

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e
Investigación Clínica



Controversias en el tratamiento a largo plazo en pacientes
con Enfermedad Tromboembólica Venosa no provocada y
en la Trombosis Asociada a Cáncer.

TESIS DOCTORAL

Autor: Samira Marín Romero

Dirección: Dr. Luis Jara Palomares

Tutoría: Dra. Remedios Otero Candelera

Sevilla, 2020

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Luis Jara Palomares, por su apoyo y confianza no solo durante la elaboración de esta tesis sino en toda mi trayectoria profesional, por ser el motor impulsor y motivador de nuestros proyectos y ser guía de ello. Gracias Luis por tus enseñanzas tanto a nivel laboral como personal. Equipo.

A la Dra. Remedios Otero Candelera por brindarme su apoyo y cariño estando siempre ahí, por su disponibilidad y generosidad para compartir sus conocimientos; y por escucharme y darme los mejores consejos. Eres un referente profesional, pero sobre todo, personal.

A mi Familia de la Séptima, como yo la llamo. Jamás imaginé que iba a tener la suerte de rodearme del maravilloso equipo que forma Neumología del Virgen del Rocío, gracias por acompañarme en esta aventura, al final uno se convierte en lo que es por quien se rodea. Mención especial quiero hacer a mis compañeros residentes, por saber estar siempre en los mejores y los peores momentos de la mano, habéis sido alegría, consuelo y felicidad. A las Dras. Esther Quintana y Emilia Barrot, por su calidad humana, por todo el ánimo y la paciencia en esta andadura; habéis sido alivio, gracias por orientarme desde el más sincero cariño.

Y en especial quería agradecer a mi Madre y Abuelos todo el esfuerzo realizado para conseguir que hoy sea como soy; por estar siempre ahí, enseñarme a ser paciente y recordarme que todo es posible con templanza, humildad y sacrificio. Sois el mejor ejemplo de dedicación y honestidad que pueda tener. A mi hermana Naiara, porque nunca he recibido tanta bondad, cariño y admiración de un ser tan pequeño; que tu inocencia siga tiñendo nuestras vidas siempre. Por último, a Eloy, por su escucha diaria, el cariño brindado y por ser el infalible acompañante del camino; gracias por tener siempre palabras de amor, aliento y motivación. Sin vosotros, nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Generalidades.....	4
1.2 Fisiopatología y Factores de Riesgo. Trombosis asociada a cáncer..	8
1.3 Dimensión del problema sociosanitario.....	15
1.3.1 Epidemiología.....	15
1.3.2 Costes sanitarios.....	17
1.4 Diagnóstico.....	18
1.5 Tratamiento.....	29
2. OBJETIVOS.....	36
2.1 Objetivo principal.....	36
2.2 Objetivos Secundarios.....	38
3. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS.....	39
4. DISCUSIÓN.....	59
4.1 El dilema de la suspensión o mantenimiento de la anticoagulación en pacientes con ETV no provocada.....	59
4.2 Trombosis y cáncer: controversias en el tratamiento y en la búsqueda de una neoplasia oculta.....	61
5. CONCLUSIONES.....	67
6. BIBLIOGRAFÍA.....	68

ABREVIATURAS

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa

TVP: Trombosis Venosa Profunda

TEP: Tromboembolismo Pulmonar

MMII: Miembros Inferiores

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

HNF: Heparina No fracciona

HTEC: Hipertensión Tromboembólica Crónica

SPT: Síndrome Postrombótico

ACCP: American College of Chest Physicians

DD: Dímero D

TC: Tomografía Computarizada

RM: Resonancia Magnética

RX: Radiografía

ECG: Electrocardiograma

HTP: Hipertensión Pulmonar

VD: Ventrículo derecho

Angio-TC: Angiografía pulmonar por Tomografía Computarizada

ACOD: Anticoagulantes Orales de acción Directa

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades

La enfermedad tromboembólica venosa (**ETV**) constituye un concepto clínico que incluye dos entidades patológicas bien definidas: la trombosis venosa profunda (TVP) y el Tromboembolismo Pulmonar (TEP), teniendo ambas como nexo común la ocupación de la luz vascular por un coágulo sanguíneo o trombo; además de compartir factores de riesgo, mecanismos etiopatogénicos y tratamiento.

La trombosis venosa profunda (**TVP**), entendida como la ocupación de la luz de un vaso del sistema venoso profundo, puede acontecer a cualquier nivel del mismo. Si bien se conoce que hasta en un 90-95% de los casos suelen presentarse en el sistema venoso profundo de miembros inferiores, siendo menos frecuente su localización en miembros superiores, representando esta ubicación entre el 1 y el 4% del total de casos. Otras localizaciones inusuales lo constituyen las venas hepáticas, renales, mesentéricas o cavidades cardiacas derechas, las cuales representan el porcentaje de casos restantes¹.

El tromboembolismo pulmonar (**TEP**) constituye la complicación más grave y frecuente de la ETV, ocasionado por la migración del trombo desde los miembros inferiores, generalmente, hacia la circulación pulmonar, condicionando la oclusión parcial o total de arterias pulmonares, con el consiguiente cese de perfusión hacia el parénquima pulmonar distal al área afecta. En 1999, Girard P et al. demostraron que hasta en un 82% de pacientes diagnosticados de TEP sintomático existía TVP concomitante². De igual forma, Monreal et al. detectaron en 2001 que hasta un 50% de los pacientes con TVP sintomática, presentaban TEP asociado, la mayoría de ellos silente³.

La ETV tiene una incidencia de 1 por 1000 personas/año y es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, tras el síndrome coronario agudo y el ictus⁴.

Existen factores de riesgo y factores predisponentes que favorecen la aparición de ETV. Cuando estos factores son conocidos se habla de ETV provocada. Si bien en aproximadamente el 50% de los casos se desconoce el factor desencadenante o favorecedor del evento trombotico, en cuyo caso se denomina ETV idiopática o no provocada⁵⁻⁷.

Los síntomas locales de ambas entidades vienen dados por la obstrucción del flujo sanguíneo provocado por la formación del coágulo y la intensidad depende predominantemente de la extensión del trombo. A nivel de miembros inferiores, los síntomas más frecuentes son el dolor, rubor, edema, aumento de perímetro de la extremidad e impotencia funcional. En el caso del TEP, el cese de perfusión sanguínea puede provocar diferentes síntomas, entre los que se encuentra, la disnea (de forma más o menos súbita), dolor torácico atípico, palpitaciones, síncope secundario a hipotensión e incluso puede ser mortal en los casos de mayor gravedad.

El tratamiento de la ETV es la anticoagulación. Dentro del arsenal terapéutico disponemos de la heparina de bajo peso molecular (**HBPM**), heparina no fraccionada (**HNF**), fondaparinux los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) y los anticoagulantes orales de acción directa (edoxabán, rivaroxabán, apixabán o dabigatrán). La fibrinólisis sistémica es el tratamiento de elección en los casos de shock cardiogénico o inestabilidad hemodinámica, que constituye la forma de debut clínico en el 5% de los casos de ETV⁸. Sin embargo, en la actualidad existen controversias acerca de la duración de la anticoagulación tanto en ETV no provocada como en la trombosis asociada a cáncer, que suponen un dilema en la práctica clínica habitual.

Por otra parte, se conoce que existe una relación bidireccional entre la ETV y el cáncer, de forma tal que en ocasiones la ETV es la primera manifestación de un proceso neoplásico subyacente no diagnosticado⁹⁻¹¹. Según estudios previos, hasta un 10% de pacientes con ETV no provocada desarrolló cáncer durante el primer año de seguimiento¹². Hoy día se desconoce cuáles son los factores de riesgo exactos implicados en esta bidireccionalidad, pero parece lógico pensar que un cribado de neoplasia oculta en pacientes con ETV no provocada y alto

riesgo de desarrollar cáncer permitiría un diagnóstico precoz del cáncer en estadios más iniciales y un tratamiento menos agresivo.

1.2 Fisiopatología y factores de riesgo

La ETV está producida por un desequilibrio entre los mecanismos antitrombóticos y protrombóticos fisiológicos, a favor de estos últimos. En 1856 el patólogo alemán, Rudolf Virchow, describió las tres entidades patológicas implicadas en la génesis de la trombosis venosa: estasis sanguínea, hipercoagulabilidad y daño endotelial. Estos tres factores constituyen la triada que lleva su nombre y sigue vigente en la actualidad, de forma tal que la presencia de alguna de ellas favorece la trombosis venosa. Hoy se conoce que también está implicada en la formación de trombo a nivel arterial.

Si bien el primer caso de TVP en miembros inferiores registrado en la literatura médica data del siglo VI a.C. (tratado hindú Sushruta Samhita)¹³, en el cual se describe “una pierna dolorosa y difícil de tratar”, no es hasta después de la Edad Media en que se describe la TVP. En 1271, Guillaume de Saint Path describió el caso de un varón de 20 años que presentó dolor e inflamación en la pantorrilla derecha¹⁴. Sin embargo, el mecanismo no era conocido, siendo el británico Richard Wiseman el primero en sugerir en 1676 que la trombosis era debida a una alteración sanguínea. Este describió el caso de una mujer que, tras un parto dificultoso, presentó edema y dolor a nivel de pierna derecha que fue progresando hasta la cadera¹⁵. Este suceso mostraba dos nociones relevantes de la fisiopatología de la ETV de miembros inferiores: en primer lugar, el concepto de extensión proximal y en segundo lugar la formación del trombo como consecuencia de una alteración sistémica sanguínea.

No sería hasta mediados del siglo XIX cuando se produjeron los avances más relevantes en el conocimiento de la ETV con las aportaciones de Rudolf Virchow. El flujo sanguíneo de los sistemas venosos de los miembros inferiores (superficial y profundo) se orienta desde distal hacia proximal, de forma que la sangre circula desde los miembros inferiores a las cavidades cardiacas derechas. Dicha circulación anti-gravitatoria se mantiene gracias a un sistema

valvular unidireccional presente en las venas y a la contracción muscular de las pantorrillas, que favorece el flujo de sangre hacia proximal. Las situaciones de inmovilización provocan **estasis sanguínea**, favoreciendo el estancamiento de la sangre por pérdida de la velocidad, favorece el contacto de las plaquetas con el endotelio, la desorganización del flujo laminar y la consiguiente coagulación y formación del trombo.

La **lesión del endotelio** puede devenir por placas ulceradas en arterias, alteraciones inflamatorias vasculares o por traumatismos externos. Esta lesión endotelial da lugar a la activación plaquetaria y la liberación de factor tisular, responsable de activar la cascada de coagulación y, por ende, de la formación de trombo venoso.

Por último, el concepto de “**estado de hipercoagulabilidad**” hace referencia a un conjunto de alteraciones, congénitas o adquiridas, que inducen una mayor activación de la cascada de coagulación y favorecen la aparición de eventos trombóticos, ya sea de forma permanente o transitoria.

Factores de riesgo

Actualmente los **factores de riesgo** de ETV se clasifican en adquiridos o hereditarios (entre los que se incluyen las trombofilias). Los factores de riesgo adquiridos pueden dar lugar a episodios de ETV conocidos como **provocados**, en los que el factor que motiva el evento es conocido; o bien originar eventos tromboembólicos denominados **no provocados o idiopáticos** en los casos en que se desconoce la causa precipitante de ETV.

La importancia de esta clasificación radica en que, en base a ella, se establece una duración de tratamiento anticoagulante u otra; si bien en ocasiones resulta complejo establecer una categorización precisa y, por tanto, una duración terapéutica óptima.

Los **factores de riesgo hereditarios**, entre los que se incluyen los trastornos de hipercoagulabilidad congénitos, también conocidos como **trombofilias** hereditarias, incrementan el riesgo de ETV. Las mutaciones más frecuentes son el factor V de Leiden, con una prevalencia estimada del 4-5% en pacientes con ETV¹⁶, y la mutación del gen de la protrombina, cuya prevalencia estimada es

del 2-4%¹⁷. Se ha descrito que los individuos homocigotos para el factor V Leiden tienen un riesgo aproximadamente 40 veces mayor de presentar ETV que la población general, siendo en sujetos heterocigotos entre 2 a 7 veces mayor¹⁶.

Otros trastornos menos frecuentes incluyen los déficits en la proteína C y S y de antitrombina la hiperfibrinogenemia, aumento de los factores de la coagulación (VII, VIII, IX, XI) o la homocistinuria homocigota. Si bien, aunque la frecuencia de trombofilia hereditarias es mayor en pacientes con ETV¹⁸ no existen hasta la fecha datos concluyentes acerca de la implicación de dichas alteraciones en la duración del tratamiento anticoagulante como profilaxis secundaria y, según las guías de práctica clínica actuales, no se recomienda realizar estudio de trombofilia de forma sistemática en todos los pacientes con ETV¹⁹. Coppens M et al, a partir de un gran registro prospectivo de pacientes con ETV, compararon la incidencia de trombofilia en 197 pacientes con ETV recurrente con la de 324 pacientes control sin recurrencia durante el seguimiento. La tasa de ETV recurrente fueron similares en entre aquellos con y sin trombofilia hereditaria²⁰. Igualmente, un estudio casos-contrroles que incluyó a 474 pacientes (JAMA, 2005)²¹ y otro estudio de cohorte prospectivo que analizó a 570 pacientes con ETV (Lancet, 2003) mostraron resultados similares²². La segunda trombofilia más frecuente, tras el factor V de Leiden, es la mutación del gen de la protrombina²², con implicaciones clínicas superponibles.

Aunque se han tipificado varios modelos genotípicos de mutaciones y polimorfismos asociados al riesgo de ETV, se desconocen con claridad los mecanismos fisiopatológicos implicados y la relevancia clínica de su determinación²³.

Los **factores de riesgo adquiridos** son aquellos que guardan relación con el estilo de vida, las comorbilidades y determinados procedimientos médicos²³. Estos factores pueden dar lugar a ETV de forma directa, constituyendo los factores desencadenantes, o bien aumentar el riesgo individual de padecer un evento de ETV, denominándose entonces factores no desencadenantes.

Los **factores de riesgo transitorios** más frecuentes, responsables de **ETV provocada**, son la cirugía, inmovilización, el empleo de catéteres endovasculares, cáncer activo, embarazo o el tratamiento hormonal. Mientras que los factores de riesgo **persistentes** más frecuentes son la edad avanzada, insuficiencia venosa, obesidad, enfermedades reumatológicas, anticuerpos antifosfolípidos, tabaquismo o el antecedente de ETV previa. La combinación de factores desencadenantes con no desencadenantes ocasiona un mayor incremento del riesgo de ETV que la presencia de estos factores por separado²³, por lo que resulta fundamental reconocer dichos factores y su valor predictivo.

La **cirugía** puede ocasionar daño endotelial, favorece la estasis venosa e induce la liberación de sustancias proinflamatorias. Igualmente, los **traumatismos** o grandes quemaduras también pueden ocasionar daño vascular. Todo ello ocasiona una liberación de citoquinas inflamatorias, que alteran la fibrinólisis y los anticoagulantes endógenos, incrementando el riesgo de ETV. Las cirugías mayores, concretamente la cirugía ortopédica, los pacientes politraumatizados o la neurocirugía son los procedimientos que mayor riesgo de trombosis presentan. Los primeros estudios en poner de manifiesto la magnitud del problema fueron los realizados en pacientes con fractura traumática de cadera. En 1959 se llevó a cabo el primer estudio controlado de profilaxis en pacientes intervenidos de fractura de cadera y se evidenció una reducción del 10% al 0% de muerte por TEP²⁴. En 1994 Geerts et al. describieron la presencia de TVP en el 47% de pacientes politraumatizados. Esta no solo se detectó en el 56% de los pacientes con lesiones ortopédicas o pélvicas de las extremidades inferiores, sino también en el 40% de los pacientes en los que lesión primaria fue facial, torácica o abdominal²⁵. En la actualidad, dado el uso generalizado de tromboprofilaxis farmacológica y mecánica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, la tasa de ETV tras estos procedimientos ha disminuido de un 15-30% a un 2.7%²⁶⁻²⁷.

La **inmovilización** es otro factor de riesgo adquirido. En ella se incluyen pacientes escayolados o intervenidos con fijación externa, pacientes **hospitalizados** o sujetos que han realizado viajes prolongados. Un estudio que trató de evaluar la presencia de ETV en la población general demostró que el

36% de los casos habían estado previamente hospitalizados y el 23% habían sido sometidos a cirugía en los 3 meses previos al diagnóstico. Además, la mayoría de las ETV aparecieron durante el primer mes tras la hospitalización²⁸. Entre los pacientes con fijación articular, se conoce que, tras 3 días de inmovilización, la incidencia de ETV se incrementa hasta el doble²⁹. En cuanto a viajes prolongados, existe un incremento de riesgo de ETV de hasta 3 veces; sin embargo, el riesgo absoluto de un sujeto es relativamente bajo, siendo el riesgo en viajes en avión de más de 10.000 km de 4,8 casos por 1 millón de pasajeros³⁰.

El uso de **catéteres intravasculares permanentes** produce en ocasiones lesión de la pared del vaso, lo que facilita la adherencia de fibrina y la activación de la coagulación, aumentando el riesgo de ETV. Además, en la mayoría de estos pacientes existe *per se* un riesgo aumentado de TVP y TEP por tratarse en la mayoría de los casos de pacientes oncológicos o con necesidad de estancia prolongada en UCI³¹ como así lo demostró un metaanálisis que incluyó a 29.503 pacientes, en que la frecuencia de ETV asociada a catéter central fue del 13.91% en pacientes críticos y del 6.67% en aquellos con cáncer³².

El **embarazo y puerperio** constituyen factores de riesgo desencadenantes de ETV ya que la gestación induce un estado protrombótico en el cual acontecen los tres elementos de la triada de Virchow: estasis venosa, producida por un menor tono vascular de causa hormonal y disminución de la velocidad de flujo, lesión vascular fundamentalmente de vasos pélvicos y el inicio de un estado de hipercoagulabilidad en el que aumenta la generación de fibrina y factores de la coagulación y disminuye la actividad fibrinolítica³³. De esta forma, el riesgo de ETV es cinco veces mayor en mujeres embarazadas en comparación con las no gestantes³⁴. Si bien, aunque la incidencia de ETV durante el embarazo es baja, presentándose en 1.2 de cada 1.000 partos, constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna³⁵⁻³⁶, siendo mortal en 1 de cada 100.000 nacimientos³⁷.

La **edad** avanzada conlleva a una menor producción de sustancias anticoagulantes como proteína C y S de forma fisiológica, a favor de una mayor producción de factores pro-coagulantes, dando lugar a un estado de

hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de ETV. La incidencia de TVP es de 17 por 100.000 personas/año en sujetos entre 40 y 49 años, mientras que entre los individuos de 70-79 años la incidencia es de 232 por 100.000 personas/año³⁸.

La **obesidad** guarda una relación lineal con el riesgo de padecer ETV, de forma que individuos con un índice de masa corporal (IMC) > 35 tienen hasta 6 veces más riesgo de padecer ETV en comparación con sujetos sin sobrepeso³⁹.

La **insuficiencia venosa**, frecuente en personas ancianas, se produce como consecuencia de una disfunción valvular que da lugar a estasis sanguínea y la consiguiente dilatación de venas; se ha asociado con incremento del riesgo de ETV⁴⁰.

La presencia de **anticuerpos antifosfolípidos**: anti-β2 glucoproteína I o anticoagulante lúpico presentan un estado de hipercoagulabilidad, con un claro incremento del riesgo de ETV entre 5 a 8 veces en comparación con sujetos no portadores⁴¹. Estos anticuerpos pueden formar parte del conocido síndrome antifosfolípido primario o bien estar asociados a enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias como la colitis ulcerosa o al cáncer.

Los pacientes que han tenido una **ETV previa** presentan más riesgo de recurrencia, fundamentalmente en los casos de ETV no provocada o idiopática, a pesar de haber recibido el tratamiento anticoagulante de forma correcta durante más de 3-6 meses⁴². Este incremento del riesgo es de 1.7 a 6.8 veces mayor, fundamentalmente en el primer año tras el episodio. En un estudio epidemiológico que incluyó a 988 pacientes la historia previa de ETV incrementaba por 7.9 veces el riesgo de ETV⁴³. Un estudio prospectivo de cohortes demostró que los pacientes con antecedente de ETV presentaron un aumento de riesgo del 18%, 25% y 30% de recurrencia a los 2, 5 y 8 años del evento, respectivamente⁴⁴.

Trombosis asociada a cáncer

La asociación entre ETV y cáncer fue descrita por primera vez por Armand Trousseau en 1865⁴⁵. Se conoce que los pacientes con cáncer presentan un estado de hipercoagulabilidad secundario a la producción de sustancias procoagulantes que favorece el desarrollo de eventos tromboticos.

