

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71



Universidad de Sevilla  
Facultad de Medicina

## “Estudio multicéntrico español sobre la seguridad del tratamiento ambulatorio de la embolia pulmonar en pacientes con cáncer”

Trabajo que presenta la licenciada Carmen Beato Zambrano para  
optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía. Sevilla, 2020.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000053853

CSV

GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

DOÑA CARME FONT PUIG, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA  
POR LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA, Y DOÑA REMEDIOS OTERO  
CANDELER, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD  
DE SEVILLA

CERTIFICAN: Que Doña Carmen Beato Zambrano, Licenciada  
en Medicina, ha realizado bajo la dirección de ambas el trabajo  
titulado "Estudio multicéntrico español sobre la seguridad del  
tratamiento ambulatorio de la embolia pulmonar en pacientes con  
cáncer" Revisado el trabajo, se propone por creer que reúne las  
condiciones necesarias para ser presentado para Tesis Doctoral.

En Sevilla, octubre 2020

Directoras de tesis, Dra. Carme Font Puig y Dra. Remedios Otero  
Candelera.

Tutor de tesis, Dr. José Luís López-Campos Bodineau.

Doctoranda, Carmen Beato Zambrano.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000053853

CSV

GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

# Agradecimientos

**E**l mayor agradecimiento lo debo a mi madre. Sin su tiempo, que ella convierte en el mío, no sólo esta tesis, sino mi trabajo y mi vida tal como los concibo, no serían posibles.

Mi padre hace lo mismo de otra manera y a él le debo saber que terminaría este trabajo, aun cuando yo creía que no lo haría.

A Fran, confiar en mí más que yo misma y a María, que haga de su energía la mía.

Esta tesis no existiría sin la tenacidad de Carme Font y la capacidad infinita de Remedios Otero. Y sin la generosidad de ambas. Mi gratitud es inmensa.

Y sin ninguna duda este trabajo no hubiese visto la luz sin Antonia Sáez: alegría, capacidad, serenidad asombrosas. Un regalo de los que a veces te hace la vida.

Otro de esos regalos fue mi profesor de Histología, Don José Luis López Campos. Me transmitió algunos de los valores profesionales que más útiles han sido en mi carrera. El principal, la resiliencia. A su hijo, Jose Luis López Campos Bodineau, le agradezco que fuera una señal para hacer de este trabajo mi tesis doctoral.

Varios de mis compañeros han sido inspiradores en este proceso que no es fácil. Marta Ferrer con su apoyo incondicional desde el principio. Luis Jara con sus consejos y enorme conocimiento de esta disciplina. Raquel Calero resiliente y luchadora. Alberto Carmona que fue la llave. Álvaro Benítez que fue la confianza.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



ABREVIATURAS	
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
ITK	Inhibidores de la tirosina quinasa
AcMo	Anticuerpos monoclonales
ETA	Eventos tromboembólicos arteriales
NCI	National Cancer Institute
StO2	Saturación arterial de oxígeno
RCP	Resucitación cardiopulmonar
IMC	Índice de masa corporal
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CEIC	Comité de ética de investigación científica
spm	Sístoles por minuto
mmHG	Milímetros de mercurio
FR	Frecuencia cardiaca
FC	Frecuencia cardiaca
CA	Conglomerado asintomático
CS	Conglomerado sintomático
TA	Tensión arterial
EP	Embolia pulmonar
TCMT	Tomografía computerizada multidetector
TVP	Trombosis venosa profunda
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
GPS	Geneva Pulmonary Embolism Prognostic Index
POMPE-C	
RIETE	Registro Internacional de la Enfermedad Tromboembólica Venosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
INE	Instituto Nacional de Estadística
ETV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
TV	Trombosis venosa
TVS	Trombosis Venosa Superficial
EEII	Extremidades Inferiores
EESS	Extremidades superiores
FT	Factor tisular
NET	Neutrophil Extracellular Traps
AEE	Agentes Eritropoyéticos
FR	Factores de Riesgo
angio-TC	Angiografía mediante tomografía computerizada de arterias pulmonares
TC	Tomografía computerizada
QT	Quimioterapia
AVK	Antagonistas de la vitamina K
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
NR	No reportado

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000053853

CSV

GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de acción de los fármacos antiangiogénicos.

Figura 2. Evolución del riesgo de trombosis a través de las distintas etapas de la enfermedad oncológica.

Figura 3. Diagrama de Flujo.

Figura 4. Resumen del modelo de clústeres.

Figura 5. Tamaño de los clústeres.

Figura 6. Características del clúster sintomático.

