PACIENTES CON CÁNCER

Los pacientes afectados de neoplasia y ETV deben tratarse, en ausencia de contraindicaciones, con heparina de bajo peso molecular los 5 – 10 primeros días tras el episodio de ETV, y esta terapia es de elección para mantenerse durante los 6 meses siguientes en los casos de TEP, o durante los 3 meses siguientes en los casos de TVP. En caso que no se pueda administrar la heparina de bajo peso molecular, la alternativa son los antagonistas de vitamina K con un rango de INR de 2-3. (10)

Las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante son las mismas que las expuestas en la tabla 5.

Los objetivos de tratar la ETV en enfermos neoplásicos son los mismos que en la población general: prevenir la mortalidad por TEP; reducir las morbilidades a corto y largo plazo derivadas de una TVP o de un TEP y prevención de ETV recurrentes. Por ejemplo, hasta un 20- 50% de pacientes presentan un síndrome post-TVP, en forma de dolor crónico, edema y cambios cutáneos y en la sudoración. (33)

El estudio CLOT es el estudio de mayor tamaño muestral que compara el tratamiento de la ETV en enfermos neoplásicos con heparina de bajo peso molecular (dalteparina) versus el tratamiento con dicumarínicos (después de

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

una semana de dalteparina), ambos durante 6 meses, observando que el grupo del tratamiento con heparina presentaba menor tasa de recurrencias de ETV (17% vs 9%, $p=0.002$). Los datos acerca del riesgo de sangrado de ambos tratamientos no quedan claro. Si bien en el estudio CLOT no había diferencias significativas (ni tampoco en cuanto a mortalidad), hay otros datos que indican mayores complicaciones hemorrágicas con los dicumarínicos. No obstante, se debe tener en cuenta que, de forma general, los pacientes neoplásicos en tratamiento anticoagulante presentan mayor riesgo de sangrado con una HR aproximada de 2.2 en comparación con aquellos enfermos anticoagulados sin neoplasia de base. Normalmente, este riesgo de sangrado es mayor durante el primer mes de tratamiento anticoagulante, y se correlacionaría más con la extensión de la enfermedad tumoral que con una posible “sobrecoagulación”. (34)

Uno de los aspectos a tener en cuenta en enfermos neoplásicos es que suelen recibir muchos fármacos, no sólo antineoplásicos, hecho que limita también el uso de dicumarínicos los cuales presentan un elevado número de interacciones farmacológicas. Por ejemplo, la warfarina tiene más de 200 interacciones conocidas entre comidas, drogas y plantas. Además, es común que los pacientes con cáncer presenten vómitos, diarreas o hipoalbuminemia, causas que dificultan el mantenimiento del INR en rango terapéutico. (33)

Las heparinas no fraccionadas son una terapia muy efectiva para el tratamiento inicial de la ETV, pero presentan una vida media corta, con mucha variabilidad farmacocinética inter e intrapaciente que requiere monitorización estrecha, y con efectos secundarios no menospreciables como la trombopenia inducida por heparina y la osteoporosis con el uso prolongado. Además, los estudios que han comparado la heparina no fraccionada con la heparina de bajo peso molecular demuestran que ésta última es equivalente a la anterior por lo que respecta la mortalidad. (33)

Por los motivos expuestos anteriormente, por presentar menores interacciones con los tratamientos neoplásicos y por comodidad, las heparinas de bajo peso molecular son la primera opción de tratamiento en comparación con los

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

dicumarínicos y la heparina no fraccionada. No obstante, esta última se reserva para los casos de TEP con inestabilidad hemodinámica en los que es preciso un control estricto.

La tabla 9 muestra los regímenes que se pueden utilizar como terapia anticoagulante.

THERAPEUTIC ANTICOAGULATION TREATMENT FOR VENOUS THRO	
Acute Management: At diagnosis or during diagnostic evaluation:	
• Low-molecular-weight heparin (LMWH) ⁴	
> Dalteparin (200 units/kg subcutaneous daily) ⁵	
> Enoxaparin (1 mg/kg subcutaneous every 12 hours)	
> Tinzaparin ⁶ (175 units/kg subcutaneous daily)	
• Fondaparinux ⁷ (5 mg [< 50 kg]; 7.5 mg [50-100 kg]; 10 mg [> 100 kg] subcutaneous daily)	
• Unfractionated heparin (IV) (80 units/kg load, then 18 units/kg per hour, target aPTT of 2-2.5 x)	

TABLA 9. Regímenes de terapia anticoagulante a dosis terapéuticas (36)

Hay que conocer también que la dosis de heparina de bajo peso molecular se debe ajustar en pacientes con aclaramiento de creatinina $< 25-30$ ml/min, mediante la actividad del anti-Xa, cuya medida óptima se obtiene a las 3-4 horas de la administración del tratamiento subcutáneo. Asimismo, en casos de plaquetopenia se aconseja reducir la dosis al 50% si éstas son < 50000 , o bien se debe discontinuar la terapia si éstas son < 20000 . Es distinto cuando se trata a los pacientes con heparina a dosis profilácticas porque también es segura su administración en plaquetopenias < 20000 y puede aportar beneficio en el tratamiento de la ETV. (20, 33, 35, 36)

Fondaparinux es un inhibidor sintético selectivo del factor X activado que también se usa como terapia anticoagulante con actividad equiparable a las heparinas, pero con experiencia limitada en los pacientes con cáncer, por lo que no se recomienda todavía en la actualidad para tratar los enfermos neoplásicos con ETE. (33)

Después de los 6 meses establecidos de tratamiento del TEP, se puede plantear mantenerlo de forma indefinida o bien cambiarlo a antagonistas de vitamina K si el paciente presenta cáncer activo en tratamiento o no de

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

quimioterapia, aunque no se disponen de estudios clínicos que avalen dicha recomendación y se debe estudiar cada caso de forma individual. (20, 33)

Otra terapia a tener en cuenta en ciertas ocasiones es la trombolisis, que está indicada en pacientes afectados de TEP con riesgo vital, el cual presenta una mortalidad mayor del 15%, o bien afectados de trombosis íleo-femoral masiva o que persiste a pesar del tratamiento médico. La terapia trombolítica, ya sea farmacológica o mecánica reduce la mortalidad en casos de TEPs graves según los estudios realizados en base a población general. No obstante, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de sangrado que implica la trombolisis, y que puede ser de hasta 3 veces mayor, en comparación con la terapia anticoagulante. (33)

En los casos de pacientes con neoplasias del sistema nervioso central las recomendaciones son las mismas que se han descrito anteriormente, aunque se debería evitar en casos de sangrado intracraneal activo, cirugía reciente, trombocitopenia (< 50000 plaquetas) o coagulopatía.

Otras situaciones especiales son en los casos de metástasis a nivel de sistema nervioso central de melanoma, coriocarcinoma, tiroides y carcinoma renal de células claras, las cuales se asocian a un elevado riesgo de sangrado. Es limitada la información que se dispone acerca de la anticoagulación en estos pacientes, por lo que es preciso valorar muy bien cada caso de forma individual.

En los casos de pacientes ancianos las recomendaciones tampoco varían, pero se debe ajustar bien la dosis de anticoagulante porque presentan mayor riesgo de sangrado en comparación con los jóvenes.

Para el manejo del TEP, a parte de la anticoagulación, es preciso un ingreso hospitalario en la mayoría de ocasiones, dado que la mortalidad del TEP a los 3 meses es cercana al 15%. No obstante, el riesgo vital de TEP se puede estratificar mediante los criterios de Ginebra (tabla 10) o el índice de severidad del embolismo pulmonar (tabla 11 y 12), ambos con implicaciones pronósticas que están descritas en las tablas de a continuación. Según las puntuaciones

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

obtenidas en dichas escalas se puede plantear un manejo ambulatorio del TEP, aunque hay una serie de criterios, a parte de los expuestos en estos índices de severidad, que contraindican dicho manejo (tabla 13) (26)

Risk Factor	Geneva Risk Scale (points)
Active cancer	2
Systolic blood pressure < 100 mmHg	2
Concomitant DVT at diagnosis	1
History of VTE	1
Heart failure	1
Hypoxia (arterial PaO ₂ < 60 mmHg)	

NOTE. Geneva risk score: low risk = 2 or fewer points; high risk = 3 or more points.

TABLA 10. Criterios de ginebra de gravedad del embolismo pulmonar (26)

Adverse Outcome Predictors	Outcome Point Score
Age, in years	1 per year
Male sex	+10
Cancer	+30
Heart failure	+10
Chronic lung disease	+10
Heart rate ≥ 110 per minute	+20
Systolic blood pressure < 100 mmHg	+30
Respiratory Rate ≥ 30 per minute	+20
Temperature < 36° Celsius	+20
Altered mental status	+60
Arterial oxygen saturation < 90%	+20

NOTE. A patient's total point score is calculated by adding their age in years to the points earned by the presence of adverse outcome predictors.