Además, su importancia radica en que la trombosis asociada a cáncer constituye la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos tras la progresión de la enfermedad neoplásica⁴⁶. Según estudios recientes, este grupo de pacientes tienen de 3 a 7 veces más probabilidades de desarrollar ETV que los pacientes sin cáncer⁴⁷⁻⁴⁹. Además, se trata de una relación bidireccional, pues a la inversa se conoce que en los pacientes con ETV no provocado puede constituir la primera manifestación clínica de un cáncer oculto⁵⁰⁻⁵², tal y como mostró una revisión sistemática realizada en 2008, en que durante el primer año de seguimiento tras ETV, hasta un 10% de los pacientes fueron diagnosticado de cáncer⁵³. La relación entre trombosis y cáncer se ha convertido en un área de investigación y debate en la actualidad, debido a los beneficios potenciales que pueden devenir de un diagnóstico precoz del cáncer ante un episodio de ETV no provocado.

En los pacientes oncológicos, son muchos los factores de riesgo involucrados la aparición de la ETV: la localización del cáncer (siendo especialmente protromboticos los tumores de páncreas, pulmón, próstata, el cáncer de colon, ovario y mama), la histología del mismo⁵⁴, el estadio o grado de extensión de la enfermedad neoplásica (entrañando mayor riesgo los tumores en estadios más avanzados)⁵⁵, el empleo de quimioterapia, la necesidad de catéteres endovasculares, intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos oncológicos, como el tratamiento hormonal o la radioterapia, entre otros⁵⁶⁻⁵⁸.

1.3 Dimensión del problema sociosanitario

1.3.1 Epidemiología

La ETV, entendida como TVP y TEP, constituye la tercera causa de muerte cardiovascular en el mundo, tras el infarto agudo de miocardio y el ictus. Los estudios epidemiológicos realizados en el campo de la ETV varían ampliamente en función del análisis y el área geográfica a estudio lo que se traduce en la obtención de resultados heterogéneos con imposibilidad para generalizar los resultados obtenidos de estudios de otras áreas geográficas, debido a que los factores de riesgo pueden diferir entre poblaciones. Además, su realización entraña dificultad debido a las características propias de la enfermedad, que en ocasiones cursa de forma asintomática.

El estudio Worcester⁵⁹, llevado a cabo entre 1985 y 1986, que analizó pacientes dados de alta de diferentes hospitales de Massachusetts, detectó una incidencia anual de 48/100.000 casos de TVP y 23/100.000 casos de TEP con una mortalidad del 12% y un incremento de la incidencia con la edad. Un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Olmsted (Minnesota) entre 1966 y 1990 encontró una incidencia de 117/100.000 (48/100.000 TVP y 69/100.000 TEP), con un predominio en varones (130/100.000) frente a mujeres (110/100.000)⁶⁰. Otra cohorte realizada entre 1897 y 1997, que analizó la incidencia de ETV en sujetos mayores de 45 años que fueron seguidos durante una media de 7 años, obtuvo una incidencia anual de 192/100.000, con una mortalidad del 11% a los 28 días⁶¹.

Con todo lo comentado previamente, se considera que la incidencia anual de ETV en Europa está entre 104 y 183 por 100.000 personas/año. Dicha incidencia puede ser menor en asiáticos y nativos americanos y mayor en afroamericanos⁶²⁻⁶³. La incidencia de TEP, con o sin TVP, y TVP sola varía desde 29-78 y de 45-117 por 100.000 persona/año, respectivamente^{60,61,64}.

La incidencia global ajustada a edad es mayor en hombres, con un ratio hombre mujer de 1.2:1^{60,65}. Mientras que la mayor incidencia se detecta en varones mayores de 45 años, las mujeres presentan mayor número de eventos en edad

fértil, en tanto en cuanto el empleo de tratamiento anticonceptivo, el parto y el puerperio constituyen factores de riesgo de ETV.

En los últimos años se ha objetivado una incidencia creciente de ETV, lo cual puede estar explicado en parte por el desarrollo tecnológico de los métodos diagnósticos, el empleo más frecuente de los mismos, el aumento de la esperanza de vida, el incremento de la incidencia del cáncer y la supervivencia incrementada en algunos tipos de cáncer. De hecho, Los datos en los períodos 1981-2000 y 2001-2009 muestran un aumento en el último intervalo sobre la ETV de forma global, principalmente debido a incrementos en episodios de EP/TVP⁶⁶.

En cuanto a la naturaleza del evento, se conoce que la incidencia de ETV idiopática o no provocada es variable, oscilando según las series entre el 25% y el 40%^{67,68}. La incidencia de ETV también se incrementa por la recurrencia de eventos, no solo por los casos de debut. Se conoce que hasta el 30% de los pacientes con ETV idiopático o no provocado va a tener un nuevo evento en los 10 primeros años de seguimiento⁶⁹. Este riesgo de recurrencia depende del tiempo transcurrido desde el evento y es mayor en los primeros 6-12 meses tras el primer evento⁷⁰.

En España los datos epidemiológicos nacionales disponibles son escasos, y se han tenido que extrapolar de otros estudios externos. En 2005 se publicó un análisis de las altas del Sistema público Andaluz de Salud durante el periodo de 1998 y 2001, que evidenció una incidencia de ETV de 77/100.000 personas. Del total de 8494 diagnosticados como ETV, 3961 (46.6%) presentaron TEP y hubo 4533 (53.4%) casos de TVP⁷¹. Posteriormente se realizó un estudio para analizar la distribución e incidencia de ETV empleando las altas codificadas del sistema sanitario español, en la que la tasa de diagnósticos de ETV estimada en 2005 fue de 03/100.000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales en España (hospitalizados o no) de 154/100.000. La incidencia aumentaba exponencialmente con la edad, el 51% de los casos aconteció en varones, la media fue de 65 años en varones y de 68 en las mujeres. Andalucía, Baleares, Castilla y León, Madrid y Melilla fueron las comunidades autónomas que presentaron tasas por encima de la media⁷². Un estudio español más reciente publicado en 2016, trató de comparar la incidencia de TEP con otras

enfermedades trombóticas arteriales como son los accidentes cerebrovasculares o el infarto agudo de miocardio⁷³. Si bien la incidencia de TEP fue de 3 a 4 veces menor a las patologías mencionadas, la mortalidad fue mayor. Sin embargo, tanto la estancia hospitalaria como la mortalidad tenía una tendencia a ir decreciendo⁷⁴. El aumento en la incidencia de TEP que vislumbra este análisis unido a la tendencia a la reducción de la mortalidad refleja la consecución de un mejor diagnóstico y abordaje terapéutico de la ETV en las últimas décadas.

En resumen, la ETV constituye un importante problema socio-sanitario que condiciona una gran morbimortalidad en la mayoría de los países. Los datos españoles mencionados y la extrapolación de datos europeos nos permiten estimar una incidencia anual de 500.000 episodios de TVP, de los que 60.000 desarrollarían TEP y generarían unos 50.000 ingresos hospitalarios. De ellos, unos 40 pacientes desarrollarían **Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC)** aproximadamente, y se producirían unas 19.000 muertes anuales⁷⁵.

1.3.2 Costes sanitarios

La TVP, el TEP, la recurrencia del evento tromboembólico, las hemorragias secundarias al tratamiento anticoagulante y el síndrome posttrombótico (SPT) se asocian a costes sociosanitarios muy elevados⁷⁶⁻⁷⁷. Según un estudio realizado en 2002 sobre los costes sanitarios de la ETV en España, el coste total anual estimado, incluyendo costes directos e indirectos, es de 75,5 millones de euros, de los que la mayor parte corresponden a la asistencia sanitaria hospitalaria. Este coste, además, se incrementa con un ritmo de entre el 8% y el 9% cada año, en el que el componente más importante de este coste es el TEP, que es el que más crece tanto en número de casos como en costes por caso⁷⁸. Considerando coste sanitario al que se deriva directamente de la asistencia sanitaria, ya sea hospitalaria o en Atención Primaria, el coste directo anual de la ETV, se estima en 66,5 millones de euros. La EP supone el 67,7% del coste (45

millones de euros) y la TVP el 33,3% restante (21,4 millones de euros). La gran parte de este coste se deriva de la atención hospitalaria (90% del coste).

Otros estudios europeos realizados sobre muestras de países occidentales (EEUU, Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido) y Japón, muestran un gasto para prevenir o tratar la ETV de 1.300 millones de dólares, con 1,2 millones anuales de casos y 52,7 millones los individuos susceptibles de profilaxis⁷⁹.

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la ETV resulta complicado, ya que puede originar síntomas similares a los acontecidos en otras entidades cardiorrespiratorias. Además, en algunos casos podemos encontrar la ETV de forma incidental o asintomática en algunas situaciones concretas.

En cuanto al **diagnóstico de la TVP**, las manifestaciones clínicas de forma aislada no permiten realizar un diagnóstico de certeza. Los síntomas más frecuentes incluyen dolor a nivel de la pantorrilla, estasis venosa con edema del miembro inferior, que inicialmente es blando y deja fóvea y posteriormente se endurece, ocasionando empastamiento del miembro afecto. Igualmente se acompaña de signos locales de inflamación como calor, rubor e impotencia funcional; datos que aparecen en otras entidades que no guardan relación con la patología trombótica venosa como pueden ser la celulitis, rotura de quiste de Baker, insuficiencia venosa crónica, etc.

Es por lo inespecífico de estos síntomas y la dificultad para su diagnóstico que se han validado escalas y modelos de predicción clínica para el diagnóstico de TVP, pues la exploración física tiene una sensibilidad que puede variar desde un 60% a un 96% y una especificidad que oscila entre el 20% y el 72%. El diagnóstico de ETV sólo se confirma en el 53% de los casos con alta probabilidad clínica de ETV y en un 5% de los pacientes asintomáticos sin factores desencadenantes⁸⁰. En efecto, de todos los pacientes diagnosticados de TEP

agudo sintomático, aproximadamente la mitad presentan TVP concomitante comprobada ecográficamente y, de ellos, la mitad cursa de forma asintomática⁸¹.

El primer modelo de predicción clínica fue elaborado por Vine et al⁸² en 1981; en él se describían 9 variables asociados a alto riesgo de presentar TVP y 4 factores de bajo riesgo, si bien su aplicación era laboriosa y costosa debido a la necesidad de tecnología informática para la estimación de la gravedad. En 1990 Landefeld et al⁸³ publicaron el primer modelo clínico que estratificaba la probabilidad de desarrollar TVP de MMII en tres grupos de riesgo: alto, intermedio y bajo. Si bien no sería hasta 1995, con la escala de Wells et al⁸⁴, cuando se generalizó el empleo de esta herramienta para el diagnóstico de TVP, siendo en la actualidad el modelo más usado y ampliamente validado tras incorporar y modificar algunas variables respecto al modelo original (Tabla 1).

La **estratificación de la sospecha clínica** permitiría reducir o evitar el número de pruebas diagnósticas innecesarias para excluir la TVP. Si bien, a pesar de la escala de Wells, en que se estratifica la probabilidad de tener TVP en baja, intermedia o alta (o de probable o improbable en su versión reducida), esta herramienta *per se* no es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo en los casos de “TVP probable”, ya que el diagnóstico de TVP se confirma en el 27.9% (IC95% 23.9%-31.8%) de los casos, ni tampoco permite excluir el diagnóstico en casos de “TVP improbable”, con un 5.5% (IC95% 3.8%-7.6%) de TVP confirmada en este grupo de pacientes⁸⁵, por lo que son necesarias pruebas complementarias para confirmar o descartar dicho diagnóstico. Las últimas guías de práctica clínica del tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis del American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan que la elección de un test diagnóstico ante una sospecha de TVP debe estar guiada por una valoración clínica previa⁸⁶.

Tabla 1. Escala de Wells para la predicción clínica de trombosis venosa profunda

Variables	PUNTOS
Edema con fovea	1
Inflamación desde la raíz del miembro	1
Dolor	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático	1
Circulación colateral venosa superficial (no varicosa)	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas	1
Parálisis, paresias o inmovilización reciente de miembros inferiores	1
Antecedente de trombosis venosa profunda previa	1
Neoplasia (en tratamiento en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos)	1
Diagnóstico alternativo más probable que la trombosis venosa profunda	-2
Nivel de probabilidad	PUNTUACIÓN
Baja probabilidad	< 1
Moderada probabilidad	1-2
Alta probabilidad	> 2
Versión abreviada	
Improbable	< 2
Probable	≥ 2

El **dímero D (DD)** es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con ETV. Su elevación refleja un aumento de la fibrinólisis sobre la fibrina formada y estabilizada. Si bien su especificidad es escasa, ya que puede elevarse en multitud de procesos inflamatorios o situaciones protrombóticas. Por tanto, la utilidad de su determinación viene dada por su alta sensibilidad y su alto valor predictivo negativo, siendo próximo al 98%. Los métodos más empleados para su determinación son la inmunofiltración e inmunturbidimétricos y los ELISA rápidos cuantitativos.

Son diversos los estudios que han validado el empleo del dímero D, en combinación con una probabilidad clínica baja, para descartar la presencia de ETV, constituyendo una estrategia segura, recomendada por todas las guías de práctica clínica y costo-efectiva⁸⁷.

Las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) publicadas en 2018 para el diagnóstico de la ETV⁸⁸, recomiendan iniciar la estrategia diagnóstica con la determinación del Dímero D en aquellos individuos en que la probabilidad pre-test sea baja para excluir TVP; seguida de

ecografía compresiva de miembros inferiores solo en aquellos sujetos con dímero D positivo.

En cuanto a las **técnicas ecográficas**, existen diversas modalidades para explorar el sistema venoso profundo de los miembros inferiores: en primer lugar la ecografía venosa compresiva, que constituye una técnica asequible, barata y relativamente fácil de realizar, en la que el diagnóstico de TVP viene dado por el déficit de compresibilidad venosa al ejercer presión a través del transductor. Se trata de la técnica de elección para el diagnóstico de TVP⁸⁹.

En segundo lugar, la ecografía dúplex, en la que se incorpora el modo B del examen Doppler del flujo venoso, y por último el eco-Doppler color, que incluye la imagen en color según la dirección del flujo de sangre. Si bien no existe evidencia de que las técnicas que incorporan función Doppler o Doppler color sean superiores a la ecografía venosa compresiva.

La sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores en las TVP proximales agudas y sintomáticas es de un 96% y la especificidad de un 98%; teniendo un valor predictivo positivo del 92-100% y valor predictivo negativo del 75-100%. En los casos asintomáticos, la sensibilidad de la ecografía compresiva oscila entre el 62-95%, la especificidad es del 97-100% y el valor predictivo positivo del 66-100%, en función de la literatura.

En el caso de las venas de las pantorrillas, que son de menor tamaño, tienen menor flujo y en las que son frecuentes las variaciones anatómicas, el examen ecográfico es más complejo. En pacientes sintomáticos con trombosis de la pantorrilla, la sensibilidad es del 73% mediante ecografía compresiva, del 81% para ecografía dúplex y del 87% para la ecografía Doppler color. Si bien recientemente el empleo de ecógrafos de última generación con mayor precisión ha permitido su uso como único test para el diagnóstico de TVP distales con resultados prometedores. Cuando las venas se visualizan correctamente la sensibilidad y especificidad incrementa hasta un rango del 88-100% y del 83-100%, respectivamente. En pacientes asintomáticos con trombosis aisladas en pantorrilla, la sensibilidad es menor, del 33-58%.

En pacientes con sospecha de TVP recurrente, los síntomas pueden ser debidos a un síndrome postrombótico por lo que su diagnóstico es difícil. En estos casos es de gran utilidad la disponibilidad de resultados de ecografías previas para poder comparar ambos resultados. Aunque generalmente resulta complejo diferenciar el trombo agudo del crónico, en el primer caso existe una mayor dilatación de la vena afectada, mientras que en una etapa crónica la vena suele ser más pequeña. En estos casos, la determinación de pruebas complementarias como el Dímero D suele ser de utilidad, con las limitaciones existentes dada su baja especificidad y valor predictivo positivo⁹⁰.

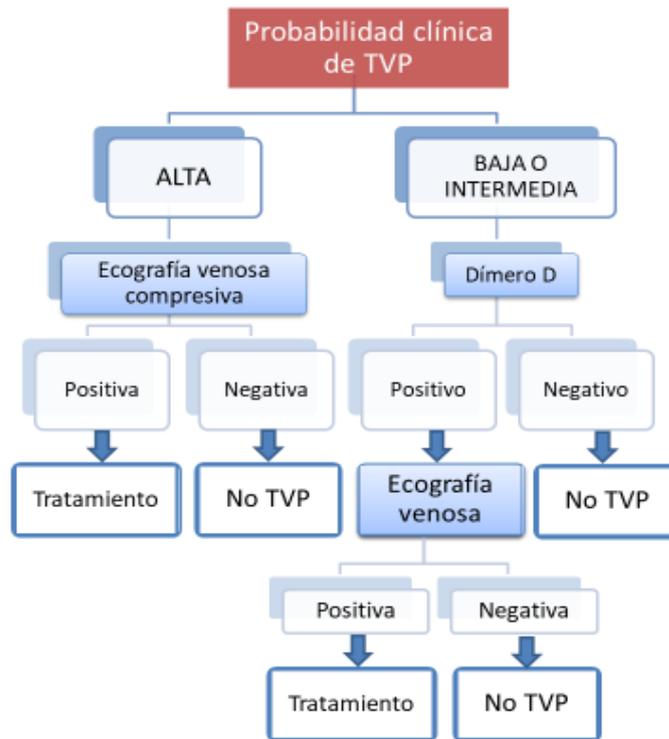
En cuanto a las limitaciones de la técnica cabe destacar que su rentabilidad puede verse modificada por factores como la obesidad, dolor a la presión, edema del miembro o la presencia de mecanismos de inmovilización o férulas. Tampoco resulta una técnica rentable para el diagnóstico de trombosis a nivel abdominal (venas ilíacas o cava). Los falsos negativos pueden producirse en casos de trombosis asintomáticas, de venas duplicadas o bien trombosis en venas distales de la pantorrilla, de acceso dificultoso. Los falsos positivos pueden ocasionarse por compresiones extrínsecas de adenopatías inguinales, masas a nivel de la pelvis u otras patologías peri-vasculares. En ocasiones, debido a la presencia de TVP residual, resulta difícil diferenciar entre progresión o recidiva de TVP.

Otras técnicas de imagen para el diagnóstico de las trombosis venosas profundas son la **flebografía** de miembros inferiores, que consiste en la visualización directa del trombo en el sistema venoso mediante la inyección de contraste. Si bien lo invasivo de la técnica, la necesidad de contrastes yodados y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo haya quedado relegado en la actualidad. Otras técnicas como la **Tomografía computarizada (TC) con contraste o Flebo-TC** permiten la visualización de la región poplítea, femoral, pélvica e intrabdominal (vena cava), permitiendo el diagnóstico diferencial con otras patologías como tumores o adenopatías que pudieran ocasionar compresión extrínseca. La **Resonancia Magnética (RM)** en que no existe radiación, es una alternativa útil para el diagnóstico de trombosis abdominales en gestantes, así como en los casos de alergia a contrastes yodados.

Dada la baja especificidad de los síntomas de esta entidad, la ecografía venosa de miembros inferiores de forma sistemática en todos los casos de sospecha de TVP no resulta coste-efectiva. Por ello, se han generado algoritmos diagnósticos que integran todas las herramientas posibles para conseguir una sensibilidad y especificidad óptimas y poder dirigir la toma de decisiones optimizando los recursos con la máxima rentabilidad.

El algoritmo se inicia con una valoración clínica del paciente que permite estimar la probabilidad pre-test mediante la aplicación del modelo predictivo de la escala de Wells (Tabla 1). Como se ha demostrado en una revisión sistemática⁹¹, la probabilidad de TVP en pacientes clasificados como de baja probabilidad es del 5% (IC del 95%: 4-8%), del 17% en los que se clasifican de intermedia o moderada probabilidad (IC del 95%: 13-23%) y del 53% en los de alta probabilidad (IC del 95%: 44-61%). Por lo cual, la aplicación de un método diagnóstico de alta sensibilidad y poder predictivo negativo como es la determinación del Dímero D tiene sentido en aquellos pacientes con probabilidad baja o intermedia de TVP. Se conoce que en pacientes con probabilidad baja o intermedia que presentan DD negativo se puede excluir TVP con una rentabilidad media de incidencia en los 3 siguientes meses del 1,6% (IC del 95%: 0,2-5,6). En pacientes con probabilidad clínica alta se recomienda directamente ecografía venosa compresiva, sin la determinación del dímero D⁹⁰.