Figura 7. Características del clúster asintomático.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Bevacizumab y riesgo de ETV. Metanálisis de estudios controlados aleatorizados.

Tabla 2. Riesgo de eventos tromboticos venosos durante el tratamiento con agentes antitirosina quinasa.

Tabla 3. Eventos arteriales y tromboticos en los ensayos clínicos que han evaluado el tratamiento con inmunoterapia.

Tabla 4. Escenarios clínicos de los pacientes diagnosticados de cáncer y EP incidental.

Tabla 5. Estudios aleatorizados con heparina de bajo peso molecular frente a antagonistas de la vitamina K.

Tabla 6. Estudios con anticoagulantes orales de acción directa.

Tabla 7. Escala PESI.

Tabla 8. Escala PESI simplificada.

Tabla 9. Escala española.

Tabla 10. Escore pronóstico de Ginebra.

Tabla 11. Modelo POMPE-C.

Tabla 12. Modelo de RIETE.

Tabla 13. Características de los pacientes según el carácter retrospectivo o prospectivo de la recogida de los datos.

Tabla 14. Características basales de los pacientes estratificadas por lugar de tratamiento.

Tabla 15. Características clínicas y hemodinámicas de los pacientes estratificadas por lugar de tratamiento.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000053853

CSV

GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular



Tabla 16. Características radiológicas de los pacientes estratificadas por lugar de tratamiento.

Tabla 17. Comparación de las complicaciones a 15 días según el lugar de tratamiento.

Tabla 18. Comparación de las muertes, retrombosis y sangrados mayores a 15 días de tratamiento.

Tabla 19. Análisis de conglomerados.

Tabla 20. Características basales de los clústeres del grupo de pacientes hospitalizados.

Tabla 21. Características clínicas y hemodinámicas de los clústeres del grupo de pacientes hospitalizados.

Tabla 22. Características radiológicas de los clústeres del grupo de pacientes hospitalizados.

Tabla 23. Complicaciones en los pacientes hospitalizados estratificadas por conglomerados.

Tabla 24. Razones que motivaron el ingreso de los pacientes hospitalizados analizadas por conglomerados.

Tabla 25. Características basales de los clústeres del grupo de pacientes ambulatorios.

Tabla 26. Características clínicas y hemodinámicas de los clústeres del grupo de pacientes ambulatorios.

Tabla 27. Características radiológicas de los clústeres del grupo de pacientes ambulatorios.

Tabla 28. Complicaciones en los pacientes ambulatorios estratificadas por conglomerados.

## ANEXOS

Anexo 1. Compromiso del investigador.

Anexo 2. Compromiso del investigador coordinador.

Anexo 3. Conformidad del CEIC.

Anexo 4. Hoja de información al paciente.

Anexo 5. Formulario de consentimiento informado.

Anexo 6 . Formulario de consentimiento oral ante testigos.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008744e2000053853

CSV

GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

# Índice

Resumen.....	15
1. Introducción.....	17
1.1. Epidemiología del cáncer.....	17
1.2. La enfermedad tromboembólica venosa como causa de morbilidad y mortalidad en la población general.....	17
1.3. El binomio cáncer y trombosis; Síndrome de Trousseau.....	18
1.4. La enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con cáncer.....	19
1.4.1. Epidemiología de la ETV en el paciente con cáncer.....	19
1.4.2. Patogenia de la ETV en el paciente con cáncer.....	20
1.4.3. Factores de riesgo para ETV en el paciente con cáncer.....	21
1.4.3.1. Factores relacionados con el paciente.....	21
1.4.3.2. Factores relacionados con la neoplasia.....	22
1.4.3.3. Factores relacionados con el tratamiento.....	22
1.5. Embolia de pulmón en el paciente con cáncer.....	26
1.5.1. Embolia de pulmón incidental en el paciente con cáncer.....	27
1.5.1.1. Epidemiología de la EP incidental.....	27
1.5.1.2. Características clínicas y radiológicas de la EP incidental.....	28
1.5.1.3. Pronóstico de la EP incidental.....	28
1.6. Tratamiento de la embolia de pulmón en el paciente con cáncer.....	29
1.6.1. Tratamiento de la EP en el paciente con cáncer más allá de los 6 meses.....	31
1.6.2. Tratamiento de la EP incidental.....	32
1.6.3. Tratamiento ambulatorio de la EP.....	32
2. Hipótesis.....	37