TABLA 11 y 12. Índice de severidad del embolismo pulmonar (26)

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

Risk Category	Score (points)	90-Day Mortality	95% CI
1	0-65	0	0 to 4.1
2	66-85	2	0.2 to 7.1
Low, categories 1 + 2	0-85	1.1	0.1 to 3.8
3	86-105	7.7	3.1 to 15.2
4	106-125	12.2	4.1 to 26.2
5	> 125	17.9	7.5 to 33.5
High	> 85	11.1	6.8 to 16.8

TABLA 12.

Active bleeding or high risk of bleeding
Recent surgery (within 7 days)
Cardiopulmonary instability
Severe symptomatic venous obstruction
High risk pulmonary embolism*
Thrombocytopenia (platelets < 50,000/ μ L)
Medical/surgical condition requiring inpatient management
Medical non-compliance
Geographical or telephone inaccessibility
Poor hepatic function (international normalized ratio \geq 1.5)
Unstable renal function (eg, rising serum creatinine)
Poor home health care support environment

TABLA 13. Contraindicaciones para el manejo ambulatorio del tep (26)

El tratamiento recomendado para la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, que como el TEP forma parte de la ETV, es la anticoagulación entre 6 semanas y 3 meses, aunque en los estudios que se han desarrollado acerca del manejo óptimo hay poco porcentaje de pacientes con cáncer. (20, 26)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

La trombosis de la extremidad superior derecha es poco frecuente en comparación con el resto de entidades que engloban la ETV (7-13%), y se asocian sobre todo al catéter venoso central. En los casos que éste sea necesario, se recomienda anticoagular a los pacientes durante 3 meses y retirarlo sólo en el caso de inestabilidad hemodinámica o síntomas progresivos, valorando también la trombólisis. En cambio, si el catéter ya no es de utilidad, es preferible retirarlo de entrada e iniciar anticoagulación también durante 3 meses. En ausencia de catéter venoso central, los pacientes que desarrollan trombosis de extremidades superiores es importante descartar compresiones mediastínicas o axilares por masas tumorales o adenopáticas. (26, 33)

5.5. TRATAMIENTO DEL TEP RECURRENTE EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS

Los enfermos neoplásicos tienen mayor riesgo de ETV recurrente con una HR de 3'2 en comparación con aquellos enfermos con ETV pero sin cáncer, y sobre todo cuando la enfermedad tumoral es avanzada. (20, 33)

En los casos en los que a pesar de un tratamiento anticoagulante correcto reaparece un nuevo episodio de ETV hay distintas opciones de tratamiento, que son las que se muestran en la siguiente tabla. (36)

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

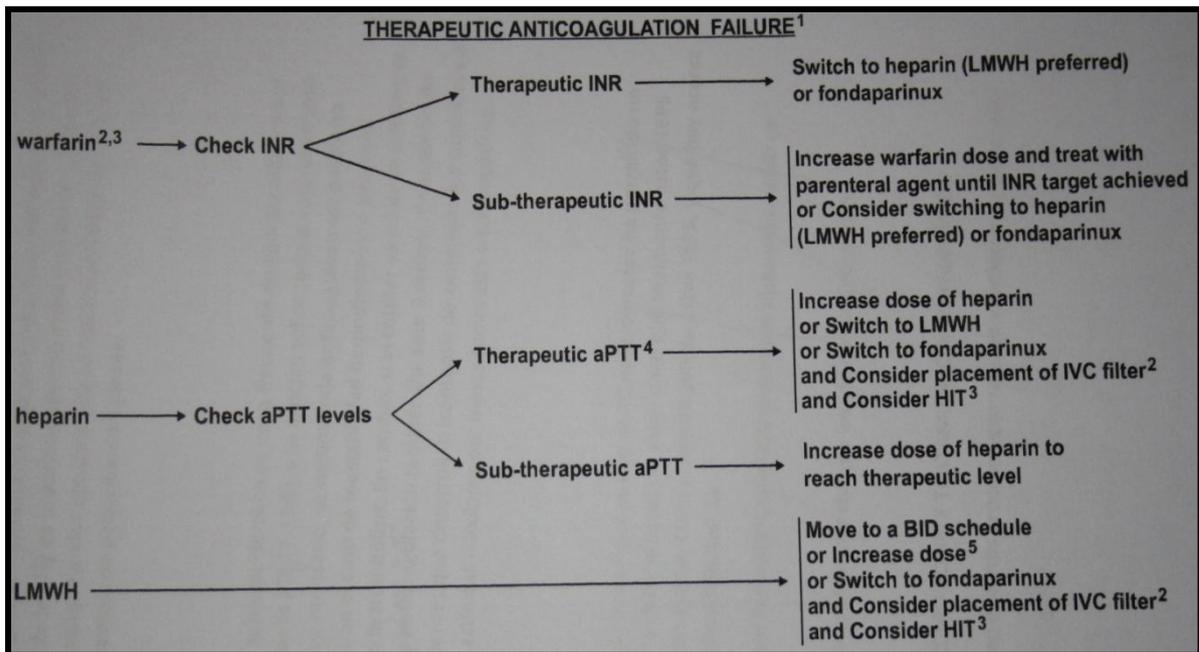


TABLA 14. Opciones de tratamiento del tep recurrente (36)

La colocación de un filtro de vena cava está indicada en casos de contraindicación a la terapia anticoagulante y en pacientes con ETV recurrente a pesar de terapia adecuada con heparina de bajo peso molecular. No obstante, es importante remarcar que si bien reducen el riesgo de TEP, no es así con el de TVP, ni tampoco mejoran el estado de hipercoagulabilidad que presentan los enfermos neoplásicos, por lo que no es de extrañar los datos obtenidos de estudios retrospectivos en los que hasta un 30% de casos puedan presentar ETV recurrentes a pesar de la colocación del filtro de vena cava. Además, no se disponen de estudios que evalúen la eficacia de dichos dispositivos en enfermos neoplásicos. En la población general, el único estudio randomizado realizado sólo muestra una reducción del TEP sintomático en los pacientes que se colocan estos dispositivos, con mayor tasa de TVP en este grupo y sin presentar ningún impacto en supervivencia, por lo que es preciso realizar una valoración de cada caso de forma individual. (26, 35)

5.6. TRATAMIENTO DEL TEP INCIDENTAL EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS

Los pacientes oncológicos diagnosticados de un TEP incidental deben recibir anticoagulación, con los mismos criterios que los pacientes oncológicos diagnosticados de un TEP sintomático.

Como se describirá en la parte experimental del presente trabajo, el diagnóstico del TEP incidental entre los enfermos oncológicos es relativamente frecuente, aunque a día de hoy los datos de los que se dispone acerca de esta entidad son escasos.

5.7. LA HEPARINA COMO POSIBLE TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Las heparinas están involucradas en distintos procesos que regulan el proceso de desarrollo tumoral, como por ejemplo: (10)

- Inhiben la proliferación de varios tipos celulares
- Reducen la actividad angiogénica
- Interfieren en la capacidad de migración de células tumorales y endoteliales

No obstante, dichas posibles acciones “antitumorales” de la heparina se han objetivado sólo en modelos pre-clínicos, y no está claro a día de hoy cómo se comportarían en organismos in vivo. (37)

Tras conocer las propiedades “antitumorales” de las heparinas, no es de extrañar que se hayan diseñado estudios evaluando un posible efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante añadido al tratamiento de quimioterapia estándar en pacientes no afectados de ETV, pero a día de hoy los datos procedentes de dichos estudios no permiten recomendar la terapia con fármacos anticoagulantes con el objetivo de aumentar la supervivencia en los pacientes neoplásicos.

PARTE EXPERIMENTAL

1. RESUMEN

El trabajo titulado *El tromboembolismo pulmonar asintomático en los pacientes oncológicos: implicaciones clínicas y pronósticas*, se ha realizado a partir del estudio de los enfermos oncológicos que ingresaban en planta de Oncología Médica a raíz del hallazgo de un TEP incidental en un TC de reestadiaje de la enfermedad neoplásica.

La enfermedad neoplásica activa es un claro factor de riesgo para el desarrollo de ETV, hecho que concuerda con las observaciones del presente estudio, en el que más del 80% de enfermos de la cohorte presentaban una neoplasia activa, la mayoría de ellos en estadios avanzados y en curso de tratamiento quimioterápico.

Asimismo, los pacientes con una neoplasia activa a los cuales se les diagnosticaba un TEP incidental presentaban una mala evolución, no en relación al proceso trombótico, sino en relación al cáncer. Entre estos enfermos, se ha observado una elevada frecuencia de mortalidad y de progresión tumoral durante los meses siguientes al diagnóstico del TEP incidental. Probablemente, estos hallazgos indiquen que la presencia de una ETV asintomática en los enfermos neoplásicos, se asocia con una mayor agresividad del cáncer subyacente.