En base a lo comentado previamente el algoritmo diagnóstico de la TVP sería el siguiente:



Adaptado de la Guía ASH (American Society of Hematology) publicada en 2018 ⁹¹.

En cuanto al **diagnóstico del TEP**, la sospecha viene dada por la clínica. Los síntomas más comunes son disnea de instauración brusca, dolor torácico de características atípicas, hemoptisis, taquicardia o palpitaciones, síncope o shock. Existen pruebas diagnósticas que pueden orientar el diagnóstico sin ser de elección como pueden ser el electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax y la gasometría arterial.

La **radiografía de tórax** suele ser la primera prueba complementaria a realizar ante una clínica de disnea o dolor torácico, ya que permite diagnosticar o descartar otras entidades que cursan de forma similar como la neumonía, neoplasia o el neumotórax. Aunque no existen signos específicos de TEP, en algunos casos puede haber alguna alteración radiológica como pueden ser la consolidación alveolar, pequeño derrame pleural, o atelectasia, si bien no es posible diagnosticar la embolia pulmonar al no permitir la visualización de la vascularización pulmonar. Algunos signos frecuentes son la joroba de Hampton, que es debido a la consolidación de base pleural triangular producida por un

infarto pulmonar; el signo de Westermark, que es una hiperlucencia focal debido a la obstrucción de la arteria pulmonar o vasoconstricción distal; y el signo de Fleischner secundario al aumento de tamaño de la arteria pulmonar causada por hipertensión pulmonar⁹².

Los hallazgos **electrocardiográficos** no son sensibles ni específicos de TEP, si bien sirven para descartar otras patologías como el infarto agudo de miocardio. Las alteraciones más frecuentes en caso de TEP son la taquicardia sinusal, alteraciones inespecíficas de la onda T y el segmento ST⁹³. En un 15% a 25% de los casos se detecta el clásico signo de McGinn-White o S1Q3T3, en el que se objetiva una gran onda S en la derivación I y una onda Q prominente y onda T invertida en derivación III e indica presencia de *cor pulmonare* agudo debido a hipertensión pulmonar aguda y dilatación del ventrículo derecho (VD), todo ello como consecuencia de una elevada carga trombotica. Sin embargo, puede acontecer en otras causas de *cor pulmonare* agudo.

La **angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC)** es la técnica de elección para el diagnóstico de TEP, ya que permite la visualización de los vasos pulmonares y localización de los émbolos. Según un estudio prospectivo y multicéntrico, PIOPED-II (Prospective Investigation of Embolism Diagnosis-II), que analizó la rentabilidad diagnóstica del TAC de tórax en comparación con angio-TC de tórax, éste último presentó una sensibilidad fue del 83% y especificidad del 96%⁹⁴. En términos generales, la sensibilidad y especificidad de la angio-TC de tórax es del 57-100% y 78-100%, respectivamente; aunque estas cifras son mayores al 95% cuando existe afectación de las arterias principales o lobares. Las desventajas de la angio-TC son la exposición a radiación, la necesidad de contraste intravenoso, las limitaciones para detectar émbolos sub-segmentarios y la dificultad en ocasiones para distinguir trombosis aguda de crónica ⁹⁵.

La **gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q)** constituye una prueba diagnóstica alternativa a la angio-TC de tórax en los casos en que existe alergia a contraste yodado, insuficiencia renal grave o para aquellos pacientes que no deseen recibir la dosis de radiación a la que expone la angio-TC. Esta

prueba consta de dos fases, una primera fase de ventilación, en la que se inhalan marcadores radiactivos, y una segunda fase de perfusión, en la que se inyectan vía intravenosa partículas de albúmina radioactiva. De esta forma, una cámara gamma obtiene imágenes de ambas fases, siendo capaz de detectar el déficit de perfusión ocasionado por el émbolo a nivel de los vasos pulmonares. Cuando la exploración revela un área de ventilación normal asociada con un defecto en la perfusión, es decir, cuando existe discordancia V/Q, se considera que existe una alta probabilidad de TEP. Según los resultados del estudio PIOPED, la gammagrafía pulmonar de V/Q puede ser informada como normal, de muy baja probabilidad, baja probabilidad, probabilidad intermedia o alta probabilidad de TEP con una prevalencia aproximada del 0%, 2.5%, 12%, 35% y 87%, respectivamente⁹⁶. Otro dato importante que arrojó el estudio PIOPED fue que la probabilidad clínica pre-test se correlacionaba directamente con la interpretación gammagráfica, de forma tal que los individuos sin factores de riesgo de ETV y muy baja o baja probabilidad de TEP en la gammagrafía, presentaron una prevalencia de embolia de pulmón del 4%, y a la inversa, individuos con más de dos factores de riesgo y alta probabilidad en la prueba de imagen, presentaron una prevalencia del 97%⁹⁶. Por tanto se puede descartar TEP si la probabilidad clínica es baja y la gamma informa de baja o muy baja probabilidad y confirmar su presencia si se informa como alta probabilidad si la clínica también lo es. La dificultad de la interpretación radica cuando existen probabilidades intermedias, en que resultan necesarias otras pruebas diagnósticas para el diagnóstico.

El **ecocardiograma trans-torácico** es de utilidad para la valoración de la disfunción del ventrículo derecho en casos en los que existe alguna carga trombótica al permitir una visualización directa de las cámaras cardiacas⁹⁷. La acinesia de la pared del ventrículo derecho con preservación apical, conocido como síndrome de McConnell, indica sobrecarga de VD. Una relación de ventrículo derecho/ventrículo izquierdo mayor a 0.6 al final de la diástole e hipocinesia septal es diagnóstico de cor pulmonare agudo⁹⁸. La sensibilidad y especificidad del ecocardiograma en el diagnóstico de EP es del 56% y 90%, respectivamente⁹⁹. La ecocardiografía puede ser considerada de primera

elección en casos de inestabilidad hemodinámica en la que resulta fundamental un diagnóstico rápido y no invasivo que permita una decisión terapéutica en la mayor brevedad posible.

Al igual que en la TVP, la determinación del **Dímero D** ha demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico TEP en aquellos casos con probabilidad pre-test baja¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Aunque de forma clásica se ha considerado positivo en caso de que el dímero D fuese > 500 mg/dl, podemos utilizar con la misma seguridad el dímero D ajustado por la edad. El punto de corte del dímero D ajustado por edad es 10 x edad (en pacientes mayores de 50 años), y 500 en aquellos menores de 50 años¹⁰².

Debido a los inconvenientes de las técnicas descritas, la realización de las pruebas de imagen no está indicada en todos los pacientes con sospecha de TEP, lo que ha hecho necesario elaborar algoritmos diagnósticos en base a la estabilidad hemodinámica del paciente. El reto para los clínicos es detectar con precisión aquellos casos que se beneficiarían de un tratamiento rápido y eficaz para evitar complicaciones fatales y del mismo modo identificar a los pacientes en los que se pueden evitar pruebas innecesarias.

Así, los individuos que debutan con **inestabilidad hemodinámica**, entendida esta como hipotensión o shock cardiogénico (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o bien un descenso mayor a 40 mmHg de más de 15 min de duración, que no se pueda atribuir a arritmias de nueva aparición, hipovolemia o sepsis), requieren un diagnóstico precoz y no pueden someterse a angio-TC de tórax, por lo que el ecocardiograma transtorácico constituye la técnica de elección para detectar la disfunción del ventrículo derecho que podría justificar un tratamiento de reperfusión urgente¹⁰³ (Figura 4).

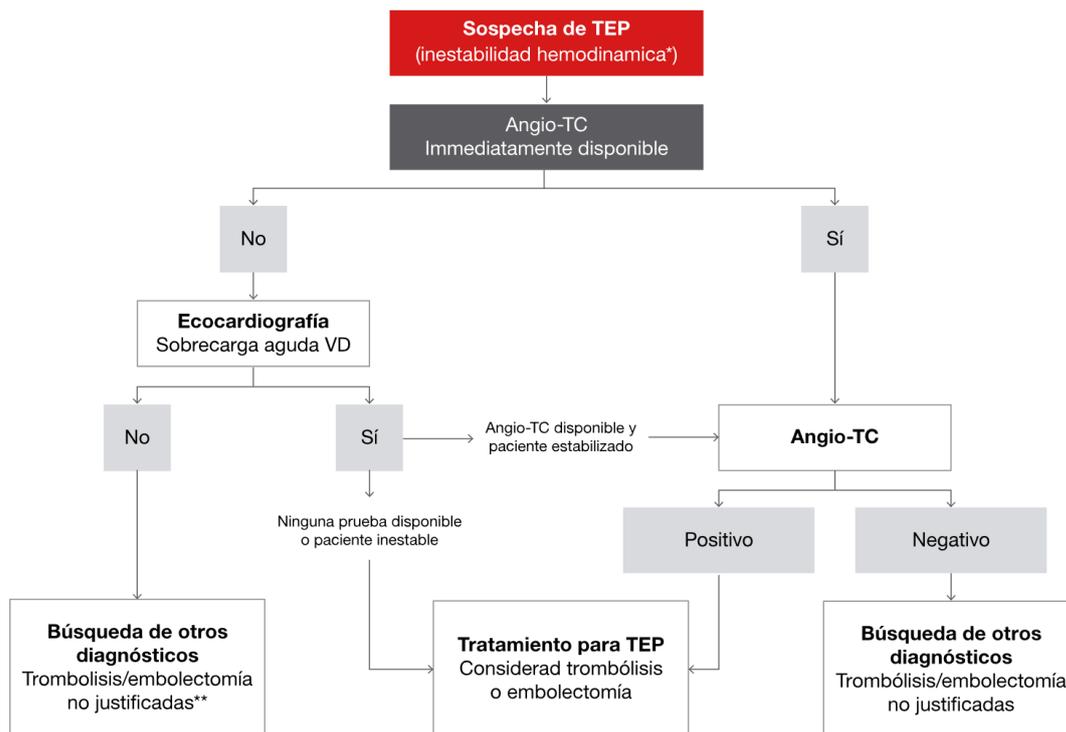


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la embolia de pulmón hemodinámicamente inestable.

En enfermos hemodinámicamente estables, la elección de la prueba diagnóstica más adecuada va a depender de la probabilidad clínica de padecer TEP y del valor del dímeros D. La probabilidad clínica va a estimarse en base a dos escalas ampliamente utilizadas que incluyen factores de riesgo de ETV y síntomas de TEP: la escala de Wells¹⁰⁴ o la escala de Ginebra modificada¹⁰⁵, que clasifican a los pacientes como EP probable o de alta probabilidad vs EP improbable o de probabilidad intermedia o baja¹⁰⁶. Así, una puntuación >4 en la escala de Wells, >1 en la escala de Wells simplificada o >4 en la escala de Ginebra modificada, indica una alta probabilidad de TEP.

Sin embargo, las escalas predictivas no son suficientes por sí mismas para diagnosticar con certeza el TEP¹⁰⁷. De forma similar a la TVP, un dímero D negativo en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia o improbable, permiten excluir con seguridad el diagnóstico de TEP y evitan realizar otras pruebas complementarias o iniciar tratamiento anticoagulante hasta en un tercio de las sospechas, ya que se ha demostrado que en los siguientes 3 meses solo

un 1% de los casos desarrollará TEP; siendo un valor aceptable¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. Por lo general, el empleo de escalas de decisión clínica asociadas al valor del dímero D reduce la realización de pruebas invasivas y es rentable¹¹⁰.

En pacientes en los que la escala clínica los clasifica como TEP probable, el valor predictivo negativo del Dímero D es bajo, por lo que deben realizarse directamente la prueba de imagen^{100,108} (Figura 5), siendo la Angio-TC de tórax la prueba de elección, quedando la gammagrafía de ventilación-perfusión y la angiografía pulmonar relegadas a un segundo plano.

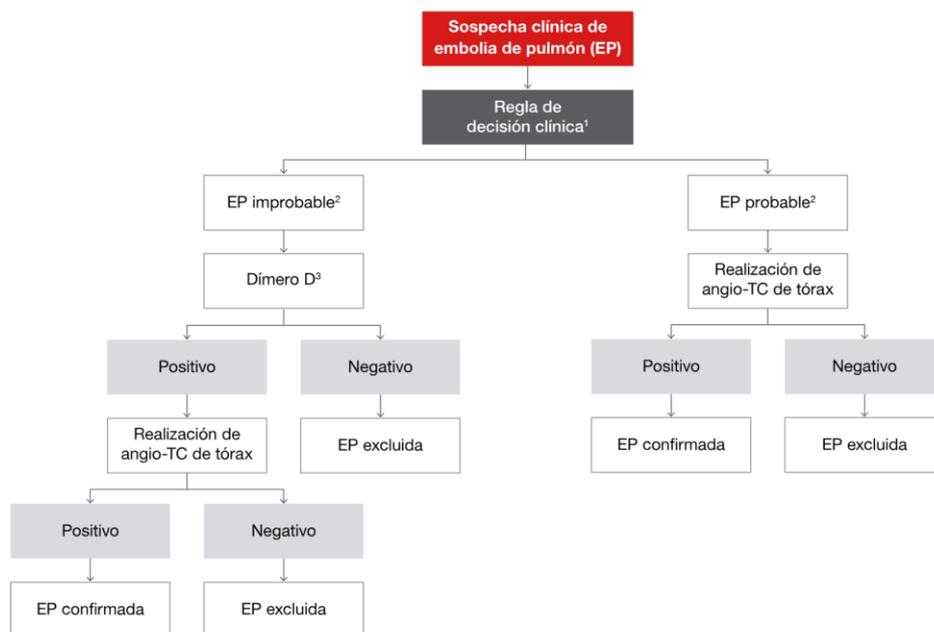


Figura 5. Algoritmo diagnóstico ante sospecha de embolia de pulmón.

1.5 Tratamiento

El tratamiento de la ETV se basa en la anticoagulación, si bien tanto la duración óptima del mismo como los diferentes tipos de anticoagulantes han sido objeto de estudio y modificaciones en las últimas décadas.

El descubrimiento de los anticoagulantes se produjo en 1916, cuando J. Mc Lean extrajo de forma accidental una sustancia con características anticoagulantes *in vitro* a partir de unos extractos de hígado de perro. Posteriormente, en 1918, Howel demostró su potencial actividad *in vivo*, denominándose heparina por su origen hepático. Sin embargo, no sería hasta finales de los años 30 en que se

describiría la composición química por J.E. Jorpes¹¹¹⁻¹¹². De esta forma, la heparina fue el primer anticoagulante aislado y descrito. Posteriormente, en 1941 Campbell y colaboradores aislaron el agente hemorrágico que más tarde se conocería como dicumarol, que sirvió de base para crear anticoagulantes sintéticos dicumarínicos que se empleaban como veneno para roedores. En 1948 se descubrió la warfarina, siendo en 1954 aprobada para su uso en humanos¹¹³. El primer y único ensayo clínico realizado en humanos que comparó el tratamiento anticoagulante frente a placebo, fue publicado en 1960 por Barrit y Jordan, en el que se demostró que la terapia anticoagulante disminuía la recurrencia de ETV y su mortalidad¹¹⁴.

Grosso modo, las terapias anticoagulantes de las que se dispone en la actualidad para el manejo de la ETV pueden dividirse en heparinas (ya sean heparinas de bajo peso molecular – HBPM- o bien heparina no fraccionada – HNF-), los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales de acción directa.

Las **heparinas de bajo peso molecular** constituyen una de las terapias más empleadas en la ETV. Se obtienen de la despolimerización de la heparina no fraccionada, y tienen capacidad de inhibir el factor Xa de la coagulación y la trombina. Como ventaja cabe destacar su gran biodisponibilidad en administración subcutánea, siendo mayor al 90%, lo que permite mantener una dosis fija, administrándolo una o dos veces al día, sin necesidad de controles para determinar los niveles en sangre (salvo en casos de insuficiencia renal o pesos extremos)¹¹⁵. Se conoce que, en comparación con la HNF, el empleo de HBPM se asocia con menor tasa de complicaciones, menor número de hemorragias y recurrencia de ETV¹¹⁶⁻¹¹⁷.

Actualmente, existen en España cinco tipos de HBPM: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. No existen ensayos clínicos de comparación directa que demuestren la superioridad de una frente a otra. El **fondaparinux** es un inhibidor del factor Xa que se administra una vez al día por vía subcutánea. Su eficacia es similar a la HBPM en el tratamiento inicial de la TVP como demostró el estudio Matisse-TVP¹¹⁸, en el tratamiento del TEP y

constituye el tratamiento de elección en casos de trombocitopenia inducida por heparinas (TIH). Además, no requiere monitorizar la respuesta.

El tratamiento con **heparina no fraccionada (NHF) o heparina sódica** es un glucosaminoglucano que mediante la unión al cofactor antitrombina (AT) produce la inhibición de diversos factores de la coagulación, incluyendo los factores IIa (trombina), Xa, IXa, XIa y XIIa¹¹⁹. Su administración generalmente es intravenosa y se emplea en ámbito hospitalario, ya que, debido a su corta vida media, es útil en pacientes que deben someterse a un procedimiento invasivo como la trombectomía. Su principal inconveniente es la necesidad de monitorizar los niveles sanguíneos debido a la capacidad anticoagulante heterogénea en cada paciente y la dificultad para mantener el rango óptimo, siendo necesario el ajuste de dosis mediante la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) a veces cada 4-6 horas, debiendo conseguir un valor 2 a 3 veces el rango superior de la normalidad.

En cuanto a los anticoagulantes orales, los **antagonistas de la Vitamina K (warfarina y acenocumarol)** son derivados cumarínicos que disminuyen la actividad de los factores de la coagulación dependientes de la misma (II, VII, IX y X) y de las proteínas C y S¹²⁰. Para el ajuste del efecto anticoagulante es necesario realizar controles periódicos de la razón internacional normalizada (INR). Esto unido a las múltiples variaciones sanguíneas que pueden presentar sus niveles debido a factores del paciente, tratamientos concomitantes o incluso alimentos, supone uno de los principales inconvenientes de estos fármacos. Son múltiples los estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de los antagonistas de la vitamina K en comparación con las HBPM, arrojando resultados heterogéneos y poco concluyentes. La síntesis y resumen de los últimos estudios publicados al respecto en el contexto del paciente oncológico es objeto de revisión en uno de los artículos incluidos en esta tesis doctoral.

Los **anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)** se pueden clasificar en función de su mecanismo de acción en inhibidores directos del factor Xa (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y en inhibidor directo de la trombina (dabigatán). Sus principales ventajas son la administración oral lo cual evita la

inyección subcutánea diaria; la ausencia de necesidad de hacer controles rutinarios para ajuste de niveles y las escasas interacciones farmacológicas. Actualmente constituyen una alternativa válida y segura para el tratamiento a largo plazo de la ETV y las últimas guías los recomiendan como fármacos de primera línea en el tratamiento de la ETV. Se ha llevado a cabo un meta-análisis que incluía a casi 30.000 pacientes de 6 ensayos clínicos controlados, en los que se comparaban las terapias convencionales como HBPM, NHF y antagonistas de la vitamina K con los ACOD: los estudios EINSTEIN-DVT¹²¹ y EINSTEIN-PE¹²² con rivaroxabán; los estudios RE-COVER¹²³ y RECOVER II¹²⁴ con dabigatrán; el estudio Hokusai-VTE¹²⁵ con edoxabán y el estudio AMPLIFY¹²⁶ con apixabán. Este meta-análisis ha demostrado que los ACOD son más seguros en términos de sangrado con una disminución de hemorragias mayores del 39% (riesgo relativo [RR] 0,61; IC del 95%: 0,45-0,83) y de sangrado intracraneal del 63% (RR: 0,37; IC del 95%:0,21-0,68); y son igual de eficaces en cuanto a recurrencia y mortalidad que las terapias convencionales (RR 0,90; IC del 95%: 0,77-1,06)¹²⁷. Como inconveniente, los ACOD no se recomiendan en pacientes con coagulopatía, embarazadas, lactantes o pacientes con insuficiencia renal grave con tasa de filtrado glomerular menor a 30ml/min, en cuyos casos se prefiere anticoagulación con HBPM al existir mayor evidencia al respecto. Hasta hace poco, otra de las desventajas de los ACOD era la no disponibilidad de un antídoto que revierta el efecto de forma rápida; aunque hay varios antídotos en desarrollo se dispone en la actualidad del antídoto para dabigatrán, denominado idarucizumab¹²⁸. Igualmente el andenaxet alfa, antídoto para revertir el efecto de inhibidores directos del factor Xa (apixabán o rivaroxabán), fue aprobado para su uso por la Agencia Española del Medicamento en febrero de 2019. Aunque en la actualidad son multitud los estudios en marcha que tratan de analizar la eficacia y seguridad de los ACOD, su uso en pacientes con cáncer activo no se realiza de forma sistemática. Hasta la fecha son pocos los estudios concluyentes que comparen HBPM vs ACOD en este grupo de pacientes: el estudio HOKUSAI VTE-cancer¹²⁹, arrojó resultados prometedores ya que muestra menor tasa de recurrencia de ETV tras 12 meses de seguimiento en el subgrupo tratado con edoxabán en comparación al grupo tratado con dalteparina, aunque a expensas de mayor tasa de hemorragias mayores.