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



2.1. Objetivos Principales .....	38
2.2. Objetivos Secundarios .....	38
3. Material y Método .....	39
3.1. Diseño .....	39
3.2. Pacientes .....	39
3.3. Variables .....	40
3.3.1. Variable principal.....	40
3.3.2. Variables secundarias.....	40
3.4. Estudio de las características de los episodios .....	41
3.4.1. Definición, diagnóstico y clasificación.....	41
3.4.2. Evaluación del paciente.....	42
3.4.3. Terapia anticoagulante.....	43
3.4.4. Criterio para la hospitalización de un caso de EP.....	43
3.4.5. Periodo de observación.....	43
3.5. Consideraciones generales .....	44
3.5.1. Proceso y almacenamiento de datos .....	44
3.5.2. Procedimiento de comunicaciones de reacciones adversas .....	44
3.5.3. Aspectos Eticos .....	45
3.5.3.1. Consideraciones Generales.....	45
3.5.3.2. Evaluación del riesgo-beneficio .....	45
3.5.3.3. Hoja de información y formulario de consentimiento.....	45
3.5.3.4. Confidencialidad de los datos .....	45
3.5.3.5. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	45
3.6. Análisis estadístico .....	46
4. Resultados.....	47
4.1. Resultados relacionados con el objetivo 1: Caracterizar a los pacientes con EP y cáncer tratados en el hospital y en domicilio.....	47
4. 1.1a. Descripción del flujo de los pacientes.....	47
4.1.1b. Análisis comparativo de las características basales de las poblaciones retrospectiva y prospectiva .....	49



4.1.2. Pacientes y características de la EP.....	50
4.1.2.a. Análisis comparativo de las características basales de los pacientes según su lugar de tratamiento .....	50
4.1.2.b. Características clínicas y hemodinámicas de los pacientes comparadas según su lugar de tratamiento .....	52
4.1.2.c. Características radiológicas de los pacientes comparadas según su lugar de tratamiento .....	53
4.2. Complicaciones a 15 días de la población comparada según su lugar de tratamiento.....	54
4.3. Mortalidad , retrombosis y hemorragia mayor a 30 días.....	55
4.4. Heterogeneidad de criterio en la decisión de manejo hospitalario vs ambulatorio de los pacientes con EP y cáncer .....	56
4.4.1. Descripción del análisis de conglomerados .....	56
4.4.2. Análisis de los conglomerados .....	59
4.5. Análisis de conglomerados dentro del grupo de tratamiento hospitalario.....	60
4.5.1. Características basales.....	60
4.5.2. Características clínicas y hemodinámicas .....	62
4.5.3. Características radiológicas.....	63
4.5.4. Tasa de complicaciones a 15 días en el clúster asintomático del grupo de tratamiento hospitalario.....	63
4.6. Razones que motivaron el ingreso de los pacientes hospitalizados analizados por conglomerados.....	64
4.6.1. Características basales.....	65
4.6.2. Características clínicas y hemodinámicas .....	67
4.6.3. Características radiológicas.....	68
4.6.4. Tasa de complicaciones a 15 días en los clústeres del grupo de tratamiento ambulatorio.....	68
5. Discusión .....	71
6. Conclusiones.....	79
7. Bibliografía.....	81
8. Anexos.....	93



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

# Resumen

La embolia pulmonar (EP) es frecuente en pacientes con cáncer, y constituye una causa de morbilidad y mortalidad relevante en esta población. En este contexto, el manejo clínico de la EP resulta más complejo debido al mayor riesgo de retrombosis y sangrados graves durante la anticoagulación. Además, el cáncer es un factor de riesgo de muerte independiente en series de pacientes con EP sintomática.

La introducción de la tomografía computerizada multidetector (TCMD) ha aumentado la tasa de detección de EPs incidentales en pacientes oncológicos, cuyo significado e historia natural no se conoce bien. Algunos estudios retrospectivos sugieren que estos casos pueden equipararse a la EP sintomática. Sin embargo, no se dispone de suficientes series prospectivas dirigidas a evaluar su significado clínico a corto y largo plazo.

Por otro lado, la demostración de que el manejo ambulatorio de la trombosis venosa profunda (TVP) es tan seguro como el hospitalario ha despertado el interés de extender el manejo domiciliario a los pacientes con EP de bajo riesgo. Para clasificar a los pacientes con EP agudo sintomático se han desarrollado varias escalas, como el Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y el Geneva Pulmonary Embolism Prognostic Index (GPS). Sin embargo, estas escalas incluyen al cáncer como uno de los predictores más importantes, lo que implica que prácticamente todos los pacientes son calificados "de alto riesgo", por lo que no permiten discriminar entre unos pacientes y otros.