2. INTRODUCCIÓN

El TEP es una entidad clínica que puede tener una evolución fatal en pocas horas si no se detecta y no se trata adecuadamente, pero dado que la clínica puede ser en ocasiones inespecífica o incluso ausente, su prevalencia reportada en series de autopsias es mayor que la prevalencia de los TEPs sintomáticos en la población general. Por ejemplo, una serie de autopsias antigua reportó una prevalencia del 14'6% de TEPs entre enfermos ingresados, sin que éste se hubiese sospechado en el 70-84% de los casos. (38, 39)

EL TEP diagnosticado de forma incidental, sin clínica acompañante, es una entidad cuya frecuencia ha aumentado en los últimos años, en parte debido a la mejoría de la sensibilidad del TC helicoidal, que permite hacer cortes de entre 1 y 3 mm. La prevalencia de TEPs incidentales hallados en TCs torácicos realizados por otros motivos que no fueran el estudio de esta sospecha diagnóstica se estima del 4-5% entre enfermos ingresados y del 0'6-0'9% entre enfermos ambulatorios. Curiosamente, se estima que entre un 70- 83% de los enfermos con TEPs incidentales presentan enfermedad neoplásica de base. La prevalencia de TEPs asintomáticos también es muy elevada (24%) entre pacientes traumáticos ingresados. (40, 41, 42)

El manejo del TEP incidental en la población general no está estandarizado, puesto que depende de las patologías de base del paciente y de la extensión del TEP. Se disponen de datos de pacientes afectados de TEP incidentales subsegmentarios que no han sido tratados con anticoagulantes y que han tenido una correcta evolución. No obstante, en enfermos afectados de TVP concomitante, de alteraciones genéticas o adquiridas que predispongan a un estado de trombofilia o de enfermedades cardiopulmonares, es recomendable la anticoagulación. (43)

Por lo que respecta la localización, según un análisis retrospectivo de 440 pacientes ambulatorios diagnosticados de TEP incidentales se objetivaron como localizaciones más frecuentes de dichos TEPs: lobar, segmentario y subsegmentario (representando el 90% del total). (7)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Los factores de riesgo para el desarrollo de un TEP incidental se describieron en un meta-análisis publicado en 2010 en el cual se señalaron como claros factores de riesgo la hospitalización y la presencia de una enfermedad neoplásica subyacente, con una OR de 4'27 y 1'8, respectivamente. (45)

Sebastian *et al* realizaron un estudio prospectivo con 385 pacientes oncológicos ambulatorios en los que se realizaba un TC de reestadiaje del cáncer, detectando una prevalencia de TEP incidental del 2'6%. (46)

Posteriormente, Browne *et al* llevaron a cabo un estudio prospectivo con 408 enfermos a los que también se realizaba un TC de reestadiaje, determinando una prevalencia de TEPs incidentales del 6'4% en enfermos neoplásicos hospitalizados, y del 3'4% en enfermos neoplásicos ambulatorios. Hasta un 78% de los pacientes con TEP asintomático eran metastásicos, y de hecho, los pacientes con metástasis y/o en curso de quimioterapia presentaban mayor prevalencia de TEPs asintomáticos (7% -enfermos metastásicos- vs 2% enfermos no metastásicos; $p=0'007$; 11% enfermos en tratamiento vs 3% enfermos sin tratamiento $p=0'005$). (47)

Según las recomendaciones de las guías clínicas de la ASCO (American Society of Clinical Oncology), los pacientes oncológicos diagnosticados de un TEP incidental deben ser anticoagulados, tal y como se ha comentado en el apartado 5.5. Sin embargo, son pocos los estudios que avalan dicha recomendación y a falta de más datos se actúa de forma similar al tratamiento de TEPs sintomáticos. (10)

Por ejemplo, Engelke *et al* publicaron un estudio en el que revisaban de forma retrospectiva los TCs de enfermos oncológicos realizados por varios motivos, encontrando una tasa de falsos negativos para TEP en la revisión inicial del 2'2%. Este hecho indica que un subgrupo de pacientes, a pesar de que presentaban un TEP, no se diagnosticó inicialmente y, por tanto, no recibieron anticoagulación. A pesar de ello, los autores no encontraron un aumento de morbimortalidad relacionado con el TEP de forma inmediata (a los 30 días de la realización del TC) ni tampoco un aumento de mortalidad al año de estos enfermos. (48)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Tampoco está claro si el hecho de anticoagular a los enfermos oncológicos diagnosticados de un TEP incidental se asocia a mayor riesgo de sangrado. Por ejemplo, en el estudio de Browne, todos los pacientes (excepto uno) diagnosticados de TEP incidental (18 en total) fueron anticoagulados y ninguno de ellos presentó complicaciones en forma de sangrado ni tampoco nuevas complicaciones trombóticas en los 6 meses de seguimiento. (47). Por el contrario, en el estudio de Engelke, los enfermos a los cuales no se les había diagnosticado el TEP incidental en el momento inicial y no habían recibido anticoagulación, presentaban menor tasa de complicaciones en forma de sangrado en comparación con los enfermos con anticoagulados. (48)

Por lo que respecta la localización de los TEPs incidentales en los enfermos oncológicos según el estudio de Browne, un 50% estaban confinados a nivel de arteria pulmonar principal o lobar, y el otro 50% a nivel de arterias segmentarias o subsegmentarias. No obstante, hasta en un 83% de los casos estaba implicaba más de una arteria. (47)

El estudio que presentamos a continuación pretende analizar la experiencia en la planta de Oncología Médica con los enfermos ingresados a raíz del diagnóstico de un TEP incidental.

Los objetivos del estudio son cuatro:

- Determinar qué características clínicas y factores de riesgo para ETV presentan los enfermos oncológicos que han sido diagnosticados de un TEP incidental, en función de si presentan una neoplasia activa o no.
- Determinar la gravedad del TEP incidental y la evolución del mismo, en función de si los pacientes presentan o no una neoplasia activa.
- Determinar la evolución y el pronóstico de la enfermedad neoplásica de los pacientes afectos de TEP incidental, en función de si presentan o no una neoplasia activa.
- Determinar la frecuencia de re-TEPs de los pacientes diagnosticados de TEPs incidentales tras iniciar la anticoagulación, y el tiempo que tardan en resolverse, en función de si los pacientes presentan o no una neoplasia activa.

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

El motivo por el cual se han analizado separadamente los datos procedentes de enfermos con neoplasia activa de aquellos que no la presentan es porque, como se ha expuesto previamente en este mismo apartado, la existencia de un cáncer es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un TEP incidental (45). Por consiguiente, se ha pretendido estudiar el papel de otros posibles factores de riesgo en el desarrollo de un TEP asintomático en los pacientes sin cáncer activo, así como las implicaciones que tiene el diagnóstico de un TEP incidental en este tipo de enfermos, en cuanto a la evolución de la propia ETV asintomática y también en cuanto a la evolución del proceso neoplásico no activo de entrada.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo del presente estudio se revisaron de forma retrospectiva los pacientes ingresados en la planta de Oncología Médica del Hospital Vall d'Hebron durante los años 2009 y 2010, y eran seleccionados para la cohorte aquellos que cumplían el siguiente criterio:

- Pacientes cuyo motivo de ingreso era el hallazgo de un TEP incidental en un TC de reestadiaje de la enfermedad neoplásica, sin presentar ningún síntoma relacionado con el TEP.

Todos los pacientes de la cohorte, tras el diagnóstico de TEP incidental, aparte de ser ingresados, iniciaron anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg de peso, ajustando la dosis mediante el factor anti-Xa si presentaban deterioro de la función renal o edad avanzada. Se instauró reposo absoluto durante 5 días y se les realizó una ecografía doppler de miembros inferiores con el fin de descartar TVP concomitantes.

Durante el período de tiempo descrito, se identificaron un total de 50 enfermos que cumplían las características anteriores de entrada, pero tras profundizar en la revisión de la historia clínica, 10 de ellos fueron excluidos porque presentaban síntomas que podían ser sugestivos de TEP.

Finalmente, con un total de 40 enfermos, se diseñó una base de datos con los ítems que describiremos a continuación, y cuya base bibliográfica se encuentra en el marco teórico expuesto anteriormente.

De cada paciente se recogieron los datos básicos como son el sexo, la edad (< 65 o > 65 años) y el PS del enfermo al diagnóstico del TEP incidental.

Asimismo, se recogieron las comorbilidades de los enfermos de la cohorte que pudieran estar implicadas en un mayor riesgo de desarrollo de ETV, y que son las descritas en el apartado 3.3.1. También se documentó si el paciente presentaba un antecedente de ETV con el fin de identificar un potencial riesgo trombótico no asociado a la neoplasia.