Recientemente se ha publicado el ensayo clínico SELECT-D en el que se compara el tratamiento con rivaroxabán vs dalteparina para prevenir recurrencias de ETV en pacientes con cáncer¹³⁰, mostrando el brazo de tratamiento con rivaroxabán una mayor reducción de la tasa de recurrencia de ETV a los 6 meses en comparación con dalteparina, hallazgos que también se han demostrado en un análisis posterior (*Marshall, 2020*) que trataba de evaluar la eficacia de rivaroxabán en el tratamiento extendido (más allá de los 6 meses) para prevenir recurrencias de ETV asociada a cáncer en comparación con placebo¹³¹. Por último, el Estudio Caravaggio publicado en marzo de 2020, estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico, ha demostrado la no inferioridad de apixabán en comparación con dalteparina en la prevención de recurrencias de ETV en pacientes oncológicos en los 6 primeros meses, sin ocasionar incremento de complicaciones hemorrágicas¹³².

El estudio ADAM-VTE cuyo objetivo primario fue analizar las hemorragias mayores, no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p=0.99$) al comparar apixabán (0% de sangrados) vs dalteparina (2.4%)¹³³.

Existen en marcha otros estudios como el CASTA-DIVA (NCT02746185), CANVAS (NCT02744092) y PRIORITY (NCT03139487) que tratan de comparar rivaroxabán vs dalteparina y HBPM vs ACOD durante 6 meses, respectivamente, y cuyos resultados aportarán luz a esta controversia. Los resultados publicados hasta la fecha hacen que cada vez se tenga más presente el empleo de ACOD en este grupo de pacientes.

En cuanto al **tratamiento trombolítico**, constituye la terapia de elección en casos de TEP con inestabilidad hemodinámica según las guías de práctica clínica de la ACCP publicadas en 2016¹³⁴ y de la ISTH publicadas en 2018¹³⁵. Su fundamento se basa en la capacidad para lisar el trombo de forma rápida al convertir el plasminógeno unido al trombo en plasmina (tenecteplasa, alteplasa y reteplasa) con el consiguiente restablecimiento del flujo sanguíneo pulmonar. El estudio PEITHO fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que incluyó a más de 1.000 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto en los que se comparó el uso de tenecteplasa y heparina vs. placebo y heparina. Se objetivó cómo el grupo sometido a fibrinólisis presentó una reducción de la mortalidad

(2,6% vs 5,6% en el grupo placebo; $p = 0,015$; OR: 0,44; IC95%: 0,23-0,88), a expensas de mayor tasa de sangrados mayores (6,3% vs 1,5%; $p = 0,001$)¹³⁶. Como inconvenientes la trombólisis sistémica se ha asociado con mayor riesgo de hemorragias mayores, siendo más frecuentes en individuos de mayor edad y con comorbilidades¹³⁷. Por todo ello, las guías de práctica clínica recomiendan valorar la fibrinólisis sistémica en casos de TEP de alto riesgo o en casos de TEP de riesgo intermedio en los que se inicia anticoagulación convencional y presentan deterioro posterior¹³⁴.

En general, se prefiere la fibrinólisis sistémica (Grado de recomendación 2C) frente a la **trombectomía percutánea dirigida con catéter** (Grado 2C)¹³⁴. Esta última opción queda reservada para los casos en los que el riesgo hemorrágico sea muy elevado, exista shock cardiogénico que precise tratamiento inmediato o la trombólisis sistémica haya resultado fallida¹³⁴.

La **trombectomía quirúrgica** constituye una opción de tratamiento reservada para casos muy seleccionados de TEP de riesgo alto en los que las intervenciones previas no han resultado exitosas¹³⁴, si bien se han de realizar en centros de referencia expertos dada la alta mortalidad relacionada con la técnica.

La duración del tratamiento anticoagulante continúa siendo objeto de debate en algunos casos concretos en los que la evidencia no es concluyente. De forma general, en los casos de ETV provocada y un factor de riesgo transitorio, se recomienda mantener la anticoagulación durante 3 meses. Si bien estas recomendaciones no se extrapolan a los casos de ETV no provocada, en las que el clínico debe valorar la suspensión o mantenimiento de la anticoagulación tras 3 meses de tratamiento, según criterios clínicos no bien establecidos, valorando el riesgo de complicaciones vs. beneficio¹³⁸. Es por esto, que planteamos en esta tesis el empleo de escalas de predicción clínica, una de las cuales hemos validado en nuestra población, para facilitar y garantizar la elección más segura y eficaz en la práctica clínica habitual.

En aquellos pacientes con **ETV asociada a cáncer** la ACCP recomienda anticoagulación indefinida (grado 1B), siendo revisados periódicamente y

pudiendo suspender la anticoagulación en casos de curación. Dado que los pacientes con cáncer tienen más riesgo de complicaciones de ETV, pues presentan mayor tendencia a la recurrencia y mayor tasa de hemorragias¹³⁹, consideramos de interés hacer una revisión exhaustiva y actualizada acerca de la evidencia científica disponible hasta el momento en cuanto a la duración de anticoagulación en pacientes oncológicos, ya que aunque son multitud los estudios publicados al respecto no existe consenso sólido en cuanto al manejo. Igual de controvertido que la duración del tratamiento resulta la elección del fármaco anticoagulante en este subgrupo de pacientes que del mismo modo será objeto de análisis.

2. OBJETIVOS

1.2 Objetivo global

El objetivo de este compendio de publicaciones es dar respuesta a una serie de controversias que surgen en la práctica clínica diaria en relación al tratamiento de la ETV de etiología idiopática o no provocada y asociada a cáncer y a las controversias relacionadas con el diagnóstico y búsqueda activa de neoplasia oculta. Se trata de cuestiones que hasta la fecha no tienen una solución establecida de base científica contundente y deja a elección del criterio médico la decisión última de actuación, con las implicaciones clínicas, sociales y económicas que ello conlleva.

Los objetivos principales son distintos en cada publicación contenida en esta tesis doctoral:

- ❖ En primer lugar, el objetivo del artículo denominado ***“Riesgo de recurrencia tras retirada de la anticoagulación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada: validación externa del nomograma de Viena y del modelo predictivo DASH”*** es realizar una validación externa a 12 meses de las escalas predictivas de riesgo de recurrencia: escala DASH y el nomograma de Viena; ambas ampliamente conocidas, pero nunca validadas en nuestro medio.

Hasta la fecha se desconocía cuál era la duración óptima del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV no provocada o idiopática, ya que en aquellos en los que se suspende la anticoagulación, el riesgo acumulado de ETV recurrente a 5 años es del 25-30%¹⁴¹⁻¹⁴²⁻¹⁴³. Por este motivo, las guías sugieren continuar con tratamiento anticoagulante en caso de que el riesgo de hemorragia no sea elevado¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Desde un punto de vista práctico debemos analizar la tasa de letalidad (case fatality rate) de las hemorragias mayores, que es 2-3 veces superior que la tasa de letalidad de la ETV

recurrente¹⁴⁵⁻¹⁴⁶, y por este motivo se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante extendido cuando el riesgo de recurrencia durante el primer año es inferior al 5-8%¹⁴⁷⁻¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

Para poder evaluar de forma individualizada el riesgo de ETV recurrente en los pacientes con ETV no provocado en los que suspende el tratamiento anticoagulante se han desarrollado y validado varios modelos de predicción clínica¹⁵⁰⁻¹⁵¹ aunque ninguno de ellos se ha validado en España.

- ❖ En segundo lugar, el objetivo principal del artículo titulado **“Extended treatment of cancer-associated thrombosis”** es realizar una revisión sistemática y proporcionar una descripción general de los estudios disponibles que se centran en el tratamiento anticoagulante extendido (es decir, mayor a 6 meses) en la trombosis asociada a cáncer, con el objetivo final de concretar y afianzar la toma de decisiones clínicas en la práctica habitual.

Este estudio surge de la necesidad de aportar luz a la gran controversia existente sobre la duración exacta de la anticoagulación en pacientes con ETV y cáncer, recogiendo de forma pormenorizada la evidencia científica publicada al respecto y las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica internacionales.

- ❖ En tercer y último lugar, el objetivo principal del artículo denominado **“Screening for occult cancer: where are we in 2020?”** es realizar una revisión narrativa de la situación actual sobre el cribado de neoplasia oculta de forma general, en base al modelo PROSPR que unifica las estrategias de screening en procesos oncológicos. Así como analizar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasia oculta, ya que consideramos que la identificación de sujetos de alto riesgo, supone el primer paso para orientar las estrategias de screening y dirigir a este subgrupo de pacientes la aplicación de un estudio de cribado extendido, no recomendado hasta la fecha por las guías internacionales en la población con ETV no provocada.

1.2 Objetivos secundarios

- ❖ Los objetivos secundarios del artículo denominado ***“Riesgo de recurrencia tras retirada de la anticoagulación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada: validación externa del nomograma de Viena y del modelo predictivo DASH”*** son:
 - 1) Análisis comparativo de la discriminación de las dos escalas.
 - 2) Validación externa de las dos escalas a largo plazo.
- ❖ Los objetivos secundarios del artículo titulado ***“Extended treatment of cancer-associated thrombosis”*** son:
 - 1) Revisión de ensayos clínicos aleatorizados terminados prematuramente en relación con tratamiento extendido de trombosis asociada a cáncer.
 - 2) Revisión actualizada de ensayos clínicos aleatorios en curso.
 - 3) Descripción y resumen de las interacciones farmacológicas de los ACOD.
- ❖ Los objetivos secundarios del artículo denominado ***“Screening for occult cancer: where are we in 2020?”*** son:
 - 1) Revisión actualizada de ETV no provocada y cáncer oculto.
 - 2) Discusión de estudios actualmente en curso destinados a identificar a la población con mayor riesgo de presentar cáncer durante el seguimiento de ETV.

3. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

En cuanto a los resultados, se podrían dividir en tres subapartados, en base a las tres publicaciones incluidas en la tesis.

3.1 Resultados del artículo *“Riesgo de recurrencia tras retirada de la anticoagulación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada: validación externa del nomograma de Viena y del modelo predictivo DASH”*:

Para la validación externa a 12 meses de las escalas de predicción de riesgo de recurrencia en pacientes con ETV no provocada, se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de pacientes consecutivos no seleccionados, con ETV no provocada, que han sido valorados en una consulta monográfica del Hospital Universitario Virgen del Rocío durante el periodo comprendido de 2006 a 2014.

Igualmente, se han recogido datos clínicos relevantes de los pacientes, incluyendo aquellas variables necesarias para completar los ítems de las escalas pronósticas. Durante el periodo de estudio se valoraron un total de 353 pacientes, de los cuales 195 cumplieron criterios de inclusión. Las características principales de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 2.

Con la escala DASH se analizaron los 195 pacientes obteniendo un porcentaje de pacientes catalogados como de bajo riesgo del 42%, siendo el porcentaje de pacientes de alto riesgo del 58%, tal y como se muestra en el diagrama de flujo (Figura 6). Para aplicar el nomograma de Viena se analizaron 159 pacientes, ya que se excluyeron los pacientes que realizaban tratamiento hormonal (n=36). El porcentaje de pacientes clasificados de bajo riesgo fue del 30% frente al 70% clasificado como de alto riesgo. La figura 7 muestra la curva ROC que evalúa la probabilidad de predecir ETV recurrente a 12 meses de cada una de las escalas.

En la validación de la escala DASH (n=195), hubo 21 recurrencias (10,8%, IC95%: 6,8-16%) durante los 12 primeros meses tras la retirada del tratamiento anticoagulante. En el 95% de los casos (n=20) las recurrencias fueron en forma

de TVP. La incidencia acumulada en los pacientes de bajo y alto riesgo fue del 4,9% (IC95%: 1,3-12%) y del 15% (IC95%: 9-23%), respectivamente ($p < 0,05$). En la validación del nomograma de Viena ($n=159$), hubo 20 recurrencias (12,6%, IC95%: 7,9-18,8%) en los 12 meses tras la retirada del tratamiento anticoagulante. Una vez realizado el nomograma de Viena dividimos la muestra por cuartiles (Q), observando una incidencia acumulada del 4,2% (IC95%: 0,5-14%) de recurrencias en Q1 vs. 16,2% (IC95%: 9,9-24,4%) en Q2-4 ($p < 0,05$) (fig. 4). Realizamos la calibración de ambos modelos comparando la incidencia de ETV recurrente observada y la incidencia predicha en las cohortes de validación (tabla 3).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Pacientes (n=195)
Edad, media (DE)	53,5 (19,2)
Sexo masculino, n (%)	112 (57,4)
Antecedentes personales, n (%)	11 (7,0)
Antecedentes familiares de ETV, n (%)	14 (7,2)
Hipertensión arterial, n (%)	57 (29,2)
Diabetes, n (%)	18 (9,2)
Dislipemia, n (%)	37 (19,0)
Cardiopatía isquémica, n (%)	5 (2,6)
Ictus, n (%)	1 (0,5)
Insuficiencia cardíaca congestiva, n (%)	3 (1,5)
Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	14 (7,2)
Síndrome de apneas hipopneas durante el sueño	4 (2,1)
Enfermedad neurológica degenerativa, n (%)	2 (1)
Demencia, n (%)	4 (2,1)
Conectivopatías, n (%)	10 (5,1)
Enfermedad inflamatoria intestinal	4 (2,1)
Hepatopatía, n (%)	3 (1,5)
Patología articular, n (%)	31 (15,9)
Tratamiento Hormonal, n (%)	36 (18)
Síndrome varicoso, n (%)	35 (17,9)
Tipo de ETV	
• TVP, n (%)	147 (75,4)
• EP, n (%)	29 (14,9)
• TVP y EP, n (%)	19 (9,7)
Localización TVP	
• Proximal, n (%)	135 (91,2)
• Distal, n (%)	13 (8,8)
Trombofilia conocida	
• Factor V Leiden, n (%)	17 (8,7)
• Gen de protrombina, n (%)	15 (7,7)
Trombosis residual, n (%)	46 (23,6)
Síndrome posttrombótico, n (%)	45 (23,1)
Hemorragia durante el tratamiento anticoagulante, n (%)	10 (5,2)
Duración del tratamiento anticoagulante (meses), media (DE)	14,1 (11,9)
Seguimiento (meses) desde la retirada de la anticoagulación, media (DE)	48,3 (35,4)

DE: Desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia de pulmón.

Tabla 3. Recidiva en pacientes estratificados según Escala DASH y Normograma de Viena

		12 meses Recidiva, n (%, IC95%)	A largo plazo Recidiva, n (%, IC95%)
Escala DASH	Bajo Riesgo (n=82)	4 (4.9; 1,3-12)	11 (13,4; 6,9-22,7)
	Alto Riesgo (n=113)	17 (15; 9-23)	29 (25,7; 17,9-34,7)
Normograma de Viena	Bajo Riesgo Q₁ (n=48)	2 (4.2; 0,5-14,3)	7 (14,6; 6,1-27,8)
	Alto Riesgo Q₂₋₄ (n=111)	18 (16.2; 9,9-24,4)	32 (28,8; 20,6-38,2)

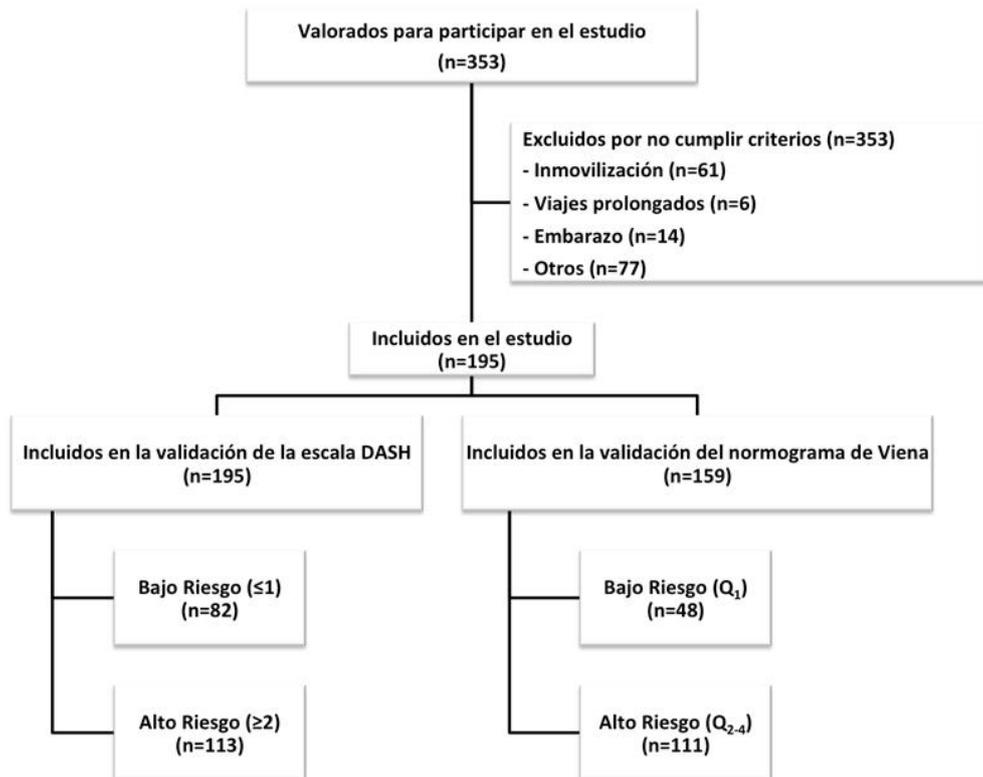


Figura 6. Diagrama de flujo

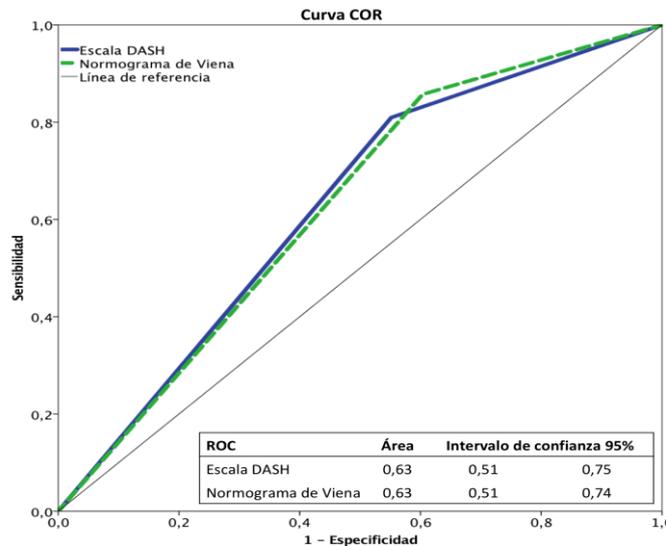


Figura 7. Curva ROC (Receiver operating characteristic) basada en los modelos DASH y Viena aplicada en nuestra serie

A lo largo del seguimiento (mediana de 3,9 años; rango intercuartílico: 1,1-6,3 años) hubo 40 recurrencias (20,5%; IC 95%:15,1-26,9). Tras aplicar la escala DASH, las recurrencias en los pacientes de bajo y alto riesgo fueron del 13,4% (IC 95%; 6,9-22,7%) y del 25,7% (IC 95%: 17,9-34,7%), respectivamente ($p < 0,05$) (tabla 3, figura 8). Tras aplicar el nomograma de Viena las recurrencias en los pacientes de bajo y alto riesgo fue del 14,6% (IC95%: 6,1-27,8%) y del 28,8% (IC 95%: 20,6-38,2%), respectivamente ($p < 0,05$) (figura 9).