Para solventar este problema se han desarrollado escalas específicas del paciente oncológico como el POMPE-C y la escala del grupo RIETE, que podrían contribuir a mejorar la clasificación de estos casos. Sin embargo, quedaría aún por integrar la embolia incidental y paucisintomática, que representa actualmente hasta el 50% de los casos que ocurren en pacientes con cáncer, desconociéndose la utilidad de las anteriores escalas pronósticas en la clasificación de estos episodios.

En este contexto, la presente tesis tiene como objetivos:

1. Caracterizar a los pacientes con EP y cáncer tratados en el hospital o en domicilio.
2. Evaluar la seguridad del tratamiento ambulatorio a través de la tasa de complicaciones a 15 días.
3. Evaluar la mortalidad, la tasa de retrombosis y hemorragia mayor a 30 días en ambas cohortes de pacientes analizados.
4. Constatar la heterogeneidad de criterio en la decisión de manejo hospitalario versus ambulatorio.



5. Caracterizar a un grupo de pacientes tratados en el hospital susceptible de haber sido tratado de manera segura en domicilio.
6. Describir las razones de hospitalización de dicho grupo de pacientes.

Conocer las características de una población con EP y cáncer tratada con éxito de manera ambulatoria, nos permitiría contribuir a definir una población de bajo riesgo candidata a recibir tratamiento extrahospitalario de manera segura, mejorando su calidad de vida y ahorrando los costes asociados



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**





# Introducción

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

**E**l cáncer representa en la actualidad una de las causas de morbilidad y mortalidad más importantes a nivel mundial.

Según los últimos datos disponibles de los proyectos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) EUCAN y GLOBOCAN, se documentaron al menos 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2014<sup>1-2</sup>. Para el año 2035 y según las estimaciones poblacionales, se calculan 24 millones de casos. En España se estimaron 215.535 casos en el año 2012, 228.482 en el año 2017 y la previsión es de 315.413 casos para 2035. Los diagnósticos más frecuentes fueron colorrectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.

Por otro lado, y a pesar del mejor pronóstico de los pacientes con cáncer, esta enfermedad continúa siendo la segunda causa de muerte a nivel global. Según datos de la OMS<sup>3</sup>, se registraron en el año 2015 8.8 millones de muerte atribuibles a cáncer. Se calcula en 14 millones de muertes las producidas por tumores en 2035. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>4</sup>, un 27.5% (112.939 casos) del total de los fallecimientos se debieron a tumores. La predicción para 2035 alcanza los 156.898 casos de muerte por cáncer. Así mismo, al contrario de lo que sucede con las enfermedades del sistema circulatorio, primera causa de muerte en la actualidad a nivel global, cuya mortalidad descendió en 2016 un 3.6% respecto a años anteriores; la mortalidad por cáncer aumenta, con un ascenso del 1.4% en el periodo anteriormente referido. En el año 2016, los tumores responsables del mayor número de muertes en España fueron el cáncer de pulmón (22.187 casos) y el cáncer colorrectal (15.802 fallecidos).

España es, en números absolutos, uno de los países de Europa con mayor incidencia y mortalidad por cáncer<sup>5</sup>. Sin embargo, y dado que nuestra esperanza de vida es una de las mayores del mundo, la incidencia y mortalidad ajustadas por edad, son homogéneas respecto a este contexto. Del mismo modo, la supervivencia en nuestro medio es similar a la de los países de nuestro entorno, con un 53% global a los 5 años y un progresivo aumento en todos los países de Europa, reflejando la mejora en el diagnóstico precoz, el tratamiento específico y los cuidados de soporte<sup>6,7</sup>.

## 1.2. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA COMO CAUSA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA POBLACIÓN GENERAL

Las dos principales manifestaciones clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) son la TVP y la EP. La trombosis venosa (TV) es la presencia de un trombo en el sistema venoso; hablamos de trombosis venosa superficial (TVS) cuando afecta a venas superficiales y TVP cuando afecta al sistema venoso profundo. Aunque en las primeras, en algunos casos, puede ocurrir tan sólo



inflamación de la pared del vaso, llamado tromboflebitis o varicoflebitis. En todas las TVP se produce la generación de trombosis consecuencia de la combinación de la disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y estasis que puede provocarse en el sistema venoso profundo<sup>8</sup>. La TVP puede afectar a distintos territorios, extremidades inferiores (EELI), extremidades superiores (EES) y localizaciones inusuales entre las que podemos destacar las abdominales y oftálmicas. Las TVP de las EELI son las más relevantes en cuanto a repercusión clínica y riesgo de EP.