Otros ítems analizados fueron los ingresos hospitalarios del paciente en el mes previo al diagnóstico del TEP incidental, las cirugías oncológicas en los 3 meses previos a dicho diagnóstico, y si el paciente era portador de un catéter venoso central, todo ello por el aumento de riesgo de ETV que conllevan, tal y como se ha descrito en los apartados 3.2.3 y 3.2.5. Asimismo, y tal y como se ha expuesto en la INTRODUCCIÓN, el antecedente de un ingreso reciente es también factor de riesgo para el desarrollo de un TEP incidental, no sólo sintomático.

Acerca de la enfermedad oncológica, se recogieron los siguientes ítems:

-Presencia de enfermedad oncológica activa en el momento del diagnóstico del TEP incidental. Como se ha comentado en la INTRODUCCIÓN, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un TEP incidental.

-Tiempo que había transcurrido desde el diagnóstico del cáncer (o desde una progresión reciente tras un intervalo libre de enfermedad neoplásica) hasta el diagnóstico del TEP incidental. Tal y como se ha expuesto en el apartado 3.1.2, el mayor riesgo de ETV (aunque son datos referidos a ETV sintomáticas), es en los 6 meses siguientes al diagnóstico del cáncer.

-Sitio de neoplasia, histología y estadio. Según los datos descritos en el apartado 3.1.1, no todas las neoplasias implican el mismo riesgo de ETV, y parece ser que la histología adenocarcinoma podría ser la más involucrada en el desarrollo de ETV. Asimismo, el estadio avanzado de la enfermedad oncológica también conlleva mayor riesgo de ETV, aunque nuevamente, todos ellos son datos extrapolados de ETV sintomáticas.

-Compresión vascular por parte de la masa tumoral, hecho que forma parte de la tríada de Virchow tal y como se ha comentado en el apartado 1.

-Tratamiento antineoplásico o con antiangiogénicos en curso y uso de factores de crecimiento de la serie roja utilizados como terapia de soporte. Ellos son factores que pueden aumentar el riesgo de ETV sintomáticas, según los datos de apartado 3.2.1.

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Acerca de los TEPs incidentales, se documentó la extensión de los mismos, la existencia de TVP concomitante, y para valorar la gravedad del TEP incidental se calculó para cada enfermo el índice de severidad del embolismo pulmonar descrito en el apartado 5.3., pese a que es un índice usado en TEPs sintomáticos. Para ello fue preciso recoger los siguientes datos en el momento del diagnóstico del TEP incidental (aparte de la edad, el sexo y la neoplasia activa): signos de fallo cardíaco, frecuencia cardíaca y respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, tensión arterial, temperatura, alteración del estado mental y saturación de oxígeno a aire ambiente.

Lógicamente, no se recogió la clínica de los pacientes de la cohorte porque estaban asintomáticos la mayoría de ellos desde el punto de vista respiratorio.

Finalmente, en la evolución de los pacientes se determinó si habían presentado re-TEP, cuántos meses había pasado desde el diagnóstico del TEP incidental hasta que éste aparecía resuelto en una nueva prueba de imagen (TC) y, en relación a la enfermedad oncológica, se recogieron los siguientes datos:

- Tiempo que transcurrió desde el diagnóstico del TEP incidental hasta que el paciente falleció (en caso que hubiera fallecido).
- Tiempo que transcurrió desde el diagnóstico del TEP incidental hasta que el paciente presentó una progresión de la enfermedad oncológica (en caso que hubiera sucedido)
- Si el paciente sigue vivo tras el diagnóstico del TEP incidental.

Dado que la muestra del estudio es relativamente pequeña y heterogénea en cuanto a los procesos neoplásicos, no se han realizado cálculos estadísticos, siendo por tanto un estudio descriptivo.

4. RESULTADOS

Un total de 40 pacientes ingresados en la planta de Oncología en 2009 y 2010 con un hallazgo de TEP incidental, es decir, sin ninguna clínica asociada a esta entidad, fueron seleccionados para la cohorte de estudio. Pese a que los pacientes incluidos en el análisis se reclutaron en el periodo de dos años, no es posible determinar la incidencia de TEP incidental puesto que sabemos que algunos de ellos se han manejado de forma ambulatoria y por lo tanto no han sido ingresados.

Las características generales de la cohorte estudiada son las que se muestran en la tabla 1.

Como se puede apreciar, una 57'5% de los pacientes de la cohorte tenían 65 años o más, el 57'7% eran hombres y el 50% de la cohorte presentaban un PS de 2.

Las comorbilidades que se objetivaron en los pacientes de la cohorte fueron hepatitis víricas crónicas, cardiopatías y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y, en global, estaban presentes en el 20% de la cohorte.

Sólo un 5% de los pacientes presentaba el antecedente de una ETV en tratamiento anticoagulante.

En relación a otros factores de riesgo, un 17'5% de la cohorte habían requerido un ingreso hospitalario el mes previo al diagnóstico del TEP incidental, otro 17'5% eran portadores de un catéter venoso central y un 22'5% se habían sometido a una cirugía oncológica los 3 meses previos al diagnóstico del TEP incidental.

Finalmente, por lo que acontece el factor de riesgo más importante, la existencia de un proceso neoplásico activo, observamos que un 85% de la cohorte presentaba dicho antecedente.

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

CARACTERÍSTICAS	% (proporción en relación a la cohorte de estudio)
PS 2	50% (20/40)
EDAD > o = 65 años	57'5% (23/40)
COMORBILIDADES	20% (8/40)
ETV PREVIA + ANTICOAGULACIÓN	5% (2/40)
INGRESOS HOSPITAL (último mes)	17'5% (7/40)
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (3 últimos meses)	22'5% (3/40)
CATÉTER VENOSO CENTRAL	17'5% (7/40)
NEOPLASIA ACTIVA	85% (34/40)

TABLA 1. Características generales de la cohorte de estudio.

A partir de este momento, se desarrollarán los resultados en función de si los pacientes presentaban o no una neoplasia activa

4.1. TEP INCIDENTAL EN PACIENTES CON NEOPLASIA NO ACTIVA

En la cohorte de 40 pacientes, sólo 6 de ellos no presentaban una neoplasia activa en el momento del diagnóstico del TEP incidental, lo que supone un 15% del total.

De estos 6 enfermos, el 66'6% eran hombres y el 50% tenían más de 65 años, pero el 83'3% tenían un PS de 1 y ninguno de ellos presentaba una comorbilidad relevante.

Como posibles factores de riesgo para ETV en este subgrupo de pacientes estaban:

-El propio antecedente de la enfermedad neoplásica, el cual había sido en los 6 meses previos al diagnóstico del TEP incidental en 5 de los 6 casos (83'3%). En el caso restante, el diagnóstico del cáncer había sido 10 meses antes del diagnóstico del TEP incidental.

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Además, 5 de los 6 enfermos (83'3%) de este subgrupo habían presentado un adenocarcinoma de colon, y el restante un carcinosarcoma de endometrio.

Sólo uno de los 6 enfermos estaba en curso de QT adyuvante (representa el 16'6%).

-El antecedente de una cirugía oncológica previa, el cual estaba presente en 3 de los 6 enfermos, lo que supone un 50%.

-La presencia de un catéter venoso central, que estaba presente en 2 de los 6 enfermos (33'3%).

En relación a las características del TEP incidental, 4 de los 6 pacientes presentaron un TEP incidental múltiple bilateral (66'6% de los casos), y los 2 restantes un TEP incidental con afectación lobar unilateral. 2 de los 6 pacientes (un 33'3%) presentaban una TVP asociada.

Según el índice de severidad del embolismo pulmonar, 4 de los 6 enfermos presentaban una puntuación de bajo riesgo (66'7% de los casos), y 2 de ellos presentaban una puntuación de riesgo elevado (33'3% de los casos).

Además, ninguno de los 6 pacientes presentó un re-TEP ni complicaciones relacionadas con sangrados tras el inicio de la anticoagulación, y todos los TEPs incidentales se resolvieron en un intervalo variable de entre 2 y 5 meses, (la resolución del TEP se objetivó en TCs realizados para el reestadiaje de la enfermedad neoplásica).

El pronóstico de la cohorte de pacientes con el antecedente de una neoplasia no activa en el momento del diagnóstico del TEP incidental es relativamente bueno, puesto que 4 de ellos (66'6% de los casos) siguen vivos sin tener evidencia hasta el momento actual de recidiva de la enfermedad neoplásica; uno de ellos presentó una recidiva de la enfermedad neoplásica a los 7 meses del diagnóstico del TEP incidental y todavía sigue vivo (16'6% de los casos) y, finalmente, uno de ellos presentó una recidiva a los 5 meses del TEP incidental y en el contexto de dicha recidiva falleció.

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

La tabla 2 muestra resumidos los aspectos comentados hasta el momento acerca del subgrupo pacientes de la cohorte sin neoplasia activa.