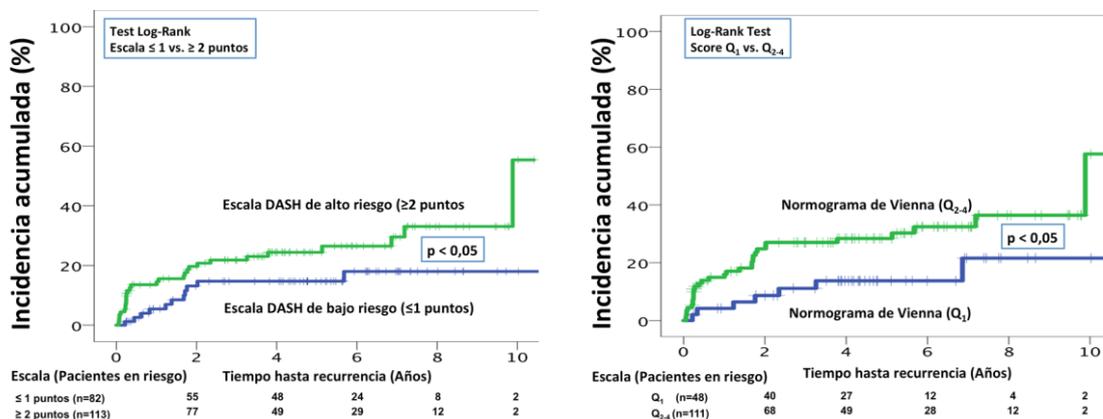


Figura 8. Curva de tiempo hasta evento, a largo plazo, en pacientes con escala DASH bajo riesgo (≤ 1) vs. alto riesgo (≥ 2). **Figura 9.** Curva de tiempo hasta evento, a largo plazo, en pacientes con normograma de Viena Q1 vs. Q2-4

3.2 Resultados del artículo “*Extended treatment of cancer-associated thrombosis*”:

Realizamos una revisión sistemática de la evidencia existente acerca del tratamiento a largo plazo (más allá de los seis primeros meses) de pacientes con trombosis asociada a cáncer, problema que plantea gran controversia en la práctica clínica actual, con el objetivo de describir y unificar en un mismo manuscrito los estudios disponibles y poder aportar un enfoque práctico a esta decisión.

Llevamos a cabo una búsqueda de artículos originales, revisiones y guías de práctica clínica en PubMed utilizando los siguientes términos de MESH: "Tromboembolismo Venoso" [Mesh] o "Embolia pulmonar" [Mesh] o "Embolia y trombosis" [Mesh] o "Trombosis venosa" [Mesh] y "Neoplasia" [Mesh]. El artículo original se elegía para inclusión si se centraban en la trombosis asociada a cáncer en pacientes adultos. Se excluyeron los abstracts, estudios animales y trabajos escritos en idiomas distintos al inglés. Las referencias de cada artículo incluido en esta revisión fueron seleccionados para identificar eventualmente otros estudios de interés. Los ensayos clínicos en curso sobre trombosis asociada a cáncer se identificaron mediante Clinicaltrials.gov.

Para ello, realizamos diversos análisis que se pueden dividir en base al tipo de estudio consultado. Como objetivos secundarios se valoraron ensayos clínicos aleatorizados terminados prematuramente, ensayos clínicos aleatorizados en curso y se realizó una descripción actualizada de las interacciones farmacológicas de los ACOD.

En cuanto a los **análisis post-hoc** de los estudios que abordan el tema del tratamiento a largo plazo en pacientes con trombosis asociada a cáncer, se han identificado cinco estudios. El EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE¹⁵², comparan rivaroxabán versus AVK en un subgrupo de pacientes con trombosis asociada a cáncer a 12 meses. El objetivo primario fue la recurrencia de ETV; si bien no se describe el número de exacto de pacientes que recibieron tratamiento extendido ni las complicaciones en este subgrupo. El estudio Hokusai-VTE compara edoxabán versus warfarina en 771 pacientes con neoplasia activa o pasada¹⁵³, mostrando ETV recurrente el 4% de los pacientes tratados con edoxabán frente al 7% de los que recibieron warfarina, (HR = 0,53; IC del 95% = 0,28 a 1,00; P =

0,0007) con resultados similares en la tasa de sangrados mayores. En resumen, rivaroxabán (EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE) y edoxabán (HOKUSAI) no fueron inferiores a la warfarina en términos de eficacia. Cabe destacar que rivaroxabán no requiere un anticoagulante parenteral inicial frente a edoxabán, que precisa la administración inicial de HBPM durante 5 días. En cuanto a la seguridad, edoxabán se asoció con una reducción significativa de hemorragias clínicamente relevantes, pero no de la tasa de hemorragia mayor aislada en el ensayo Hokusai-VTE. Sin embargo, el uso de rivaroxabán redujo el número de episodios hemorrágicos mayores en el subgrupo de pacientes con TEP. Los estudios RECOVER I y II¹⁵⁴ comparan dabigatrán versus warfarina en 355 pacientes con trombosis y cáncer. Y, finalmente, el estudio AMPLIFY¹⁵⁵ compara apixabán versus warfarina en 159 pacientes. Si bien estos dos últimos únicamente describen una duración de tratamiento a 6 meses por lo que no se detallan en el artículo adjunto.

Los metaanálisis en este campo son escasos, siendo únicamente cinco los publicados hasta la fecha y múltiples los análisis y estudios derivados de ellos, por lo que los datos deben interpretarse con cautela. De éstos sólo dos de ellos publicados recientemente por Vedovati et al (2018) y Li et al (2018) comparan la eficacia y seguridad de los ACOD frente a HBPM, en términos de recurrencia y de sangrado, respectivamente. Li et al concluyeron que los ACOD fueron más efectivos que la HBPM en la prevención de la ETV recurrente, aunque se asociaron a un incremento significativo de riesgo de sangrado mayor. Estos metaanálisis se describen en el artículo adjunto y quedan resumidos en la tabla 4.

Una revisión sistemática publicada en Cochrane por Kahale et al (2018), ha comparado los riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo con HBPM, ACOD y AVK en pacientes con cáncer y ETV. Según sus resultados, la HBPM reduce significativamente las recurrencias de ETV a largo plazo en comparación con AVK. Y los ACOD parecen reducir el riesgo de ETV recurrente, pero a expensas de una mayor probabilidad de sangrado mayor. Los autores concluyen que la decisión de usar HBPM o ACOD a largo plazo debería contemplar no solo los posibles riesgos y beneficios, sino también las preferencias del paciente¹⁵⁶.

Tabla 4. Revisiones sistemáticas y metaanálisis publicadas recientemente en el campo de la trombosis asociada al cáncer

	Año de publicación	Número de estudios incluidos	Comparaciones
Posch et al.	2015	10	HBPM <i>versus</i> AVK (n=6) ACOD <i>versus</i> AVK (n=4)
Di Minno et al.	2017	4	ACOD <i>versus</i> AVK (n=4)
Sobieraj et al.	2018	13	HBPM <i>versus</i> AVK (n=7) ACOD <i>versus</i> AVK (n=4) ACOD <i>versus</i> HBPM (n=2)
Vedovati et al.	2018	12	HBPM <i>versus</i> AVK (n=6) ACOD <i>versus</i> AVK (n=4) ACOD <i>versus</i> HBPM (n=2)
Li et al.	2018	2	ACOD <i>versus</i> HBPM (n=2)

En cuanto a **ensayos clínicos finalizados de forma prematura**, cabe mencionar dos de ellos por arrojar evidencia científica en este ámbito. El ensayo ALICAT (ISRCTN37913976) se detuvo prematuramente porque los datos iniciales indicaron que su realización era inviable. El objetivo de este estudio fue investigar la posibilidad de llevar a cabo un ensayo aleatorizado, abierto y controlado que compara el tratamiento a 6 meses con HBPM versus anticoagulación indefinida con este mismo fármaco en pacientes con cáncer localmente avanzado o metastásico y trombosis¹⁵⁷. El estudio Longheva (NCT01164046) fue un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional de pacientes con trombosis y cáncer que recibieron 6-12 meses de anticoagulación para ETV y con una indicación clínica de prolongación de tratamiento. Los pacientes del estudio iban a ser asignados al azar a recibir una dosis de HBPM ajustada a peso (65-75% de la dosis terapéutica completa) versus AVK por 6 meses adicionales. Desafortunadamente, el estudio se terminó debido a un reclutamiento excesivamente lento.

A pesar de estar recogidos como **ensayos clínicos en marcha**, los estudios CARAVAGGIO y ADAM-VTE han sido publicados recientemente; con fecha posterior a la redacción del artículo de esta tesis en que se mencionan. El estudio Caravaggio publicado en marzo de 2020, abierto, aleatorizado y multicéntrico, ha demostrado la no inferioridad de apixabán en comparación con dalteparina en la prevención de recurrencias de ETV en pacientes oncológicos en los 6

primeros meses, sin ocasionar incremento de complicaciones hemorrágicas¹³². El estudio ADAM-VTE cuyo objetivo primario fue analizar las hemorragias mayores, no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p=0.99$) al comparar apixabán (0% de sangrados) vs dalteparina (2.4%)¹³³.

Existen en marcha otros estudios como el CASTA-DIVA (NCT02746185), CANVAS (NCT02744092) y PRIORITY (NCT03139487) que tratan de comparar rivaroxabán vs dalteparina y HBPM vs ACOD durante 6 meses, respectivamente, y cuyos resultados aportarán luz a esta controversia. Sus objetivos primarios son la tasa de recurrencias de ETV confirmadas durante el seguimiento, la incidencia de hemorragias mayores y la incidencia acumulada de recurrencias, respectivamente. Con respecto al uso del tratamiento extendido más allá de los 6 meses, existen dos ensayos clínicos en curso que comparan ACOD a largo plazo a dosis bajas versus ACOD a dosis completas en pacientes con trombosis y cáncer. Se espera que dosis bajas se asocien a menor riesgo de sangrado, con similar eficacia. El estudio API-CAT (NCT03692065) es un ensayo multicéntrico de no inferioridad en fase 3, prospectivo, aleatorizado, internacional, de grupos paralelos y doble ciego, cuyo objetivo es demostrar la no inferioridad del apixabán a bajas dosis (2.5 mg dos veces al día) en comparación con dosis completas (5 mg dos veces) a 12 meses, para la prevención de recurrencias. Las principales fortalezas del estudio incluyen la estratificación de pacientes según el tipo de cáncer y el evento trombótico inicial. El estudio RENOVE (NCT 03285438) es un ensayo prospectivo, controlado, multicéntrico, aleatorio, de brazos paralelos en el que los pacientes son aleatorizados a recibir una dosis reducida de ACOD (apixabán 2.5 mg dos veces al día o rivaroxabán 10 mg una vez al día) versus una dosis completa de ACOD (apixabán 5 mg dos veces al día o rivaroxabán 20 mg una vez al día) durante un período de seguimiento medio de 24 meses (12 a 48 meses).

Todos los resultados publicados hasta la fecha en cuanto a anticoagulación a largo plazo con ACOD son prometedores, lo que motiva que cada vez se tenga más presente el empleo de dichos fármacos en este grupo de pacientes.

En cuanto a los **estudios retrospectivos con datos de más de 6 meses** publicados hasta la fecha, caben destacar el publicado por Bott-Kitslaar et al¹⁵⁸, en el que se analizó retrospectivamente un registro de pacientes (con o sin cáncer) tratados con ACOD. De los 404 pacientes del estudio, 296 fueron tratados con rivaroxabán y 118 tuvieron un diagnóstico de cáncer. Después de un seguimiento medio de 1.36 ± 0.5 años, las tasas de recurrencia de ETV y hemorragia mayor fueron 3,3% y 2,5%, respectivamente. En 2017, Xavier et al¹⁵⁹ realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer y ETV que fueron tratados con rivaroxabán ($n = 41$) con el objetivo de comparar la eficacia, seguridad y coste de rivaroxabán y HBPM solos seguidos de AVK. Durante una mediana de seguimiento de 5.5 meses, se produjeron sangrados no mayores en el 12.2% de los pacientes y ETV recurrente en el 12.2%. En 2017, Pignataro et al¹⁶⁰ publicaron un estudio unicéntrico en 400 pacientes con cáncer y trombosis. Durante el seguimiento (hasta 12 meses) las recurrencias de ETV y sangrado mayor ocurrieron en 3.25% y 5.5% de pacientes en tratamiento anticoagulante. Adisaksopha et al¹⁶¹ realizaron un subanálisis del registro RIETE para investigar las tasas de recurrencias de ETV y hemorragia mayor tras los primeros 6 meses de anticoagulación en pacientes con trombosis y cáncer: 482 pacientes recibieron HBPM y 482 AVK. En total, 57 pacientes presentaron recurrencias de ETV y 28 tuvieron sangrado mayor. En comparación con el brazo AVK, los pacientes con HBPM tuvieron tasas similares de recurrencias de TVP (RR = 1,41; IC del 95% = 0,68 a 2,93), de TEP (RR = 0,73; IC del 95% = 0,34–1,58) y hemorragia mayor (RR = 0,96; IC del 95% = 0,51–1,79).

En cuanto a los **estudios prospectivos con datos más allá de los 6 meses**, cabe mencionar los estudios LITE, TiCAT y DALTECAN. El ensayo LITE¹⁶² comparó la eficacia a 12 meses de tinzaparina subcutánea una vez al día ($n = 100$) con AVK ($n = 100$). La ETV recurrente ocurrió con más frecuencia en pacientes tratados con AVK que en aquellos que recibieron tinzaparina (16% versus 7%, respectivamente; RR = 0,44; P = 0,044). Sin embargo, no hubo diferencias intergrupales en términos de hemorragias. El estudio DALTECAN¹⁶³ es un estudio prospectivo, internacional, multicéntrico, de un solo brazo en que los pacientes realizaron tratamiento con dalteparina,

objetivándose una menor tasa de recurrencia más allá de los 6 meses, con una tasa del 4.1% entre los 7 a 12 meses y del 8.6% los 6 primeros meses (reducción del 50% de los 6 a los 12 meses) e, igualmente, menor número de hemorragias mayores entre los 6 y los 12 meses. Estos datos proporcionan evidencia prospectiva sobre la eficacia y seguridad del tratamiento prolongado (es decir, mayor a 6 meses) con dalteparina. El estudio TiCAT¹⁶⁴ realizado por Jara-Palomares et al en 2017, es un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, con tinzaparina. El objetivo principal era evaluar la seguridad de este fármaco en términos de sangrado en el tratamiento extendido. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los sangrados clínicamente relevantes al comparar los primeros 6 meses con los meses 6 a 12. Los estudios DALTECAN y TiCAT proporcionaron información clínicamente relevante sobre la seguridad del tratamiento extendido (es decir, mayor a 6 meses) con HBPM en trombosis asociada a cáncer, aunque con la limitación de no tratarse de ensayos clínicos aleatorizados.

En base a los recientes estudios y ensayos clínicos publicados que demuestran la no inferioridad de los anticoagulantes orales de acción directa frente a distintas HBPM en el tratamiento de pacientes con cáncer asociado a trombosis (Hokusai-Cancer, SELECT-D, Caravaggio y ADAM-VTE) cabe mencionar las **interacciones farmacológicas que presentan los ACOD**, ya que constituye un aspecto a tener en consideración a pesar de la comodidad que otorgan en la vía de administración; siendo este objetivo secundario del artículo que conforma esta tesis.

Respecto a las interacciones más frecuentes, cabe destacar la que producen estos fármacos con las terapias anticancerígenas debido a la inhibición o estimulación de distintas rutas metabólicas, fundamentalmente del citocromo P450 (CYP3A4). Además, existen interacciones con proteínas transportadoras implicadas en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los ACOD como son la p-glicoproteína o BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama)¹⁶⁵. Los ACOD constituyen los sustratos de las enzimas CYP3A4 y P-glicoproteína; por tanto, las terapias oncológicas que inducen estas enzimas pueden aumentar notablemente el metabolismo de éstos produciendo concentraciones plasmáticas más bajas; en contraposición, los inhibidores de

estas pueden disminuir su metabolismo, lo que conduce a concentraciones plasmáticas más altas, con el consiguiente riesgo de recurrencia o sangrado, respectivamente¹⁶⁶. En la tabla 5 se recogen las interacciones farmacológicas de los ACOD con terapias anticancerígenas y otros fármacos.

En cuanto a la interacción ACOD – CYP3A4, es bien conocido que el metabolismo hepático está implicado en la eliminación de todos los ACOD si bien la importancia de este órgano en el metabolismo y eliminación no es igual en todos ellos. En este sentido, dabigatrán presenta una excreción mayoritariamente renal, pues el 80% del fármaco se elimina por esta vía, mientras que el fármaco restante presenta un metabolismo hepático que es independiente del CYP3A4. Edoxabán presenta un 50% de excreción renal y 50% excreción hepática, siendo esta última mínimamente dependiente de CYP3A4. En contraposición, apixabán es el ACOD que presenta mayor excreción hepática siendo esta dependiente de CYP3A4 (75% del fármaco) seguido de rivaroxabán, que presenta un metabolismo hepático dependiente de CYP3A4 y CYP2J2 del 66%¹⁶⁴.

En cuanto a la interacción ACOD – Glucoproteína p (gp-P), tanto edoxabán, apixabán y rivaroxabán constituyen sustratos de la misma, cuya función puede verse alterada por algunas terapias oncológicas y repercutir en la eficacia de dichos ACOD. En el caso de dabigatrán, es el profármaco (dabigatrán-etexilato) el que constituye el sustrato de la enzima, por lo que su interacción en este sentido con los agentes quimioterápicos es menor. Los estudios farmacocinéticos en fase I hasta ahora realizados muestran que la administración conjunta de apixabán y rivaroxabán con fármacos inhibidores de gp-P y simultáneamente de CYP3A4, como es el caso de los azoles o algunos fármacos antiretrovirales, producen grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de ACOD clínicamente relevantes, por lo que no se recomienda su administración conjunta. Si bien, no existe contraindicación para el uso de fármacos que inhiben por separado gp-P y CYP3A4 (Bristol-Myers Squibb, Pfizer, 2018; Bayer, 2018). Por otra parte, se conoce que fármacos como la fenitonía, carbamacepina y rifampicina, son inductores de ambas (gp-P y CYP3A4) simultáneamente¹⁶⁷.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas más frecuentes de los ACOD con terapias antineoplásicas y otros tratamientos

	EDOXABAN	APIXABAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	RIVAROXABAN
	<u>Glicoproteína-P*</u>			<u>Citocromo P450 (CYP 3A4)</u>	
Terapias oncológicas					
<i>Corticoides</i>	↑	↑	↑	↓	↑
<i>Antraciclinas</i>	↑	↑	↑	↓	↓
<i>Inhibidores tirosin-kinasa</i>	↓ ¹	↓ ¹	↓ ¹	↓ ²	↓ ²
<i>Inmunomoduladores</i>	↓	↓	↓	↓	↓
<i>Terapia hormonal</i>	↓	↓	↓	↓ ³	↓ ³
<i>Inhibidores de la topoisomerasa</i>	↑	↑	↑	↓	↓
<i>Agentes alquilantes</i>				↓	↓
<i>Agentes antimicóticos</i>	↑	↑	↑	↓ ⁴	↓ ⁴
Otras terapias					
<i>Antifúngicos azoles</i>	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
<i>Inhibidores proteasas (VIH)</i>	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
<i>Eritromicina</i>	-	-	-	-	↓**
<i>Rifampicina</i>	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
<i>Carbamazepina</i>	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
<i>Fenitoína</i>	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
<i>Atorvastatina</i>	0	↓↓	↓↓	↓↓	0
<i>Verapamilo</i>	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓
<i>Diltiazem</i>	-	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓
<i>Digoxina</i>	0	↓	↓	-	0
<i>Amiodarona</i>	↓	↓	↓↓↓	-	-

Adaptado de Riess et al¹⁶⁸. y Kraaijpoel et al¹⁶⁹. * Dabigatrán tiene interacciones moderadas con la vía de la glicoproteína P; 0 = sin efecto; ↑ = la terapia oncológica incrementa los niveles del anticoagulante oral y su acción; ↓ = la terapia oncológica disminuye los niveles del anticoagulante oral y su acción; 1 Excepto lenvatinib (↓); 2 Excepto lenvatinib y vemurafenib (↑); 3 Excepto enzalutamida y mitotano (↑); 4 Excepto paclitaxel (↑). ** La eritromicina aumenta los niveles de rivaroxabán en la insuficiencia renal moderada.

En resumen y en base a los resultados obtenidos del análisis bibliográfico realizado, que la pregunta sobre si los anticoagulantes deben continuar después de 6 meses de tratamiento permanece sin resolver por falta de evidencia científica. En presencia de una neoplasia maligna activa, los médicos deben sopesar los beneficios y riesgos de la anticoagulación en curso teniendo en cuenta el estado clínico, expectativas del paciente y riesgo de sangrado. Otro punto a considerar cuidadosamente al decidir prolongar o interrumpir el tratamiento anticoagulante es la aparición de interacciones farmacológicas entre anticoagulantes y terapias contra el cáncer u otros fármacos concomitantes. A medida que aumenta el tiempo transcurrido desde el evento índice, la evidencia

disponible resulta menos concluyente. Los problemas actuales no resueltos incluyen no solo la decisión de continuar o suspender la anticoagulación, sino también la selección del agente anticoagulante más apropiado (especialmente en pacientes con neoplasias malignas no incluidas comúnmente en ensayos clínicos y registros). Si bien se desconoce el papel de algunos biomarcadores predictores de recurrencias que podrían resultar útiles en este sentido: el estudio HISPALIS fue un estudio prospectivo y multicéntrico publicado en 2018 que se centró en determinar el papel del dímero D y la proteína C reactiva como biomarcadores predictivos del riesgo de recurrencia. En los seis meses posteriores a la interrupción de la anticoagulación, hubo 10 recurrencias de ETV (8,8%; IC del 95% = 4,3–11,5%). Los resultados identificaron una asociación estadísticamente significativa entre el valor de Dímero D y los niveles de proteína C reactiva medidos el día 21 tras el evento y las recurrencias de ETV con una Hazard Ratio de 9.82 (IC 95%: 19-52) y 5.81 (IC 95%: 1.1–31.7) para la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente. Si se validan de forma individual, estos resultados pueden conducir potencialmente a la identificación de un subgrupo específico de pacientes con cáncer asociado a ETV en el que la anticoagulación puede suspenderse de forma segura.

Desde un punto de vista práctico, debemos decidir prolongar o suspender el tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses teniendo en cuenta las preferencias del paciente, el estadio del cáncer, y otras variables (por ejemplo, carga tumoral). En caso de mantenimiento, primero debería realizarse una evaluación cuidadosa del riesgo de sangrado. En ausencia de riesgo significativo, debe considerarse la ubicación del tumor ya que análisis de subgrupos realizados en el estudio Select-D y Hokusai VTE han demostrado que, los tumores gastrointestinales malignos y el cáncer urotelial se asocia con un alto riesgo de sangrado. Finalmente, deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas entre los ACOD y otros medicamentos actualmente en uso. Si estos tres puntos son negativos, se pueden considerar los ACOD. Siendo considerada como primera opción la HBPM en los casos restantes.

Existen aplicaciones para dispositivos móviles que facilitan la búsqueda de las mencionadas interacciones, un ejemplo de ello es la App recientemente creada ONCO/ACOD, avalada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

(SEHH), la cual ofrece información completa sobre las interacciones farmacológicas de los ACOD en el ámbito de la oncología, contando con una base de datos que incluye más de 250 principios activos y moléculas. Otro ejemplo es la App iCLOT de Lifeblood – The Thrombosis Charity, entidad inglesa sin ánimo de lucro que cuyo objetivo es dar a conocer la ETV y captar fondos para su investigación. Es gratuita y está disponible para los dos sistemas de dispositivos móviles.

Se resume una propuesta de manejo más allá de 6 meses para pacientes con trombosis asociada a cáncer (Figura 10).

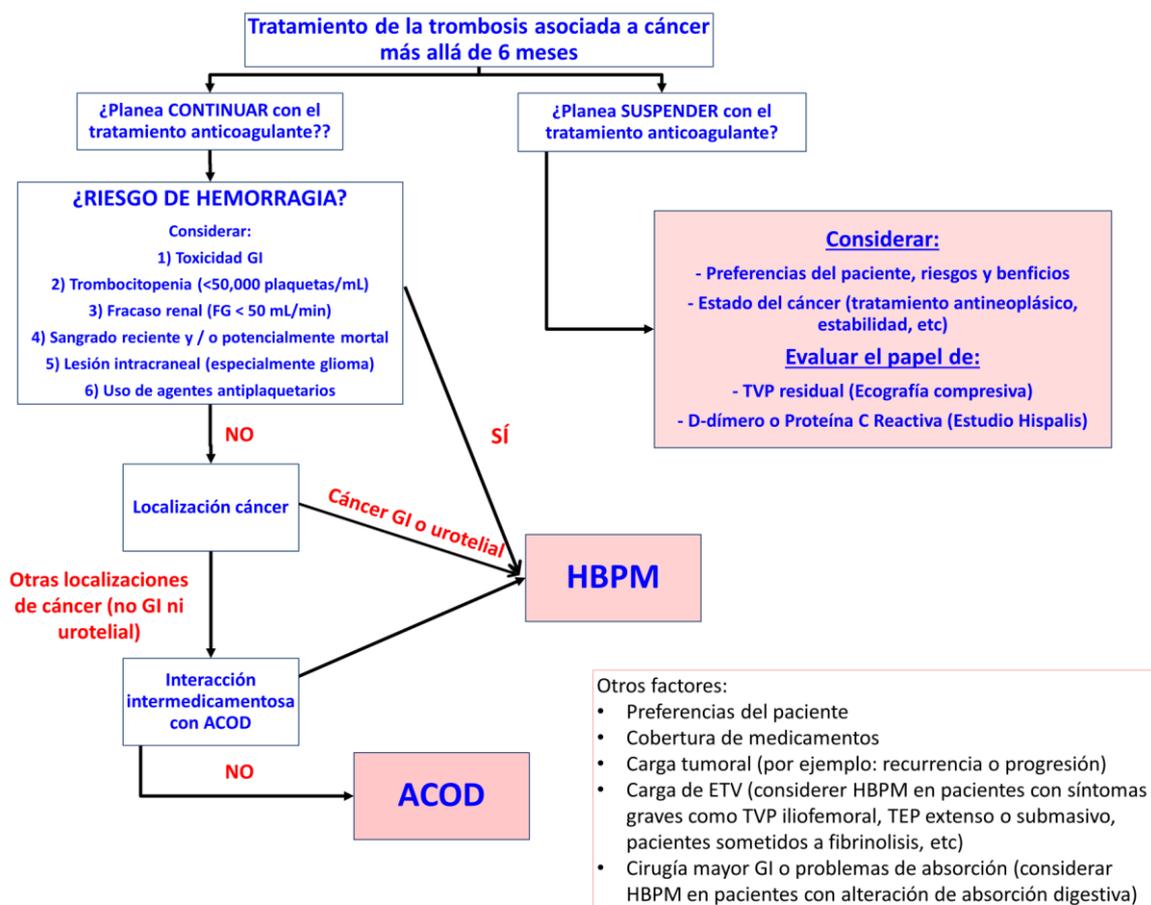


Figura 10. Algoritmo de estratificación de riesgo para el tratamiento extendido (es decir, > 6 meses) del tromboembolismo asociado al cáncer. Abreviaturas: TVP: trombosis venosa profunda; PE: embolia pulmonar; GI: gastrointestinal; TFG: tasa de filtración glomerular; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ETV: tromboembolismo venoso (modificado de Carrier et al., REF 37).

3.3 Resultados del artículo “*Screening for occult cancer: where are we in 2020?*”:

En la actualidad existe gran debate acerca la búsqueda activa de neoplasia oculta en pacientes con ETV no provocada y hasta la fecha no hay evidencia que sustente la realización de un screening extendido en todos los pacientes. Sin embargo, consideramos que, si pudiéramos identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer durante el seguimiento, estos sí se beneficiarían de una estrategia de búsqueda extendida, permitiendo un diagnóstico precoz del cáncer y una reducción en la morbimortalidad.

Se ha realizado un análisis y resumen de la iniciativa PROSPR (Investigación basada en la población optimizando la detección de cáncer a través de regímenes personalizados) que sugiere una estrategia de screening de cáncer trans-órgano unificada. Así como de las recomendaciones actuales de búsqueda de neoplasia oculta por las guías de práctica clínica internacionales. Igualmente, se ha realizado una actualización de los factores de riesgo de neoplasia oculta, ya que su identificación constituye el primer paso en cualquier programa de detección de cáncer. Todo ello para responder a la pregunta de “¿dónde nos encontramos en 2020?”.

En cuanto a los factores de riesgo de neoplasia oculta existen varios estudios publicados en los últimos años. En 2016, Ihaddadene et al. realizaron un análisis post-hoc del ensayo SOME (n = 854)¹⁷⁰ para identificar los factores de riesgo asociados con el cáncer oculto. En el seguimiento a 1 año, un 3.9% fue diagnosticado con cáncer. Las variables asociadas con el cáncer oculto fueron edad >60 años, antecedentes de ETV provocada y tabaquismo activo. Otro análisis post-hoc del estudio MVTEP fue publicado en 2017 por Robin et al (n = 392)¹⁷¹. Durante el seguimiento, el 6.4% de los pacientes fueron diagnosticados con neoplasia oculta, y las variables asociadas con el cáncer oculto fueron sexo masculino, edad >50 años, leucocitos $\geq 10 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$. En 2017, los investigadores del grupo RIETE (Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) realizaron un estudio de pacientes con ETV no provocada seguidos durante 2 años para diseñar una puntuación de riesgo neoplasia oculta¹⁷². Analizaron 5.863 pacientes, 444 de los cuales presentaron neoplasia oculta (7,6%; IC95%: 6,8–8,2%). Las variables asociadas con

neoplasia oculta incluidas en la escala de puntuación fueron: sexo masculino (+1), edad >70 años (+1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (+1), plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$ (+1), anemia (+2), cirugía previa (-2) y TEV previo (-1). Se consideró que los pacientes tenían un riesgo bajo con una puntuación ≤ 2 puntos y alto con ≥ 3 puntos. Posteriormente se han publicado tres validaciones externas de esta escala. En 2018, Jara-Palomares et al. realizaron una validación externa del registro RIETE a los 12 y 24 meses en una cohorte diferente¹⁷³. El estudio incluyó un total de 1.360 pacientes con ETV no provocada, 52 (3,8%) presentaban cáncer a los 12 meses y 58 (4,3%) a los 24 meses. Dos tercios se clasificaron como de bajo riesgo y, de estos, el 2,4% tenía cáncer. Entre los pacientes de alto riesgo, 6,6% fueron diagnosticados de cáncer dentro de los 12 meses de seguimiento. El estudio también validó la escala a los 24 meses con una incidencia de cáncer en los grupos de bajo y alto riesgo de 2,9% y 7%, respectivamente. Por último, en 2018, Kraaijpoel et al. realizaron un análisis post-hoc del ensayo Hokusai-VTE. El objetivo del estudio fue detectar nuevos casos de cáncer entre los 30 días posteriores a la ETV y a los 12 meses de seguimiento. La incidencia de cáncer oculto fue menor que en los estudios publicados anteriormente, con un 2,7% en el grupo de alto riesgo versus 1,8% en el grupo de bajo riesgo. Si bien en la actualidad se desconoce el beneficio neto de estas escalas, siendo necesarios estudios prospectivo que demuestren su eficacia.

En cuanto a los estudios en marcha en la actualidad, cabe destacar tres de ellos. El estudio “The Tumor-educated Platelets in Venous Thromboembolism” (NCT02739867), es un estudio prospectivo, internacional, multicéntrico que incluye pacientes consecutivos de 40 o más años con ETV no provocado sintomático (Figura 11). Este estudio plantea la hipótesis de que las plaquetas obtenidas mediante biopsia líquida proporcionan una valiosa información para el diagnóstico de cáncer, el tipo de cáncer y otros trastornos moleculares asociados, que posiblemente permitan avances clínicos en este campo¹⁷⁴. Se analizó sangre periférica en todos los pacientes para determinar la secuenciación de ARNm de sus plaquetas y se realizó un seguimiento a 12 meses para identificar a los pacientes que presentaron cáncer durante el

seguimiento. Los resultados de este estudio se esperan para el último trimestre del 2020.

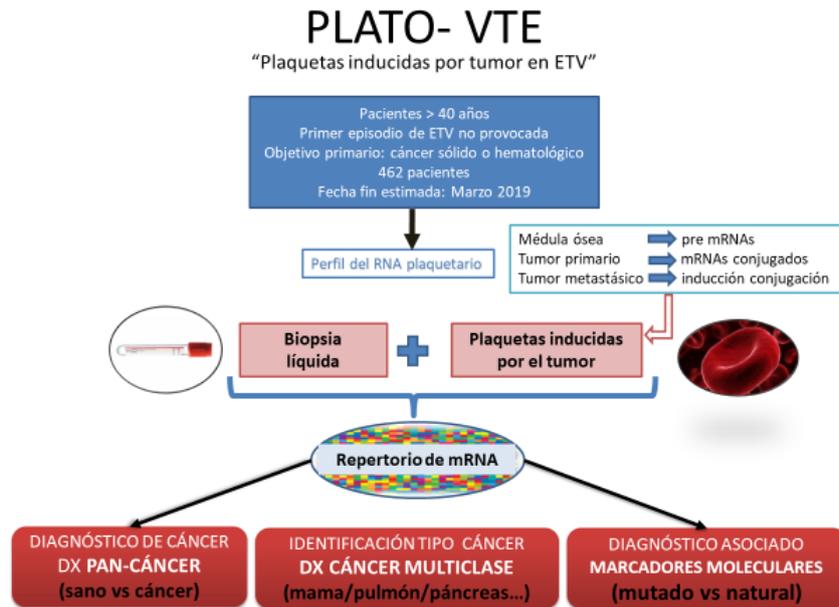


Figura 11. Diseño del estudio “The Tumor-educated Platelets in Venous Thromboembolism”

El SOME-RIETE es un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado (NCT03937583) que utiliza la puntuación RIETE para seleccionar pacientes con ETV no provocada con alto riesgo de cáncer (puntuación > 2) que serán aleatorizados a recibir una estrategia de screening limitado versus extendido incluyendo PET/TC (Figura 12). El estudio comenzó el reclutamiento de pacientes en septiembre de 2019.

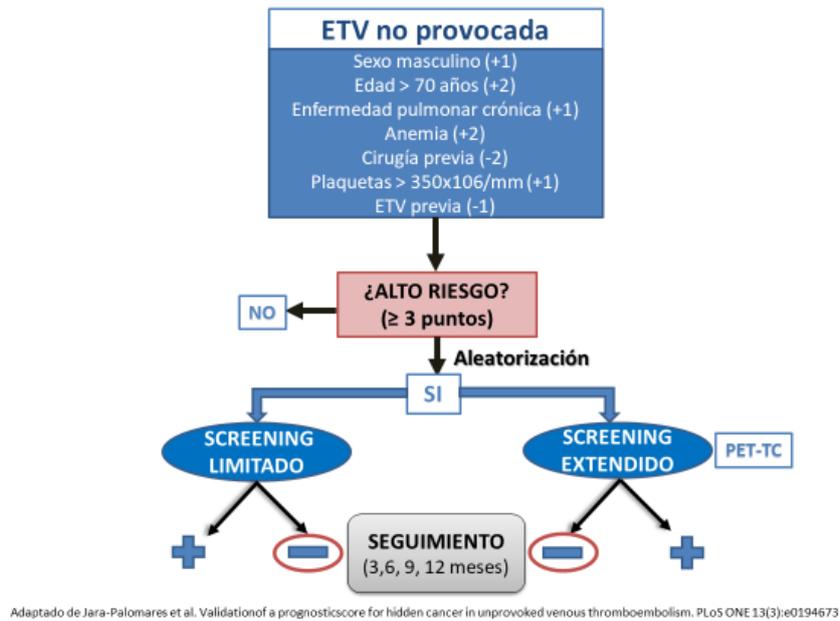


Figura 12. Diseño del estudio SOME RIETE

Por último, el estudio MVTEP2-SOME2 es un ensayo aleatorizado, abierto y controlado que incluye a pacientes mayores de 50 años con un primer episodio de ETV no provocada, que serán aleatorizados en una proporción de 1:1 a recibir un screening limitado solo o en combinación con FDG-PET/TC. Se seguirán todos los hallazgos patológicos en cada estrategia para confirmar o refutar el diagnóstico de sospecha de cáncer (Figura 13).

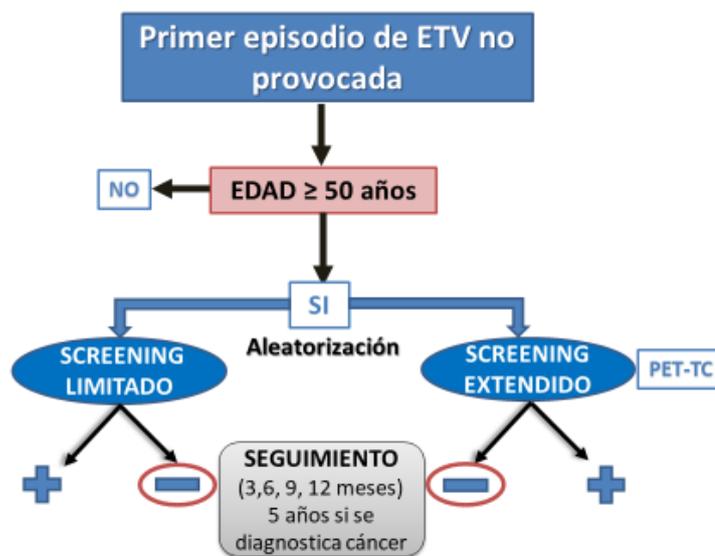


Figura 13. Diseño del estudio MVTEP2-SOME2

¿Qué conocimientos podemos adquirir de otras estrategias de screening para aplicarlos en el ámbito de la ETV no provocada? Se sabe que el cribado en el cáncer de cérvix, de mama o colon reduce la mortalidad específica por cáncer¹⁷⁵⁻¹⁷⁶⁻¹⁷⁷⁻¹⁷⁸⁻¹⁷⁹⁻¹⁸⁰, aunque este proceso sigue estando fragmentado, es poco eficiente e incluso erróneo en algunos aspectos¹⁷⁶⁻¹⁸¹⁻¹⁸²⁻¹⁸³⁻¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. Aunque se conocen las áreas en las que debe centrarse la atención al paciente como son la seguridad, efectividad, precisión, eficiencia, equidad y calidad de vida¹⁸²⁻¹⁸⁶, su aplicación en la detección del cáncer tiene limitaciones. Los principales problemas son el infradiagnóstico, el sobrediagnóstico y la falta de seguimiento en los casos en los que existen pruebas anómalas¹⁸⁷⁻¹⁸⁸⁻¹⁸⁹⁻¹⁹⁰.

En 2011 el Instituto Nacional sobre el Cáncer de los Estados Unidos proporcionó financiación para la iniciativa PROSPR (Investigación basada en la población optimizando la detección de cáncer a través de regímenes personalizados), dirigida a mejorar el proceso de detección del cáncer. En la mayoría de los países, la atención médica está organizada para abordar la detección del cáncer de un órgano específico en lugar de optimizar los recursos para estudiar el efecto en diferentes localizaciones. Se considera es necesario un modelo conceptual que unifique múltiples localizaciones, lo cual facilitarían la creación de indicadores y terminología estándar de gran calidad¹⁸²⁻¹⁸³. Este modelo conceptual trans-órgano (más allá de la localización específica) permitiría detectar y poner solución a las variaciones existentes entre distintos screening, que podrían mejorar sustancialmente la coordinación y producir beneficios en el cuidado de la salud.

El modelo está organizado por objetivos: evaluación de riesgo, detección, diagnóstico y tratamiento. Debido a la necesidad de múltiples pasos durante la detección, esta se divide en dos fases: 1) recepción de la prueba de detección inicial (o de rutina); y 2) realización pruebas de seguimiento necesarias tras unos resultados anormales en la prueba inicial (Figura 14). Consideramos que este modelo puede ser útil como herramienta para ayudar a definir y desarrollar medidas de calidad para la detección del cáncer. El modelo PROSPR podría ayudar específicamente a determinar: 1) la proporción de individuos con

resultados de detección anormales / positivos; 2) la proporción de individuos con resultados de cribado alterados / positivos que se someten a un estudio de seguimiento dentro de un período de tiempo adecuado; 3) la proporción de individuos con cribado anormal / positivo y estudios de seguimiento que se someten a una evaluación diagnóstica; y 4) la proporción de pacientes con detección de cáncer (screening positivo) que recibió tratamiento. Este modelo proporciona un enfoque centrado en el paciente y en las métricas de calidad en lugar de centrarse en cada órgano. También permite la extensión del marco conceptual, para incluir la detección del cáncer de localizaciones específicas o para otras situaciones específicas de riesgo, como es el caso de la ETV no provocada.



Figura 14. Proceso de Screening. Adaptado de [183].

4. DISCUSIÓN

Se ha realizado un compendio de publicaciones científicas orientado a dar respuesta a algunas de las principales controversias que surgen del manejo de la ETV. Por un lado, la tesitura que supone suspender o mantener la anticoagulación en los casos de un evento no provocado, decisión que puede poner en riesgo la vida del paciente y de la que no existe evidencia contundente. Para ello se han validado externamente dos escalas predictivas de riesgo. Por otro lado, controversias relacionadas con la trombosis y el cáncer: en primer lugar, se ha abordado el dilema clínico que conlleva el tratamiento más allá de 6 meses tras el evento y, en segundo lugar, se ha valorado una posible estrategia de búsqueda activa de neoplasia oculta en pacientes con trombosis.