EDAD		
> 65	3 pacientes	50%
< 65	3 pacientes	50%
SEXO		
MUJERES	2 pacientes	33'3%
HOMBRES	4 pacientes	66'7%
PS		
1	5 pacientes	83'3%
2	1 paciente	16'6%
COMORBILIDADES		
NO	6 pacientes	100%
SI	0 pacientes	0%
FACTORES DE RIESGO para ETV		
ETV PREVIA	0 pacientes	0%
IQ PREVIAS	3 pacientes	50%
INGRESOS PREVIOS	0 pacientes	0%
PAC	2 pacientes	33'3%
TIPO DE NEOPLASIA (e HISTOLOGÍA)		
COLON (ADK)	5 pacientes	83'3%
ENDOMETRIO (CARCINOSARCOMA)	1 paciente	16'6%
MESES (Dx de neoplasia-Dx de TEP incidental)		
< 6 meses	5 paciente	83'3%
>6 meses	1 paciente	16'6%
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CURSO		
SI	1 paciente	16'6%

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

NO	5 pacientes	83'3%
EXTENSIÓN DEL TEP		
MÚLTIPLE BILATERAL	4 pacientes	66'6%
IPSILATERAL LOBAR	2 pacientes	33'3%
GRAVEDAD DEL TEP		
BAJO RIESGO	4 pacientes	66'6%
ALTO RIESGO	2 pacientes	33'3%
TVP ASOCIADA		
SI	2 pacientes	33'3%
NO	4 pacientes	66'7%
RESOLUCIÓN TEP (2-5 meses)		
SI	6 pacientes	100%
NO	0 pacientes	0%
RE-TEP		
SI	0 pacientes	0%
NO	6 pacientes	100%
PRONÓSTICO		
VIVOS SIN ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	4 pacientes	66'6%
VIVOS CON ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	1	16'6%
MUERTOS	1	16'6%

**TABLA 2. Estudio de los 6 pacientes de la cohorte diagnosticados de TEP
incidental sin neoplasia activa.**

4.2. TEP INCIDENTAL EN PACIENTES CON NEOPLASIA ACTIVA

Los pacientes con neoplasia activa de la cohorte de estudio suman un total de 34, lo que supone un 85% de la población analizada. 20 de ellos tenían más de 65 años en el momento del diagnóstico del TEP incidental (58'8% de los casos), 15 eran mujeres (44'1% de los casos), 19 eran hombres (55'9% de los casos), y un total de 19 enfermos presentaba un PS de 2. 12 pacientes presentaban un PS de 1 (35'2% de los casos), y sólo 3 un PS de 3 (8'8% de los casos).

Asimismo, 8 de los pacientes afectados de TEP incidental y con una neoplasia activa tenían comorbilidades relevantes (23'6% de los casos). Dichas comorbilidades englobaban, tal y como se ha comentado en el apartado 3, las cardiopatías, las hepatitis víricas crónicas y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de ETV que presentaban el subgrupo de 34 pacientes con neoplasia activa eran:

-El antecedente de ETV previa en tratamiento anticoagulante. Este antecedente estaba presente en 2 de los 34 enfermos (5'9% de los casos). Asimismo, un paciente recibía también tratamiento anticoagulante por una miocardiopatía dilatada.

-El antecedente de una cirugía oncológica los 3 meses previos al diagnóstico del TEP incidental, presente en 5 de los 34 enfermos (14'7% de los casos).

-El antecedente de un ingreso previo (no motivado por la cirugía oncológica) el mes previo al diagnóstico del TEP incidental, presente en 7 de los 34 enfermos (20'6% de los casos).

-La presencia en los pacientes de un catéter venoso central, presente en 5 de los 34 enfermos (14'7% de los casos).

-La propia existencia de un proceso neoplásico activo. Este subgrupo de enfermos es muy heterogéneo por lo que respeta los lugares de las neoplasias: 4 enfermos de los 34 presentaban una neoplasia de colon (11'8% de los

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

casos), 3 enfermos una neoplasia de pulmón microcítica (8'8% de los casos), 8 enfermos una neoplasia de pulmón no microcítica (23'5% de los casos), 2 enfermos una neoplasia de esófago (5'9% de los casos), 5 enfermos una neoplasia de páncreas (14'7% de los casos), 1 enfermo una neoplasia gástrica (2'9% de los casos), 2 enfermos una neoplasia de vías urinarias (5'9% de los casos), 1 enfermo un sarcoma (2'9% de los casos), 4 pacientes una neoplasia de mama (11'8% de los casos), 2 pacientes una neoplasia de ovario (5'9% de los casos), 1 paciente una neoplasia de cérvix (2'9% de los casos) y un paciente un glioblastoma multiforme (2'9% de los casos).

En la tabla 3 se pueden apreciar los distintos tipos de neoplasias desglosadas por histología. Pese a la variedad de cánceres que presentaban el subgrupo de 34 pacientes, si se tiene en cuenta la histología de los mismos, el 55'9% de éstos eran de estirpe adenocarcinoma (un total de 19 neoplasias), siendo por tanto la histología más frecuente.

Los estadios de las neoplasias activas se subdividieron en localizados, localmente avanzados o metastásicos. Un total de 3 enfermos de los 34 presentaban un estadio localizado (8'8% de los casos), 6 un estadio localmente avanzado (17'6% de los casos) y 25 pacientes eran metastásicos (73'5% de los casos). Concretamente, de estos 25 pacientes metastásicos, 13 tenían un solo órgano afectado (52% de los metastásicos), 8 tenían 2 órganos afectados (32% de los metastásicos) y 4 tenían 3 órganos afectados (16% de los metastásicos).

Si la masa tumoral ejercía compresión de estructuras vasculares fue también analizado, y se observó que era así en 14 de los 34 pacientes (41'2% de los casos).

Del total de 34 pacientes con neoplasias activas, 18 de ellos fueron diagnosticados del cáncer dentro de los 6 meses previos al diagnóstico del TEP incidental (52'9% de los casos), y los 16 restantes lo fueron más allá de los 6 meses (47% de los casos). No obstante, en 11 de estos 16 pacientes (68'7% de los casos) sí que se había constatado una progresión tumoral dentro de los 6 meses previos al diagnóstico del TEP incidental.

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

A pesar de presentar una neoplasia activa, no todos los pacientes estaban en tratamiento quimioterápico en el momento del diagnóstico del TEP incidental, era así en 28 de los 34 enfermos (82'3% de los casos). 2 de los pacientes que estaban en curso de quimioterapia recibían un régimen de neoadyuvancia en el momento del TEP incidental (7'2% de los casos), 4 estaban en quimioterapia concomitante con radioterapia para estadios localmente avanzados (14'2% de los casos), y 22 recibían un régimen de quimioterapia para enfermedad metastásica (78'6% del los casos). De los 22 pacientes en curso de quimioterapia metastásica, 15 de ellos recibían la primera línea de tratamiento metastásico (68'2% de los casos).

6 enfermos de los 34 con neoplasia activa estaban recibiendo terapias antiangiogénicas en el momento del TEP incidental (17'6% de los casos). No obstante, ninguno de ellos recibía tratamiento de soporte con eritropoetinas, y sólo una paciente había recibido tamoxifeno los 5 meses previos al diagnóstico del TEP incidental (2'9% de los casos).

En relación a la extensión de los TEPs incidentales de los 34 pacientes con neoplasia activa, 17 de ellos eran múltiples y bilaterales (50% de los casos) y los 17 restantes eran ipsilaterales (50% de los casos). Concretamente, en 2 pacientes con TEP ipsilateral, éste afectaba la arteria pulmonar (5'9% de los casos) y 15 pacientes con TEP ipsilateral, éste afectaba una arteria lobar (44'1% de los casos). En 10 enfermos de los 34 se diagnosticó una TVP concomitante (29'4% de los casos).

Según la puntuación obtenida en el índice de severidad del embolismo pulmonar, 31 pacientes de los 34 con neoplasia activa presentaban un embolismo pulmonar de severidad elevada (91'2% de los casos), y en los 3 pacientes restantes la severidad del TEP era baja (8'8% de los casos).

En 22 pacientes de los 34 con neoplasia activa fue posible realizar un seguimiento del TEP mediante un TC torácico. En 18 pacientes de los 22 se constató una resolución del TEP incidental entre 2 y 5 meses después del diagnóstico (81'8% de los casos evaluables). No se reportó ninguna complicación relacionada con sangrados tras el inicio de la anticoagulación y

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

sólo en 1 paciente de los 34 con neoplasia activa se reportó un re-TEP (2'9% de los casos).

Finalmente, y analizando el pronóstico de los 34 pacientes de la cohorte que presentaron un TEP incidental teniendo una neoplasia activa, se encontró que:

18 pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer (no relacionadas con la ETV) en los 6 meses siguientes al diagnóstico de TEP incidental, representando un 52'9% de los casos. Asimismo, en 8 de los 18 enfermos fallecidos (47% de los casos) se llegó a constatar una progresión tumoral tras el episodio de TEP incidental.