4.1 El dilema de la suspensión o mantenimiento de la anticoagulación en pacientes con ETV no provocada

En los pacientes con ETV no provocada las guías internacionales recomiendan tratamiento anticoagulante indefinido si el riesgo de sangrado no es alto^{134, 191}. Sin embargo, predecir este riesgo es complejo y no existe consenso al respecto. Según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) se debe suspender el tratamiento anticoagulante en subgrupos de pacientes en los que el riesgo de recurrencia de ETV a un año sea menor al 5%. Este trabajo ha validado las dos escalas en nuestra población, con una incidencia en el grupo de bajo riesgo por debajo del 5%¹⁴⁷. Dado que la escala DASH identifica a más pacientes como de bajo riesgo que el nomograma de Viena (42% vs. 30%) y que dicha escala es más fácil de emplear, sería la más recomendable de utilizar en la práctica diaria.

Este estudio tiene fortalezas como son la comparación de ambas escalas sobre la misma cohorte de pacientes, que permite además de validarlas, identificar qué escala incluye mayor número de pacientes de bajo riesgo, que son los que se beneficiarían de una suspensión de tratamiento de forma segura. Desde nuestro conocimiento, este es el único estudio que valida estas escalas en España, lo

que le da validez externa y posibilita su aplicabilidad en nuestro medio (término conocido como transportabilidad). Otra fortaleza es la semejanza de nuestra muestra con la de estudios previos. Y, por último, que todas las recurrencias fueron documentadas de forma objetiva y revisadas por un comité independiente (SMR y LJP).

El estudio también tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con las implicaciones que ello conlleva; sin embargo, analiza a pacientes consecutivos no seleccionados con ETV. Además, las validaciones previas de la escala DASH y la de Viena fueron también en series retrospectivas de pacientes. Es cierto que metodológicamente es mejor que la validación externa se realice de forma prospectiva, pero desde el punto de vista práctico pretendíamos conocer la aplicabilidad y validez de ambas escalas en nuestro medio. Otra limitación es el sesgo de selección que pudo haber en pacientes con alto de riesgo de recurrencia de ETV en los que el clínico no suspendió el tratamiento anticoagulante, aunque esta limitación también está presente en estudios previos por su carácter retrospectivo^{143,148}. En tercer lugar, no validamos otras escalas existentes como la escala Men-HERDOO2, que incluía variables como la hiperpigmentación y el edema o enrojecimiento en la pierna afecta, entre otros. Aunque está validada de forma prospectiva tiene como limitaciones la subjetividad de los signos en el miembro afecto y que todos los hombres deben continuar el tratamiento anticoagulante de forma indefinida. Cuarta, todos los pacientes eran de raza caucásica, lo cual limita potencialmente la generalización a otras razas. Quinto, desconocemos el papel que pueden tener los anticoagulantes orales de acción directa a la hora de plantear la suspensión del tratamiento anticoagulante, ya que estos fármacos han demostrado un mejor perfil de seguridad y se recomienda su suspensión, tras evaluar la escala, en pacientes con bajo riesgo de recurrencia y un riesgo de sangrado menor al 3% al año¹³⁵. Sexto, habría sido interesante realizar un análisis por subgrupos en función del sexo o de la localización de la ETV. Lamentablemente, la muestra se calculó para poder validar ambas escalas, y nuestro trabajo no tiene suficiente potencia para poder realizar subanálisis.

4.2 Trombosis y cáncer: controversias en el tratamiento y la búsqueda de una neoplasia oculta

La relación entre trombosis y cáncer se ha convertido en un área de investigación y debate en la actualidad debido, por una parte, a los beneficios potenciales que pueden devenir de un diagnóstico precoz del cáncer ante un episodio de ETV no provocado; y, por otra parte, debido a la **falta de evidencia científica acerca del tratamiento extendido**, es decir, aquel que acontece más allá de los 6 primeros meses tras el evento. Para aportar luz a este último aspecto, se ha realizado una revisión de la literatura existente a la actualidad.

Tras el análisis integral de la literatura científica podemos concluir que la pregunta sobre si los anticoagulantes deben mantenerse después de 6 meses de tratamiento permanece abierta y con falta de evidencias. En presencia de cáncer, el clínico debe valorar el riesgo-beneficio de mantener o suspender la anticoagulación, en base a la opinión del paciente, la extensión y carga tumoral, el tipo histológico y la localización. Además, deberá tener en cuenta otros factores de riesgo que pueden favorecer las hemorragias y recurrencias.

La literatura, aunque escasa, muestra que las principales complicaciones de ETV y cáncer, en términos de recurrencia y sangrados, son más prevalentes durante los primeros 6 meses tras el evento, disminuyendo dicha frecuencia tras este tiempo. En este sentido, existen dos trabajos interesantes que investigan la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y TVP. El primero de ellos, el estudio DACUS, realizado en pacientes con cáncer y TVP o TEP que recibieron 6 meses de anticoagulación¹⁹². Tras ello se realizó ecografía compresiva para objetivar presencia o no de TVP. Los pacientes con TVP residual fueron aleatorizados a recibir 6 meses más de anticoagulación frente a la suspensión de tratamiento, con un periodo de seguimiento de 12 meses. El tratamiento con HBPM seis meses adicionales redujo la tasa de recurrencia de ETV, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que finalizó el tratamiento y el grupo que continuó HBPM (22%; IC 95% = 15-30% versus 15%; IC 95% = 9.2–22.9%, respectivamente; P = 0,18). Además, los resultados revelaron que la suspensión de tratamiento después de 6 meses iniciales en pacientes sin TVP residual se asoció con un bajo riesgo de

recurrencias de ETV dentro de los 12 meses de seguimiento (2.8%, IC 95% = 0.6–8.1%). Se requieren por tanto más datos que arrojen luz acerca del papel de la trombosis residual en pacientes con cáncer y ETV. El segundo trabajo es el estudio HISPALIS, multicéntrico y prospectivo, publicado en 2018, que se centró en el papel de la proteína C reactiva y el dímero D como marcadores predictivos de recurrencias de ETV¹⁹³. Se incluyeron un total de 114 pacientes con cáncer y trombosis a los que se suspendió la anticoagulación. En los 6 meses posteriores a la suspensión de la anticoagulación hubo 10 recurrencias (8,8%; IC 95%: 4,3-11,5%). Los resultados identificaron una asociación estadísticamente significativa entre Dímero D y niveles de proteína C reactiva medidos en el día 21 y las recurrencias de ETV un Hazard ratio de 9.82 (IC 95%: 19-52) para la proteína C reactiva y 5.81 (IC 95%: 1.1-31.7) para el dímero D. Si se valida independientemente, estos resultados pueden conducir potencialmente a la identificación de un subgrupo específico de pacientes con cáncer asociado trombosis en el que la anticoagulación puede suspenderse de forma segura.

Consideramos que revisiones sistemáticas de la literatura y actualizaciones como la nuestra pueden resultar de utilidad para detectar las deficiencias que justifiquen la falta de evidencia existente; además de ser el punto de partida de estudios futuros que dirijan su enfoque en la búsqueda de otros factores de riesgo a tener en cuenta a la hora de decidir suspender o mantener el tratamiento anticoagulante, como el valor del dímero D y la proteína C reactiva o la presencia de TVP residual.

En caso de optar por la continuación del tratamiento, proponemos evaluar varios aspectos siguiendo el siguiente orden: en primer lugar, se debe evaluar pormenorizadamente el riesgo de sangrado. En ausencia de riesgo significativo, lo segundo a considerar es la localización del tumor. Los análisis de subgrupos de sangrado en los estudios Select-D¹³⁰ y Hokusai VTE¹⁹⁴ han demostrado que, además del origen gastrointestinal, el cáncer urotelial también se asocia con un alto riesgo de sangrado. Finalmente, deben ser consideradas las interacciones farmacológicas entre los ACOD y otros medicamentos actualmente en uso. Si estos tres puntos resultan negativos, se pueden considerar los ACOD. En el resto de casos tendría lugar el tratamiento con HBPM.

Esta revisión tiene varias fortalezas. En primer lugar, se trata de un análisis sistemático de toda la evidencia científica publicada acerca del tratamiento a largo plazo en pacientes con cáncer y trombosis en el que se categorizan los estudios en base a sus características y relevancia científica (estudios prospectivos, retrospectivos y ensayos clínicos) y se dividen a su vez en estudio tanto en curso y estudios finalizados. En segundo lugar, se resumen las interacciones farmacológicas más frecuentes entre quimioterápicos y otros fármacos habituales con los anticoagulantes orales de acción directa. En tercer lugar, se elabora un algoritmo de tratamiento más allá de 6 meses, estratificado según el riesgo, con el orden mencionado previamente, en base a las recomendaciones recogidas; todo ello no realizado previamente según nuestro conocimiento.

El estudio posee ciertas limitaciones. Debido a las características de este y tratarse de una revisión, existe un posible sesgo de publicación en la literatura consultada que limita la evidencia que pudiera existir en contra de ciertos tratamientos a largo plazo. En segundo lugar, el análisis incluye estudios cuya metodología es muy heterogénea, así como las muestras de cada uno, lo cual dificulta la obtención de conclusiones generalizadas y aplicables en nuestro medio. Sin embargo, las guías internacionales se basan en estos mismos para elaborar las recomendaciones.

La aplicabilidad del algoritmo elaborado debe ser validada y contrastada, si bien se considera aporta luz y facilita al clínico la toma de decisiones, permitiendo una actuación segura para los pacientes basada en la evidencia.

El tercer y último artículo de este compendio aborda la controversia que supone **la búsqueda activa de neoplasia oculta** en pacientes con ETV no provocada, temática que se ha convertido en un área de intenso debate debido a la importancia y los beneficios potenciales de la identificación precoz del cáncer oculto tras un diagnóstico de ETV¹⁹⁵⁻¹⁹⁶. Aunque en la actualidad no se recomienda la búsqueda o screening extendido de neoplasia oculta, consideramos que, si identificáramos al subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar cáncer durante el seguimiento, estos se beneficiarían de un cribado extendido. Nuestro estudio resume la contribución de la Iniciativa PROSPR

(Iniciativa de Optimización de la Investigación Basada en la Población a través de Regímenes Personalizados), dirigida a mejorar el proceso de detección del cáncer, cuya aplicabilidad en caso de ETV no provocada no se había contemplado previamente. Igualmente, se realiza una revisión actualizada sobre la búsqueda de neoplasia oculta y su relación con la ETV y, por último, se han detallado los estudios en curso que tratan de buscar pacientes de mayor riesgo de padecer neoplasia oculta, en los que consideramos tendría sentido aplicar un screening extendido.

La identificación del cáncer oculto permitiría la detección de este en una etapa curable y la prevención de comorbilidades asociadas al tumor, con el consiguiente incremento en la supervivencia. Sin embargo, han de tenerse en cuenta varios factores a la hora de implementar un screening, como son el costo, la eficiencia, el impacto psicológico sobre la población diana y la calidad de vida en relación con el diagnóstico de cáncer versus el beneficio potencial de la supervivencia ante un diagnóstico temprano. Según la guía de práctica clínica de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), publicada en 2017, y que establece las recomendaciones actuales para el manejo de la búsqueda de neoplasia oculta en pacientes con diferentes escenarios clínicos de TEV, se recomienda un cribado limitado ante el primer episodio de ETV no provocado. Este incluye antecedentes médicos, examen físico y análisis sanguíneo con recuento celular, función renal, hepática y niveles de calcio, así como una radiografía simple de tórax. Además, de acuerdo con las recomendaciones nacionales, se debe realizar una evaluación específica basada en el sexo y la edad (colon, mama, cuello uterino y próstata)¹⁹⁷. Cabe esperar que la aplicación de un screening extendido, con mayor número de pruebas diagnósticas de imagen o de laboratorio, aumentara la rentabilidad y la tasa de diagnóstico de cáncer. En este sentido, son varios los estudios que han valorado la eficacia de un cribado extendido, no solo en términos de mortalidad sino de coste-efectividad. El estudio SOME, multicéntrico y aleatorizado, que incluyó a 854 pacientes, no detectó diferencias significativas al comparar un cribado limitado vs extendido (mediante TAC) en la detección de cáncer, siendo del 3.2% en el cribado limitado versus 4.5% en el cribado extendido. Tampoco existieron diferencias en la tasa de recurrencias, mortalidad global o mortalidad relacionada

con el cáncer¹⁹⁸. Si bien, una limitación de este estudio es que los pacientes eran más jóvenes en comparación con estudios previos (edad media 54 años). Del mismo modo, sería esperable una mayor detección en caso de empleo de otras pruebas de imagen. En este sentido el estudio MVTEP, controlado y multicéntrico, que comparó la estrategia limitada versus extendida mediante el empleo de PET-TAC con la fluorodesoxiglucosa tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ni en la tasa de diagnósticos de neoplasia ni en términos de mortalidad¹⁹⁹. Estudios posteriores cuyo objetivo primario era la rentabilidad y eficacia de ambos tipos de screening analizando el costo incremental para evitar un caso de diagnóstico de cáncer tardío y el costo incremental por años ajustados por la calidad de vida, como el publicado por Robin et al, concluyen que los costos fueron mayores en el grupo de cribado extendido durante todo el periodo de seguimiento²⁰⁰. Por todo lo expuesto, la evidencia actual no respalda un beneficio clínico neto del screening extendido.

En base a estos resultados, planteamos la necesidad y relevancia de identificar al subgrupo de pacientes con ETV no provocada con mayor riesgo de presentar neoplasia oculta. Si pudiéramos identificarlos, encontraríamos el grupo de pacientes que se beneficiarían de una búsqueda activa utilizando estrategias de detección extendidas. Realizamos para ello una revisión de la literatura actual acerca de los factores de riesgo de neoplasia oculta, cuyos resultados han sido comentados en el apartado pertinente, así como de los ensayos clínicos en marcha en este ámbito, que podrán arrojar luz en la identificación de este subgrupo.

Por último, consideramos que, si bien existen estrategias de screening para el cáncer de mama, cérvix y colon por ejemplo, éstas continúan estando fragmentadas y resultan poco eficientes en ocasiones^{176,178-182}. El infradiagnóstico y el sobrediagnóstico constituyen un problema común, así como la pérdida de seguimiento¹⁸⁴⁻¹⁸⁷. En general, la atención médica está organizada para abordar la detección del cáncer de un órgano específico en lugar de optimizar los recursos para estudiar el efecto global en diferentes localizaciones. Un modelo conceptual que unifique múltiples localizaciones facilitaría la creación de indicadores, área que necesita mejoras^{182,183}. Surge en base a ello la

iniciativa PROSPR, modelo multi-órgano destinado a mejorar el proceso de detección del cáncer centrándose en el paciente mediante la identificación en varias fases de: 1) individuos con resultados de detección anómalos; 2) individuos con cribado alterado que se someten a un seguimiento; 3) individuos con cribado alterado y seguimiento que se someten a evaluación diagnóstica; e 4) individuos diagnosticados de cáncer que recibieron tratamiento. Consideramos que este modelo puede emplearse y ampliarse mediante la incorporación a otras situaciones de riesgo como la ETV no provocada.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se conoce en base a la evidencia previa que la estrategia limitada de detección de cáncer oculto podría ser adecuada para diagnosticar hasta el 90% de los cánceres ocultos en pacientes con ETV ^{201,202,203} por lo que una estrategia extendida no tendría cabida en la actualidad. Si bien los estudios realizados al respecto analizan pruebas complementarias heterogéneas, de distinta potencia diagnóstica sobre poblaciones también dispares en cuanto características clínicas. En segundo lugar, puede existir un sesgo de selección de la bibliografía consultada, aunque se han analizado todos los estudios que consideramos de interés en este ámbito y estas limitaciones están presentes en todas las revisiones por las características inherentes de este tipo de estudio. En tercer lugar, el modelo PROSPR no se ha validado ni se conoce en la actualidad su aplicabilidad y eficacia. Resulta complejo unificar la terminología de forma tal que sea aplicable a todos los tipos de cáncer, aunque si se identifican factores de riesgo de neoplasia comunes a todos ellos, podría resultar de gran utilidad.

Consideramos que el primer paso para una estrategia de detección precoz es la identificación de factores de riesgo de neoplasia oculta. Son necesarios más estudios, además de los que se encuentran en curso, para ampliar conocimientos, siendo idónea la población con ETV no provocada.

5. CONCLUSIONES

Nuestro primer estudio valida la escala DASH y el nomograma de Viena en nuestra población. El modelo predictivo DASH sería el más aconsejable tanto por su sencillez como por la capacidad de identificar a más pacientes de bajo riesgo frente al nomograma de Viena (42% vs. 30%). Desde la obtención de estos resultados aplicamos la mencionada escala en la práctica diaria de la consulta monográfica de ETV en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, lo cual permite una toma de decisiones fundamentada y segura.

Nuestro segundo estudio confirma la existencia de una evidencia científica poco concluyente en relación con la decisión de continuar o suspender la anticoagulación en pacientes con cáncer y trombosis tras 6 meses del evento; así como la escasa evidencia sobre la elección del fármaco idóneo para ello. Se elabora un algoritmo para facilitar dicha decisión clínica que consideramos puede ser de gran utilidad. Si bien son necesarios futuros estudios específicamente realizados en pacientes con diferentes neoplasias, ya que consideramos que la duración y la elección del anticoagulante variará en base a la localización del cáncer.

Nuestro tercer estudio reafirma que los pacientes con ETV no provocada presentan un mayor riesgo de cáncer oculto en comparación con la población general y los médicos deben tener presente la sospecha de cáncer en esta población. El cribado extendido no se recomienda actualmente en pacientes con ETV no provocada y, de acuerdo con las pautas internacionales, debemos asegurarnos de que las recomendaciones de detección se apliquen en base a la edad y el sexo de los pacientes. Consideramos que los resultados de los estudios en curso pueden identificar una población con mayor riesgo de presentar cáncer durante el seguimiento, siendo este grupo de pacientes el que podría beneficiarse de la detección extendida. El primer paso en cualquier programa de detección es identificar grupos en alto riesgo. Igualmente, creemos que la aplicación del modelo transórgano PROSPR puede ser de gran utilidad en este campo, al proponer una estrategia unificadora de detección de cáncer.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, Shields EF. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity--report of a series and review of the literature. *Surgery*. 1988 Sep;104(3):561-7.
- ² Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999 Oct;116(4):903-8.
- ³ Monreal M, Ruiz J, Fraile M, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost*. 2001;85(5):771-774.
- ⁴ Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-699.
- ⁵ Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1480-3.
- ⁶ Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 2016 May 6;6(5):e011190.
- ⁷ Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):523-6.
- ⁸ Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-428S.
- ⁹ H.T. Sørensen, L. Mellemkjaer, F.H. Steffensen, et al., The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism, *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 1169-1173.

-
- ¹⁰ R.H. White, H.K. Chew, H. Zhou, et al., Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults, *Arch. Intern. Med.* 165 (2005) 1782–1787.
- ¹¹ A.Y. Lee, M.N. Levine, Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes, *Circulation* 107 (2003) 117–121.
- ¹² M. Carrier, G. Le Gal, P.S. Wells, et al., Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann. Intern. Med.* 149 (2008) 323–333.
- ¹³ Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg.* 2005;29 Suppl 1:S30-4.
- ¹⁴ Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3):402-11.
- ¹⁵ Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002 Sep-Dec;32(5-6):209-12.
- ¹⁶ Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Feb;3(2):305-11.
- ¹⁷ Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
- ¹⁸ Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ.* 1999 Jan 9;318(7176):96-100.
- ¹⁹ Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):154-64.
- ²⁰ Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008 Sep;6(9):1474-7.

-
- ²¹ Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2352-61.
- ²² Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):523-6.
- ²³ Trégouët DA, Delluc A, Roche A, Derbois C, Olaso R, Germain M, de Andrade M, Tang W, Chasman DI, van Hylckama Vlieg A, Reitsma PH, Kabrhel C, Smith N, Morange PE. Is there still room for additional common susceptibility alleles for venous thromboembolism? *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1798-802.
- ²⁴ Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. A trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur. *Lancet*. 1959 Dec 5;2(7110):981-9.
- ²⁵ Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994 Dec 15;331(24):1601-6.
- ²⁶ B T Bjørnarå, T E Gudmundsen, O E Dahl. Frequency and Timing of Clinical Venous Thromboembolism After Major Joint Surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88(3):386-91
- ²⁷ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.
- ²⁸ Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch. Intern. Med.*. 2008 Feb 25;168(4):425-30.
- ²⁹ Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med*. 2009 Aug;54(2):147-52.