5 pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer (no relacionadas con la ETV) más allá de los 6 meses siguientes al diagnóstico de TEP incidental (29'4% de los casos), pero todos ellos (100% de los pacientes) habían presentado una progresión tumoral dentro de los 6 meses siguientes del diagnóstico del TEP incidental.

9 pacientes siguen vivos a fecha actual con enfermedad tumoral (23'5% de los casos), y 3 de ellos (37'5% de los 9 pacientes) también presentaron progresión tumoral dentro de los 6 meses siguientes del diagnóstico del TEP incidental.

2 pacientes (5'9% de los casos) siguen vivos a fecha actual y sin evidencia de enfermedad neoplásica y, concretamente, son los 2 enfermos que estaban en curso de QT neoadyuvante en el momento del TEP incidental.

Los datos expuestos hasta el momento acerca de los pacientes diagnosticados de un TEP incidental y afectos de neoplasia activa se encuentran en la tabla 3.

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

EDAD		
> 65 años	20 pacientes	58'8%
< 65 años	14 pacientes	41'1%
SEXO		
MUJERES	15 pacientes	44'1%
HOMBRES	19 pacientes	55'9%
PS		
1	12 pacientes	35'2%
2	19 pacientes	55'9%
3	3 pacientes	8'8%
COMORBILIDADES		
NO	26 pacientes	76'4%
SI	8 pacientes	23'6%
FACTORES DE RIESGO para ETV		
ETE PREVIA + ANTICOAGULACIÓN	2 pacientes	5'9%
ANTICOAGULACIÓN SIN ETE PREVIA	1 paciente	2'9%
IQ PREVIAS	5 pacientes	14'7%
INGRESO PREVIO	7 pacientes	20'6%
PAC	5 pacientes	14'7%
LUGAR DE NEOPLASIA e		
HISTOLOGÍA		
COLON		
<i>ADK</i>	4 pacientes	11'8%
PULMÓN MICROCÍTICO	3 pacientes	8'8%
PULMÓN NO MICROCÍTICO		
<i>ADK</i>	1 paciente	2'9%
<i>ESCAMOSO</i>	6 pacientes	17'6%
<i>CÉLULA GRANDE</i>	1 paciente	2'9%
ESÓFAGO		
<i>ADK</i>	1 paciente	2'9%

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

<i>ESCAMOSO</i>	1 paciente	2'9%
PÁNCREAS		
<i>ADK</i>	5 pacientes	14'7%
GÁSTRICO		
<i>ADK</i>	1 paciente	2'9%
VÍAS URINARIAS		
<i>MICROCÍTICO</i>	1 paciente	2'9%
<i>CARCINOMA</i>	1 paciente	2'9%
SARCOMA	1 paciente	2'9%
MAMA		
<i>CDI</i>	4 pacientes	11'8%
OVARIO		
<i>ADK</i>	2 pacientes	5'9%
CERVIX		
<i>ADK</i>	1 paciente	2'9%
GBM	1 paciente	2'9%
ESTADIO DE LA NEOPLASIA		
LOCALIZADOS	3 pacientes	8'8%
LOCALMENTE AVANZADAS	6 pacientes	17'6%
METASTÁSICAS	25 pacientes	73'5%
ÓRGANOS AFECTADOS		
1	13 pacientes/25	52%
2	8 pacientes/25	32%
3	4 pacientes/25	16%
COMPRESIÓN VASCULAR		
SI	14 pacientes	41'2%
NO	20 pacientes	58'8%
T Dx neoplasia-Dx de TEP incidental(1)		
< o = 6 meses	18 pacientes	52'9%
>6 meses	16 pacientes	47%
PT (2) RECIENTE (si T > 6 meses)		

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

SI	11 pacientes/16	68'7%
NO	5 pacientes/16	31'2%
QUIMIOTERAPIA EN CURSO		
SI	28 pacientes	82'3%
<i>NEOADYUVANCIA</i>	2/28 pacientes	7'1%
<i>LOCALMENTE AVANZADO</i>	4/28 pacientes	14'3%
<i>METASTÁSICA</i>	22/28 pacientes	78'6%
1ª LÍNEA	15/22 pacientes	68'2%
>1ª LÍNEA	7/22 pacientes	31'2%
NO	5 pacientes	14'7%
OTROS TRATAMIENTOS		
ANTIANGIOGÉNICOS	6 pacientes	17'6%
ERITROPOETINAS	0 pacientes	0%
TAMOXIFENO	1 paciente	2'9%
TIPO DE TEP		
MÚLTIPLE BL	17 pacientes	50%
IPSILATERAL	17 pacientes	50%
ARTERIA PULMONAR	2 pacientes/34	5'9%
LOBAR	15 pacientes/34	44'1%
SEGMENTARIO	0 pacientes	0%
GRAVEDAD DEL TEP		
BAJO RIESGO	3 pacientes	8'8%
ALTO RIESGO	31 pacientes	91'2%
TVP ASOCIADA		
SI	10 pacientes	29'4%
NO	24 pacientes	70'6%
RESOLUCIÓN TEP (2-5 meses) - sobre 22 evaluables-		
SI	18 pacientes	81'8%
NO	4 pacientes	18'2%

**EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES
NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS**

RE-TEP		
SI	1 paciente	2'9%
NO	33 pacientes	97'1%
PRONÓSTICO		
MUERTES 6 MESES POSTERIORES al TEP INCIDENTAL	18 pacientes/34	52'9%
<i>PT 6 MESES POSTERIORES AL TEP INCIDENTAL</i>	8 pacientes/18	47%
MUERTES >6 MESES POSTERIORES AL TEP INCIDENTAL	5 pacientes	29'4%
<i>PT 6 MESES POSTERIORES AL TEP INCIDENTAL</i>	5 pacientes/5	100%
VIVOS CON ENFERMEDAD	9 pacientes	23'5%
<i>PT 6 MESES POSTERIORES AL TEP INCIDENTAL</i>	3 pacientes/9	37'5%
VIVOS SIN ENFERMEDAD	2 pacientes/34	5'9%

TABLA 3. Estudio de los 34 pacientes de la cohorte diagnosticados de un TEP incidental con un proceso neoplásico activo

(1):T Dx neoplasia-Dx de TEP incidental: tiempo transcurrido des del diagnóstico de la neoplasia al diagnóstico del TEP incidental. (2): PT: progresión tumoral

5. DISCUSIÓN

El estudio titulado “*El tromboembolismo pulmonar asintomático en los pacientes oncológicos: implicaciones clínicas y pronósticas*” se ha desarrollado a raíz de los datos procedentes de 40 pacientes oncológicos diagnosticados de un TEP incidental hallado en un TC de reestadiaje del proceso tumoral.

La prevalencia del TEP incidental en los TCs de reestadiaje de la enfermedad oncológica en pacientes con cáncer activo es alrededor del 2-4%, y parece ser que va en aumento, justificado en parte por la mejoría en la sensibilidad de las técnicas de imagen. (46, 49) No obstante, determinar su prevalencia exacta es complicado puesto el motivo de realizar dichos TCs es el reestadiaje de la enfermedad oncológica, no descartar un TEP, pudiendo por tanto existir falsos negativos para TEP, sobre todo si la extensión de éste es pequeña. (50) Por dicho motivo, se aconseja a los médicos radiólogos que tengan en cuenta en la práctica diaria habitual la mayor existencia de TEPs incidentales en los enfermos neoplásicos, con la finalidad de detectarlos. (50, 51)

En los 40 enfermos de la cohorte, tras el diagnóstico de TEP incidental, se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas según las indicaciones de las guías clínicas, sin evidenciar complicaciones relacionadas con sangrados en ninguno de los casos. (10)

Si bien las guías clínicas avalan la recomendación de anticoagular a los enfermos neoplásicos diagnosticados de TEP incidental, en parte por similitud con los TEPs sintomáticos, hay datos en la literatura que apuntan que el pronóstico de estos pacientes en relación al TEP no empeora si no se inicia tratamiento anticoagulante (48). En cambio, un estudio retrospectivo indica que el hecho de no anticoagular un TEP incidental en enfermos con cáncer de pulmón se traduce con mayor mortalidad a corto plazo, con una HR de 4'1 (2'3-7'6, IC 95%). (52)

Dentro de la cohorte de 40 pacientes, un 85% de ellos presentaban un proceso neoplásico activo. Este elevado porcentaje concuerda con los datos procedentes del meta-análisis publicado en 2010, el cual objetivó que la

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

existencia de un cáncer era el factor de riesgo más importante para el desarrollo de un TEP asintomático, con una OR de 4'27. (45) En la misma línea, se encuentran los datos comentados en el apartado 1, según los cuales la enfermedad neoplásica implica un riesgo relativo de 4'1 de presentar una ETV en general (sintomáticas y asintomáticas) (1, 2).