-
- ³⁰ Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N. Engl. J. Med.*. 2001 Sep 13;345(11):779-83.
- ³¹ Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):311-25.
- ³² Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):311-25.
- ³³ Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol*. 2004 Aug; 126(4):443-54
- ³⁴ Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6; 359(19):2025-33.
- ³⁵ Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):4-10.
- ³⁶ Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA, Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(3):167-184.
- ³⁷ Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1971 Apr 15;109(8):1128-36.
- ³⁸ Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med*. 1991 May;151(5):933-8.
- ³⁹ Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997 Feb 26;277(8):642-5.

-
- ⁴⁰ Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2005 May 10;111(18):2398-409.
- ⁴¹ Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quéré I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis*. 1994 May-Jun;24(3):175-82.
- ⁴² Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.*. 1996 Jul 01;125(1):1-7.
- ⁴³ Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
- ⁴⁴ Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AW, Prins MH, Villalta S, Bagatella P, Sartor D, Piccioli A, Simioni P, Pagnan A, Girolami A. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ*. 2004 Aug 28;329(7464):484-5.
- ⁴⁵ Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris*, 2^a ed. Paris: J.B. Baillière, vol.3., 1865; 654-712.
- ⁴⁶ Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285–291.
- ⁴⁷ Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–464.
- ⁴⁸ Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632–634.
- ⁴⁹ Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3–14.
- ⁵⁰ Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1169–1173.

-
- ⁵¹ White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1782–1787.
- ⁵² Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17–I21.
- ⁵³ M. Carrier, G. Le Gal, P.S. Wells, et al., Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann. Intern. Med.* 149 (2008):323–333.
- ⁵⁴ White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1782–1787.
- ⁵⁵ Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17–I21.
- ⁵⁶ Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723.
- ⁵⁷ Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3870–3875.
- ⁵⁸ Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg.* 2014;149(1):43–49.
- ⁵⁹ Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med.* 1991 May;151(5):933-8.
- ⁶⁰ Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93.

-
- ⁶¹ Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Med.*. 2004 Jul 01;117(1):19-25.
- ⁶² White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann. Intern. Med.*. 1998 May 01;128(9):737-40.
- ⁶³ Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Safford MM, Folsom AR, Lutsey PL, Cushman M. Racial and regional differences in venous thromboembolism in the United States in 3 cohorts. *Circulation*. 2014 Apr 08;129(14):1502-9.
- ⁶⁴ Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost.*. 2000 May;83(5):657-60.
- ⁶⁵ Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.*. 2007 Apr;5(4):692-9.
- ⁶⁶ Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14.
- ⁶⁷ White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb. Haemost.*. 2005 Feb;93(2):298-305.
- ⁶⁸ Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.*. 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
- ⁶⁹ Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Beckman M. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J. Thromb. Haemost.*. 2006 Apr;4(4):734-42.

-
- ⁷⁰ Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*. 2003 Jun 09;163(11):1285-93.
- ⁷¹ Guijarro R, San Román CM, Perelló JI, Nuño E; Efficiency Group of the Internal Medicine Services of Andalusia; Strategic Plan of the SADEMI (Andalusia Society of Internal Medicine). A study of hospital discharges for venous thromboembolism in the south of Spain. An analysis of 19,170 cases from a regional database from 1998 to 2001. *Eur. J. Intern. Med.*. 2005 Aug;16(4):279-86.
- ⁷² Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2008 Nov;131 Suppl 2:2-9.
- ⁷³ Guijarro R, de Miguel-Diez J, Jimenez D, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Monreal M. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database. *Eur. J. Intern. Med.*. 2016 Mar;28:65-9.
- ⁷⁴ De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernández-Barrera V, Trujillo-Santos J, López de Andrés A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur. Respir. J.*. 2014 Oct;44(4):942-50.
- ⁷⁵ Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17(4):259–270.
- ⁷⁶ Bonal de Falgas J. Comité de profilaxis de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Estudio económico de la ETV. Incidencia de la TVP y costes de los tratamientos. *Boletín del comité de profilaxis de Enfermedad Tromboembólica Venosa*, 1992;4:3-25.
- ⁷⁷ Rosendo A, Fernández D, Lucio R, Latorre J. Epidemiología. In : Güell J, Rosendo A, editors. *Enfermedad Tromboembólica venosa (E.T.E.V). Síndrome Postrombótico*. Barcelona: EDIKA MED; 1995 p. 1-5.
- ⁷⁸ Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. *Enfermedad Tromboembólica Venosa en España*. ISBN: 978-84-611-1727-7/84-611-1727-1.2006.

-
- ⁷⁹ J. Montes, et.al. "Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda. Comparación de costes con la hospitalización convencional". *Anales de Medicina Interna*. 2005;22(8), 369-372.
- ⁸⁰ Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis? *JAMA*. 1998;279(14):1094–1099.
- ⁸¹ Armon MP, Hopkinson BR. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 1996 May;83(5):580-1.
- ⁸² Vine HS, Hillman B, Hessel SJ. Deep venous thrombosis: predictive value of signs and symptoms. *AJR Am J Roentgenol*.
- ⁸³ Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgment [published correction appears in *Am J Med* 1992 May;92(5):582]. *Am J Med*. 1990;88(4):382–388.
- ⁸⁴ Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
- ⁸⁵ Anderson DR, Wells PS, Stiell I, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):477–482.
- ⁸⁶ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest*. 2016 Oct;150(4):988]. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
- ⁸⁷ National Clinical Guideline Centre (UK). *Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing*. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- ⁸⁸ Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226–3256.
- ⁸⁹ Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med*. 2010 Oct;15(5):399-406.

-
- ⁹⁰ Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S–e418S.
- ⁹¹ Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226-3256.
- ⁹² Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis?. *JAMA*. 2006;295(2):199–207.
- ⁹³ Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. 1993 Oct;189(1):133-6.
- ⁹⁴ Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975 Jan-Feb;17(4):247-57.
- ⁹⁵ Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*. 2006 Jun 01;354(22):2317-27.
- ⁹⁶ Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J. Thromb. Haemost.*. 2010 Aug;8(8):1716-22.
- ⁹⁷ Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J. Nucl. Med.*. 1995 Dec;36(12):2380-7.
- ⁹⁸ Goldhaber SZ. Ann. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Intern. Med.*. 2002 May 07;136(9):691-700.

-
- ⁹⁹ Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, Dubourg O, Jardin F. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med.* 2001 Sep;27(9):1481-6.
- ¹⁰⁰ Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, Prediletto R, Michelassi C, Di Lorenzo M, Tonelli L, Pistolesi M. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am. J. Med.* 2001 May;110(7):528-35.
- ¹⁰¹ Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001 Jul 17;135(2):98-107.
- ¹⁰² Kruip MJ¹, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch. Intern. Med.* 2002 Jul 22;162(14):1631-5.
- ¹⁰³ Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study [published correction appears in JAMA. 2014 Apr 23-30;311(16):1694]. *JAMA.* 2014;311(11):1117–1124.
- ¹⁰⁴ Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3453–3455.
- ¹⁰⁵ Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000 Mar;83(3):416-20.
- ¹⁰⁶ Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006 Feb 07;144(3):165-71.
- ¹⁰⁷ Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172–179.

-
- ¹⁰⁸ Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med.* 2009;54(2):147–152.
- ¹⁰⁹ Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):448–460.
- ¹¹⁰ Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1340.
- ¹¹¹ Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bounameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):39–44.
- ¹¹² Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2005;35 Suppl 1:12–20.
- ¹¹³ Howell WH. Heparin an anticoagulant. *Am J Physiol,* 1922;63:434-5.
- ¹¹⁴ Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation.* 1959;19(1):97–10.
- ¹¹⁵ Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960;1(7138):1309–1312.
- ¹¹⁶ Weitz JI. Low-molecular-weight heparins [published correction appears in *N Engl J Med* 1997 Nov 20;337(21):1567]. *N Engl J Med.* 1997;337(10):688–698.
- ¹¹⁷ Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1999;130(10):800–809.
- ¹¹⁸ Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):175–183.

¹¹⁹ Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):867–873.

¹²⁰ Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [published correction appears in *Chest*. 2008 Aug;134(2):473]. *Chest.* 2008;133(6 Suppl):141S–159S.

¹²¹ Walsh PN. Oral anticoagulant therapy. *Hosp Pract (Off Ed).* 1983;18(1):101–120.

¹²² EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–2510.

¹²³ EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287–1297.

¹²⁴ Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–2352.

¹²⁵ Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764–772.

¹²⁶ Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):390]. *N Engl J Med.*

¹²⁷ Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799–808.

¹²⁸ Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968–1975.

¹²⁹ Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:287–292. Published 2017 Jul 19.

-
- ¹³⁰ Van Es N, Di Nisio M, Bleker SM, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1268–1276.
- ¹³¹ Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomised trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-2023.
- ¹³² Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, French K, Kakkar A, Lokare A, Maraveyas A, Chapman O, Arif A, Petrou S, Maredza M, Hobbs R, Dunn JA, Young AM. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):905-915.
- ¹³³ Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer [published online ahead of print, 2020 Mar 29]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa1915103.
- ¹³⁴ McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–421.
- ¹³⁵ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest.* 2016 Oct;150(4):988]. *Chest.* 2016;149(2):315–352.
- ¹³⁶ Rodger MA, Le Gal G. Who should get long-term anticoagulant therapy for venous thromboembolism and with what?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):426–431.
- ¹³⁷ Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402–1411.
- ¹³⁸ Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J.* 1997;134(1):69–72.

¹³⁹ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647. Published 2019 Oct 9.

¹⁴⁰ Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484–3488.

¹⁴¹ Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362:6–523.

¹⁴² Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376:9–2032.

¹⁴³ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–52.

¹⁴⁴ Marcucci M, Iorio A, Douketis J. Management of patients with unprovoked venous thromboembolism: an evidence-based and practical approach. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2013;15:224–39.

¹⁴⁵ Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152:578–89.

¹⁴⁶ Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, Wells PS, et al., RIETE investigators. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2013;110:834–43.

¹⁴⁷ Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123:1794–801.

¹⁴⁸ Kearon C, Iorio A, Palareti G. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH\ Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2313–5.

-
- ¹⁴⁹ Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1963–70.
- ¹⁵⁰ Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open.* 2016;6:e011190.
- ¹⁵¹ Ensor J, Riley RD, Jowett S, Monahan M, Snell Kle, Bayliss Set al, PIT-STOP collaborative group. Prediction of risk of recurrence of venous thromboembolism following treatment for a first unprovoked venous thromboembolism: systematic review, prognostic model and clinical decision rule, and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20:1–190.
- ¹⁵² M.H. Prins, A.W. Lensing, T.A. Brighton, R.M. Lyons, J. Rehm, M. Trajanovic, et al., Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials, *Lancet Haematol.* 1 (2014) e37–e46.
- ¹⁵³ G.E. Raskob, N. van Es, A. Segers, P. Angchaisuksiri, D. Oh, Z. Boda, et al., Hokusai- VTE investigators, Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial, *Lancet Haematol.* 3 (2016) e379–e387.
- ¹⁵⁴ S. Schulman, S.Z. Goldhaber, C. Kearon, A.K. Kakkar, S. Schellong, H. Eriksson, et al., Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer, *Thromb. Haemost.* 114 (2015) 150–157.
- ¹⁵⁵ G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen, A.S. Gallus, T.C. Lee, R. Pak, et al., Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial, *J. Thromb. Haemost.* 13 (2015) 2187–2191.
- ¹⁵⁶ Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD006650.
- ¹⁵⁷ Smith JD, Baillie J, Baglin T, et al. A feasibility study to inform the design of a randomized controlled trial to identify the most clinically and cost effective anticoagulation length with low molecular weight heparin in the treatment of cancer associated thrombosis (ALICAT): study protocol for a mixed-methods study. *Trials.* 2014;15:122.
- ¹⁵⁸ D.M. Bott-Kitslaar, R.A. Saadiq, R.D. McBane, C.L. Loprinzi, A.A. Ashrani, T.R. Ransone, et al., Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with venous

thromboembolism and active malignancy: a single-center registry, *Am. J. Med.* 129 (2016) 615–619.

¹⁵⁹ F.D. Xavier, P.M.G. Hoff, M.I. Braghiroli, A.C.C.R. Paterlini, K.T. Souza, L.D.B.B. Faria, et al., Rivaroxaban: an affordable and effective alternative in cancer-related thrombosis? *J. Glob. Oncol.* 3 (2016) 15–22.

¹⁶⁰ B.S. Pignataro, K. Nishinari, R.N. Cavalcante, G. Centofanti, G. Yazbek, M. Krutman, et al., Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in 400 patients with active cancer: a single-center experience, *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 23 (2017) 883–887.

¹⁶¹ C. Chai-Adisaksopha, A. Iorio, M.A. Crowther, J. de Miguel, E. Salgado, M. Zdraveska, et al., RIETE investigators, Vitamin K antagonists after 6 months of low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism, *Am. J. Med.* 131 (2018) 430–437.

¹⁶² R.D. Hull, G.F. Pineo, R.F. Brant, A.F. Mah, N. Burke, R. Dear, et al., LITE Trial Investigators, Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer, *Am. J. Med.* 119 (2006) 1062–1072.

¹⁶³ C.W. Francis, C.M. Kessler, S.Z. Goldhaber, M.J. Kovacs, M. Monreal, M.V. Huisman, et al., Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study, *J. Thromb. Haemost.* 13(2015) 1028–1035.

¹⁶⁴ L. Jara-Palomares, A. Solier-Lopez, T. Elias-Hernandez, M. Asensio-Cruz, I. Blasco-Esquivias, L. Marin-Barrera, et al., Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study, *Thromb. Res.* 157 (2017) 90–96.

¹⁶⁵ R.D. McBane, W.E. Wysokinski, J. Le-Rademacher, A.A. Ashrani, A.J. Tafur, K. Gundabolu, J. Perez-Botero, U. Perepu, D.M. Anderson, C. Kuzma, R. Leon-Ferre, S. Henkin, C. Lenz, C. Loprinzi, Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE Trial, *Blood* 132 (2018) 421.

¹⁶⁶ H. Riess, P. Prandoni, S. Harder, S. Kreher, R. Bauersachs, Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: potential for drug-drug interactions, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 132 (2018 Dec) 169–179.

¹⁶⁷ D. Prisco, W. Ageno et al. Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine. *Intern Emerg Med.* DOI 10.1007/s11739-017-1628-6.

¹⁶⁸ H. Riess, P. Prandoni, S. Harder, S. Kreher, R. Bauersachs, Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: potential for drugdrug interactions, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 132 (2018 Dec) 169–179.

¹⁶⁹ N. Kraaijpoel, M. Carrier, How I treat cancer-associated venous thromboembolism, *Blood.* 133 (4) (2019 Jan 24) 291–298.

¹⁷⁰ R. Ihaddadene, D.J. Corsi, A. Lazo-Langner, et al., Risk factors predictive of occult cancer detection in patients with unprovoked venous thromboembolism, *Blood* 127 (2016) 2035–2037.

¹⁷¹ P. Robin, P.Y. Le Roux, C. Tromeur, et al., Risk factors of occult malignancy in patients with unprovoked venous thromboembolism, *Thromb. Res.* 159 (2017) 48–51.

¹⁷² L. Jara-Palomares, R. Otero, D. Jimenez, et al., Development of a risk prediction score for occult cancer in patients with VTE, *Chest* 151 (2017) 564–571.

¹⁷³ L. Jara-Palomares, R. Otero, D. Jimenez, et al., Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism, *PLoS One* 13 (2018) e0194673.

¹⁷⁴ M.G. Best, N. Sol, I. Kooi, et al., RNA-seq of tumor-educated platelets enables bloodbased pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics, *Cancer Cell* 28 (2015) 666–676.

¹⁷⁵ M.V. Maciosek, L.I. Solberg, A.B. Coffield, et al., Colorectal cancer creening: health impact and cost effectiveness, *Am. J. Prev. Med.* 31 (2006) 80–89.

¹⁷⁶ H.D. Nelson, K. Tyne, A. Naik, et al., Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann. Intern. Med.* 151 (2009) 727–737.

¹⁷⁷ M. Pignone, M. Rich, S.M. Teutsch, et al., Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann. Intern. Med.* 137 (2002) 132–141.

¹⁷⁸ K.K. Vesco, E.P. Whitlock, M. Eder, et al., Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann. Intern. Med.* 155 (2011) 698–705, W216.

¹⁷⁹ K.K. Vesco, E.P. Whitlock, M. Eder, et al., Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet], Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 May (Evidence Syntheses, No. 86).

¹⁸⁰ E.P. Whitlock, J.S. Lin, E. Liles, et al., Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann. Intern. Med.* 149 (2008) 638–658.

¹⁸¹ W.A. Leyden, M.M. Manos, A.M. Geiger, et al., Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process, *J. Natl. Cancer Inst.* 97 (2005) 675–683.

¹⁸² H.D. Nelson, K. Tyne, A. Naik, et al., Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009 Nov (Evidence Syntheses, No. 74).

¹⁸³ S.H. Taplin, L. Ichikawa, M.U. Yood, et al., Reason for late-stage breast cancer: absence of screening or detection, or breakdown in follow-up? *J. Natl. Cancer Inst.* 96 (2004) 1518–1527.

¹⁸⁴ E.P. Whitlock, J. Lin, E. Liles, et al., Screening for colorectal cancer: an updated systematic review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Oct (Evidence Syntheses, No. 65.1).

¹⁸⁵ Committee on Improving the Quality of Cancer Care: Addressing the Challenges of an Aging Population, Board on Health Care Services, Institute of Medicine; L. Levit, E. Balogh, S. Nass, P.A. Ganz, editors, *Delivering high-quality cancer care: charting a new course for a system in crisis*, Washington (DC): National Academies Press (US); 2013 Dec 27.

¹⁸⁶ E.F. Beaber, J.J. Kim, M.M. Schapira, et al., Population-based research optimizing screening through personalized regimens consortium. Unifying screening processes within the PROSPR consortium: a conceptual model for breast, cervical, and colorectal cancer screening, *J. Natl. Cancer Inst.* 107 (2015) djv120.

¹⁸⁷ K.B. Roland, A. Soman, V.B. Benard, M. Saraiya, Human papillomavirus and Papanicolaou tests screening interval recommendations in the United States, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205 (2011) 447.e1-8.

¹⁸⁸ R.A. Smith, D. Manassaram-Baptiste, D. Brooks, et al., *Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society*

guidelines and current issues in cancer screening, *CA Cancer J. Clin.* 64 (2014) 30–51.

¹⁸⁹ K.R. Yabroff, K.S. Washington, A. Leader, et al., Is the promise of cancer-screening programs being compromised? Quality of follow-up care after abnormal screening results, *Med. Care Res. Rev.* 60 (2003) 294–331.

¹⁹⁰ J. Zapka, S.H. Taplin, R.A. Price, et al., Factors in quality care – the case of followup to abnormal cancer screening tests – problems in the steps and interfaces of care, *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010 (2010) 58–71.

¹⁹¹ Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(3033–69):3069a–a13069.

¹⁹² M. Napolitano, G. Saccullo, A. Malato, D. Sprini, W. Ageno, D. Imberti, et al., Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study, *J. Clin. Oncol.* 32 (2014) 3607–3612.

¹⁹³ L. Jara-Palomares, A. Solier-Lopez, T. Elias-Hernandez, M.I. Asensio-Cruz, I. Blasco-Esquivas, V. Sanchez-Lopez, et al., D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis, *Br. J. Cancer* 119 (2018) 915–921.

¹⁹⁴ G.E. Raskob, N. van Es, P. Verhamme, M. Carrier, M. Di Nisio, D. Garcia, M.A. Grosso, A.K. Kakkar, M.J. Kovacs, M.F. Mercuri, G. Meyer, A. Segers, M. Shi, T.F. Wang, E. Yeo, G. Zhang, J.I. Zwicker, J.I. Weitz, H.R. Büller, Hokusai VTE Cancer Investigators, Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 378 (7) (2018 Feb 15) 615–624.

¹⁹⁵ A. Piccioli, P. Prandoni, Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: yes, *J. Thromb. Haemost.* 1 (2003) 2271–2272.

¹⁹⁶ A.Y. Lee, Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: no, *J. Thromb. Haemost.* 1 (2003) 2273–2274.

¹⁹⁷ A. Delluc, D. Antic, R. Lecumberri, et al., Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH, *J. Thromb. Haemost.* 15 (2017) 2076–2079.

¹⁹⁸ M. Carrier, A. Lazo-Langner, S. Shivakumar, et al., Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 697–704.

¹⁹⁹ P. Robin, P.Y. Le Roux, B. Planquette, et al., Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 17 (2016) 193–199.

²⁰⁰ P. Robin, S. Kumar, P.Y. Salaun, et al., In patients with unprovoked VTE, does the addition of FDG PET/CT to a limited occult cancer screening strategy offer good value for money? A cost-effectiveness analysis from the publicly funded health care systems, *Thromb. Res.* 171 (2018) 97–102.

²⁰¹ J. Cornuz, S.D Pearson, M.A. Creager, et al., Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis, *Ann. Intern. Med.* 125 (1996) 785–793.

²⁰² M. Nordström, B. Lindblad, H. Anderson, et al., Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study, *BMJ* 308 (1994) 891–894.

²⁰³ A.Y. Lee, Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006 (2006) 438–443.