No obstante, un 15% de la cohorte (6 pacientes) no presentaba una neoplasia activa en el momento del diagnóstico del TEP incidental, por lo que se ha querido analizar este subgrupo de pacientes de forma separada con la finalidad de estudiar otros posibles factores de riesgo para el desarrollo de ETV, así como las implicaciones que tiene el diagnóstico de un TEP incidental en los pacientes libres de neoplasias, tanto a nivel de la evolución de la ETV como a nivel del proceso neoplásico.

No ha sido posible comparar directamente los 2 subgrupos de la cohorte, es decir, el grupo de pacientes sin neoplasia activa con el grupo de pacientes con neoplasia activa, por presentar un número muy dispar de enfermos entre ambos (6 enfermos sin neoplasia activa vs 34 enfermos con neoplasia activa).

Los 6 pacientes diagnosticados de un TEP incidental sin neoplasia activa presentaban, independientemente de la edad, un PS 1 el 83% de ellos, sin comorbilidades relevantes y con dos factores de riesgo relevantes para el desarrollo de TEP.

Uno, el antecedente de una cirugía oncológica en los 3 meses previos al diagnóstico del TEP incidental, presente en el 50% de los casos, y que pudo implicar un riesgo 3 veces mayor de TEP en comparación con aquellos enfermos que no se sometieron a una cirugía oncológica (11, 18).

El segundo, el antecedente de una neoplasia que había sido diagnosticada en los 6 meses previos al hallazgo de TEP en el 83'3% de los casos. Si bien la neoplasia en el momento de la detección del TEP incidental no era activa, el mayor riesgo de desarrollar una ETV es durante los primeros meses posteriores al diagnóstico de un cáncer, pudiendo ser de hasta 50 veces mayor y después desciende progresivamente. (11)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

También cabe destacar que un 33'3% de los enfermos de este subgrupo eran portadores de un catéter venoso central, el cual también pudo haber contribuido al desarrollo del TEP asintomático ellos (10, 19).

Si bien el 66'7% de los pacientes sin neoplasia activa presentaba un TEP incidental con extensión múltiple y bilateral, la gravedad del mismo calculada por el índice de severidad del embolismo pulmonar era baja en el 66'7% de los casos, lo cual implica una mortalidad a los 90 días derivada de complicaciones de la ETV del 1'1% (IC 0'1-3'8). (26) Asimismo, en el 100% de los pacientes se resolvió la imagen de TEP en los TC sucesivos realizados entre los 2 y 5 meses posteriores al diagnóstico del TEP incidental, y no se ha objetivado ningún re-TEP hasta la fecha.

El pronóstico de los enfermos diagnosticados de un TEP incidental sin presentar neoplasia activa era relativamente bueno, puesto que el 66'6% siguen vivos a fecha de hoy sin evidencia de enfermedad neoplásica.

No se pueden extraer datos firmes acerca del subgrupo de pacientes diagnosticados de un TEP incidental sin un proceso neoplásico activo porque está formado por sólo 6 enfermos. Pese a ello, los datos del presente estudio apuntan que el TEP incidental en estos enfermos con un buen estado general, se podría justificar en el contexto de la cirugía oncológica y del antecedente reciente de la neoplasia. Además, el pronóstico del TEP parece ser bueno y su hallazgo no parece que sea predictivo de una peor evolución de la enfermedad oncológica.

En relación al 85% restante de la cohorte, es decir, los 34 enfermos diagnosticados de un TEP incidental y con una neoplasia activa, independientemente de la edad y del sexo, presentaban un PS 2 o 3 en el 64'7% de los casos. Asimismo, un 23'6% de ellos estaban afectados de comorbilidades relevantes.

A parte de la neoplasia activa, este subgrupo de la cohorte presentaba otros factores de riesgo para ETV, como el antecedente de un ingreso durante el mes previo al diagnóstico del TEP incidental en el 20'6% de los casos, el

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

antecedente de una cirugía oncológica durante los 3 meses previos al diagnóstico del TEP incidental en el 14'7% de los casos, , la presencia de un catéter venoso central en el 14'7% de los casos, y el antecedente de una ETV previa en el 5'9% de los casos (si bien los pacientes estaban en tratamiento anticoagulante).

En relación al ingreso hospitalario reciente, se sabe que es un factor de riesgo para el desarrollo de un TEP incidental en la población general, con una OR de 1'8 (45). Asimismo, este antecedente también es relevante en los enfermos oncológicos diagnosticados de un TEP incidental en TCs de reestadiaje de la enfermedad neoplásica, pudiendo implicar un RR significativo de 2'1 de desarrollo de TEP incidental (49).

A pesar de los factores de riesgo para ETV mencionados, los cuales probablemente contribuyeron al desarrollo del TEP incidental, se considera que el hecho de presentar una neoplasia activa supuso el mayor factor de riesgo para el desarrollo del TEP incidental en este subgrupo de la cohorte.

Los pacientes con neoplasia activa representaban una población muy heterogénea en cuanto al tipo de tumor que presentaban. Las neoplasias más frecuentes fueron: pulmón no microcítico en un 23'5% de los casos, páncreas en un 14'7% de los casos, mama y colon en un 11'8% de los casos, respectivamente. De hecho, la prevalencia de ETV en enfermos con cáncer de pulmón o del tracto gastrointestinal se estima entorno al 7-13% (11), y si bien las neoplasias de mama y colon no son las que más se asocian a ETV, su prevalencia en la población general es muy elevada, hecho que podría justificar su presencia relativamente alta dentro de la cohorte de estudio.

No obstante y pese a la heterogeneidad en cuanto al tipo de neoplasias, el subgrupo histológico más frecuente entre este grupo de pacientes era el adenocarcinoma en un 55'9% de los casos, el cual puede implicar un riesgo de ETV entre 2 y 3 veces mayor en comparación con el resto de histologías (11).

La existencia de metástasis se asocia a un claro aumento del riesgo de ETV, que puede llegar a ser hasta 50 veces mayor en comparación con aquellos

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

enfermos sin cáncer (1, 11). Esta observación podría justificar el hecho que un 73'5% de los pacientes con TEP incidental y neoplasia activa eran metastásicos. Según datos procedentes de otros estudios retrospectivos en los que han evaluado la existencia de TEPs incidentales en TCs de reestadiaje de la enfermedad oncológica, los estadios avanzados del cáncer se han postulado como claros factores de riesgo para el desarrollo de un TEP incidental (49, 53).

Asimismo, un 82'3% de los enfermos con neoplasia activa estaban en tratamiento antineoplásico, el cual puede aumentar hasta 6 veces el riesgo de ETV (1,2). El porcentaje de enfermos que recibían terapias antiangiogénicas o tamoxifeno fue relativamente bajo, del 17'6% y del 2'9%, respectivamente.

La extensión del TEP incidental en los pacientes con neoplasia activa era múltiple y bilateral en el 50% de los casos, y con un nivel de gravedad elevado en el 91'2% de los casos, lo que implica un riesgo de muerte por complicaciones de la ETV a los 90 días del 11'1 (IC 6'8-16'8), según el índice de severidad del tromboembolismo pulmonar. (26) Cabe destacar, que la puntuación de mayor gravedad vino determinada en la mayoría de los casos por la existencia de una neoplasia activa.

Si bien no queda claro en el presente estudio qué implicación pronóstica podría tener la extensión múltiple y bilateral de los TEPs incidentales, según un estudio publicado por O'Connell *et al* en el que relacionaron la existencia de un TEP incidental en enfermos oncológicos con su supervivencia, los TEPs incidentales proximales (arteria pulmonar y lobar) podrían impactar de forma negativa en la supervivencia, a diferencia de los TEPs incidentales segmentarios y subsegmentarios. (54)

En un 81'8% de los casos de enfermos con neoplasia activa, el TEP incidental se resolvió en los próximos 2 -5 meses desde su diagnóstico. No obstante, el estado de hipercoagulabilidad derivado de una neoplasia activa podría justificar el hecho que en un 18% de los casos el TEP no se resolviera y que un paciente presentara un re-TEP. (1,2)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

Si la mortalidad tras un episodio de TEP incidental es similar que tras un episodio de TEP sintomático en los enfermos oncológicos no queda claro. Los datos procedentes de pequeños estudios prospectivos, son contradictorios, puesto que unos apuntan que la mortalidad tras un TEP incidental es menor que tras un TEP sintomático (54), y otros postulan lo contrario (55). Asimismo, se debería estudiar con más profundidad si la mortalidad tras un TEP incidental se podría ver influenciada por el inicio del tratamiento anticoagulante.

Tras el diagnóstico del TEP incidental, un 52'9% de los pacientes con neoplasia activa fallecieron por causas relacionadas con la neoplasia (pero no por causas relacionadas con la ETV) en los 6 meses posteriores al diagnóstico del TEP. Además, en casi el 50% de estos enfermos, se llegó a constatar una progresión de la enfermedad tumoral antes de fallecer.

Un 30% de pacientes con neoplasia activa fallecieron por causas relacionadas con la neoplasia (pero no por causas relacionadas con la ETE) más allá de los 6 meses posteriores al diagnóstico del TEP incidental, pero en todos estos enfermos se constató una progresión tumoral dentro de los 6 meses siguientes al diagnóstico del TEP.

En relación a los datos descritos, se observa que el diagnóstico de TEP incidental en enfermos afectados de una neoplasia activa podría ser indicador de mayor agresividad de enfermedad tumoral, hecho reflejado por la mortalidad derivada del cáncer y por la elevada tasa de progresiones tumorales en los 6 meses siguientes al diagnóstico del TEP incidental.

No es posible determinar con certeza si el pronóstico ominoso de los enfermos con neoplasia activa y con un TEP incidental hubiese sido el mismo sin el diagnóstico del TEP, sólo por la existencia del cáncer en sí. No obstante, de forma general, la existencia de una ETV se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad neoplásica de base (8, 9), y la base fisiopatológica que lo justifica es la liberación de sustancias protrombóticas por parte del tumor (como el factor tisular) que son componente activo de las vías de la tumorigénesis, y que además propician el desarrollo de ETV. (1,2,3)

EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR ASINTOMÁTICO EN LOS PACIENTES NEOPLÁSICOS: IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

El estudio que hemos desarrollado presenta diversas limitaciones.

Se trata de un estudio retrospectivo y con un número relativamente pequeño de pacientes, lo cual no permite extraer datos con suficiente poder estadístico. Asimismo, el momento en el que se diagnostica el TEP incidental puede no corresponderse con el momento en que éste se establece, puesto que como su nombre indica, no presenta clínica. Esta observación implica que los intervalos de tiempo analizados han sido desde el diagnóstico del proceso neoplásico hasta el diagnóstico del TEP incidental (no hasta su formación).

Finalmente, otra limitación del estudio es la imposibilidad de conocer con exactitud si el TEP ha sido realmente incidental, puesto que la recogida de datos ha sido retrospectiva, e hay síntomas que pueden presentar los pacientes afectados de TEP, como por ejemplo la astenia, que son muy comunes entre enfermos neoplásicos sin TEP. Se estima que hasta un 75% de enfermos neoplásicos diagnosticados de TEP incidental, presentan síntomas sugestivos de TEP si son interrogados con más profundidad, dato que apoya la recomendación de anticoagular a los enfermos con TEPs incidentales. (56)

6. CONCLUSIÓN

La conclusión final del presente estudio es que el hallazgo de un TEP incidental en un TC de reestadiaje de una enfermedad neoplásica activa podría implicar mayor agresividad del proceso tumoral, conllevando una progresión tumoral o incluso la muerte derivada de complicaciones del cáncer, en los meses siguientes al diagnóstico del TEP incidental.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005 Feb 9; 293(6):715-22.
2. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *JCO* Oct 10; 27(29):4834-8.
3. Boccaccio C, Comoglio PM. Genetic link between cancer and thrombosis. *JCO* 2009 Oct 10;27 (29):4827-33
4. Lyman G, Khorana A. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *JCO* 2009 Oct 10;27(29):4821-6
5. Kuderer N, Ortel T, Francis C. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *JCO* 2009 Oct 10; 27(29):4902-11.
6. Carson J, Kelley M, Duff A. The clinical course of pulmonary embolism. *NEJM* 1992 May 7; 326(19):1240-5.
7. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003 Jan 21; 168 (2): 183- 194.
8. Sorensen H, Mellekjaer L, Jorgen H. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *NEJM* 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
9. Chew H, WUn T, Harvey D. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *JCO* 2007 Jan 1;25(1):70-6.
10. Lyman G, Khorana A, Falanga A. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cáncer. *JCO* 2007 Dec 1;25 (34):5490-505.
11. Khorana A, Connolly G. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *JCO* 2009 Oct 10; 27 (29):4839-47.
12. Khorana A, Francis C, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2822-9.
13. Kröger D, Weiland C, Ose N, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Annals of Oncology* 2006 Feb; 17(2):297-303.

14. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006 May 17; 98(10):708-14.
15. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Nov 19; 300(19):2277-85.
16. Sha MA, Ilson D. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *JCO* 2005 Apr 10; 23(11):2574-6.
17. Mochizuki S, Yoshino T, Kojima T, et al. Therapeutic significance of a D-dimer cut-off level of >3 µg/ml in colorectal cancer patients treated with standard chemotherapy plus bevacizumab. *Jpn JCO* 2010 Oct; 40(10):933-7.
18. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006 Jan; 243 (1):89-95.
19. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *The Oncologist* 2004;9(2):207-16.
20. Khorana A, Streiff M, Farge D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *JCO* 2009 Oct 10; 27(29):4919-26
21. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Apr 13; 4: CD006468.
22. Khorana A, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *JCO* 2006 Jan 20; 24(3): 484-490.
23. Giannitsis E, Katus H. Risk stratification in pulmonary embolism based on biomarkers and echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 1520-1521.
24. Khorana A, Kuderer N, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008 May 15; 111 (10): 4902-4907.
25. www.clinicaltrials.gov: NCT00876915.

26. Streiff M. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *JCO* 2009 Oct 10;27(29):4889-94.
27. Engelke C, Manstein P, Rummery EJ, et al. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin Radiol* 2006 Jan; 61(1):71-80.
28. Khosa F, Otero H, Prevedello L. Imaging presentation of venous thrombosis in patients with cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Apr; 194(4):1099-108.
29. Kucher N, Goldhaber S. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003 Nov 4; 108(18):2191-4.
30. Lyman GH. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in medical patients with cancer. *Cancer* 2009 Dec 15; 115(24):5637-50.
31. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994 Apr 9;343(8902):886-9.
32. Haas SK. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: Results of the TROPIC Studies. *J Thromb Haemost* 3, 2005 (suppl 1; abstr OR059).
33. Coleman R, MacCallum P. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *Br J Cancer* 2010 Apr 13;102 Suppl 1:S17-23.
34. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002 Nov 15; 100(10):3484-3488.
35. Lee A. Anticoagulation in the treatment of established venous thromboembolism in patients with cancer. *JCO* 2009 Oct 10; 27(29):4895-901.
36. Venous Thromboembolic Disease. NCCN Guidelines. Version 2.2011

37. Castelli R, Porro F, Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004 May;9(3):205-13.
38. Dorfman G, Cronan J, Tupper T, et al. Occult pulmonary embolism: a common occurrence in deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 1987 Feb; 148(2):263-6.
39. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989 Oct; 42: 135-139.
40. Storto MI, Credico A, Guido F, et al. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *Am J Roentgenol* 2005 Jan; 184 (1): 264-7.
41. Gosselin MV, Rubin GD; Leung AN, et al. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology*, 1998 Jul; 208(1): 209-15.
42. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, et al. Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma*, 2004 Apr; 56(4):727-31.
43. Goodman L. Small pulmonary emboli: what do we know? *Radiology*. 2005 Mar;234(3):654-8
44. Farrell C, Jones M, Girvin F, et al. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010 Jan; 65(1):1-5.
45. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010 Jun; 125(6): 518-22.
46. Sebastian A, Paddon A: Clinically unsuspected pulmonary embolism- an important secondary finding in oncology CT. *Clin Radiol* 2006 Jan;61(1):81-5.
47. Browne AM, Cronin CG, English C, et al. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol* 2010 Jun; 5(6):798-803.
48. Engelke C, Rummeny E, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology* 2006 May; 239(2):563-75.

49. Cronin CG, Lohan D, Keane M, et al. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT Am J Roentgenol 2007 Jul; 189(1):162-70.
50. Gladish G, Hwan D, Marom E, et al. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. Radiology 2006 Jul; 240(1):246-55.
51. Douma R, Kok M, Lisa M, et al. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. Thromb Res 2010 Jun;125(6):e306-9.
52. Sun JM, Kim T, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. Lung cancer 2010 Sep; 69(3):330-6.
53. Abdel-Razeq H, Mansour A, Ismael T. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome-a comprehensive cancer center experience. Vascular Health and risk management 2011 7: 153-158.
54. Rodríguez-Otero P, Lecumberri R, García Muñoz R, et al. Unsuspected pulmonary embolism: impact on cancer patients' survival. Haematologica 2007; 92 (suppl 2): 305. Abstract 0814.
55. Dentali F; Vitale J, Nitti C, et al. Prognostic relevance of asymptomatic VTE in cancer patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009 July 7 (2). Abstract OC-MO-092.
56. O'Connell C, Boswell W, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. JCO 2006 Oct; 24 (30): 4928-4932.