Si bien contamos con datos acerca de la incidencia y mortalidad de la trombosis arterial, procedentes en su mayor parte del proyecto The Global Burden of Disease Study 2010<sup>7-8</sup>, son pocos los datos de los que disponemos acerca de la incidencia real de la ETV en la población general. Las cifras disponibles proceden de datos de las administraciones públicas, hospitales y de diversos análisis retrospectivos. Los datos de Cohen et al<sup>9</sup> muestran una incidencia de 684.019 TVP, 434.723 EP y 543.454 muertes relacionadas con ETV para una población del 454.4 millones de habitantes de la Unión Europea en el año 2004. Datos del National Hospital Discharge Survey americano<sup>10</sup> permitieron estimar 547.596 hospitalizaciones por ETV entre los años 2007 y 2009 para una población de 301-307 millones de habitantes. La información más reciente procede de una revisión sistemática publicada por Raskob et al en 2014<sup>11</sup> e incluye población americana y europea. Según este trabajo, la incidencia anual se situaría entre 0.75 y 2.69 casos/1000 habitantes, con afectación entre 2 y 7 veces mayor en población mayor a 70 años. La mortalidad es difícil de determinar y probablemente esté infraestimada, dada la baja tasa de autopsias en la mayor parte de países y el hecho de que con frecuencia la muerte por tromboembolismo se atribuye a eventos cardiacos.

La ETV es globalmente el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente en la población general tras el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular<sup>11</sup>. La tasa de incidencia anual de la EP se sitúa en 39115 por 100 000 habitantes, en tanto que en el caso de la TVP, son de 53162 por 100.000 habitantes<sup>12,13</sup>.

La incidencia de la ETV es casi ocho veces mayor en los individuos de edad mayor a 80 años que en la quinta década de la vida<sup>12</sup>. En paralelo, y probablemente en relación al envejecimiento poblacional, existe una tendencia al alza en la incidencia anual de la EP, con el consiguiente aumento de los gastos anuales asociados a la ETV, que se calculan un total estimado de hasta 8.500 millones de euros en la Unión Europea<sup>14</sup>, suponiendo una carga cada vez mayor para los sistemas de salud en todo el mundo en los próximos años.

### 1.3. EL BINOMIO CÁNCER Y TROMBOSIS: SÍNDROME DE TROUSSEAU

Se considera a Armand Trousseau como el creador del binomio cáncer y ETV, por describir esta asociación en su libro Clinique Medicale en 1865<sup>15</sup> pero ya unos años antes en 1823 Bouillaud observó la asociación entre TVP en pacientes oncológicos en la que definía que la presencia de edema en las piernas de los pacientes con cáncer se provocaba por la obstrucción venosa que terminaba por desarrollar coágulos<sup>16</sup>.

Armand Trousseau entre 1850 y 1860 realizó una serie de conferencias publicadas más tarde en el libro Clinique Medicale de l'Hôtel Dieu<sup>15</sup>. En una de estas conferencias titulada: Dolens alba phlegmatia escribe *"durante mucho tiempo me ha llamado la atención la frecuencia con que los pacientes cancerosos se presentan con edema doloroso en las extremidades superiores o inferiores, ya sea uno u otro el asiento del cáncer. Esta concurrencia frecuente de dolens phlegmasia alba con un tumor canceroso apreciable, me llevó a la consulta de si no existía una relación de*



*causa y efecto entre los dos, y si la phlegmasia no fue la consecuencia de la caquexia cancerosa. Tuve desde ese período la oportunidad de observar otros casos de edema doloroso en los que la autopsia detecta el cáncer visceral, pero en los que, durante la vida, no había ningún tumor canceroso apreciable".*

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

Finalmente, él mismo se diagnosticó en enero de 1867 una trombosis venosa profunda del miembro superior izquierdo y le sugirió a un compañero: *"estoy perdido, no tengo dudas sobre la naturaleza de mi enfermedad"*. Murió de un cáncer gástrico a la edad de 66 años el 23 de junio de 1867. En cambio, la primera descripción de un paciente con trombosis venosa profunda previa que posteriormente desarrolló un cáncer gástrico inicialmente oculto se realizó en 1935 por James y Matheson<sup>17</sup>. Es ya en 1938 cuando lo descrito por Trousseau se confirmó con el trabajo publicado por Sproul<sup>18</sup>, quien demostró la alta prevalencia del hallazgo de trombosis en las autopsias de pacientes fallecidos por neoplasias, particularmente de páncreas.

En 1982 se publicó el primer estudio<sup>19</sup> prospectivo observacional de incidencia de neoplasia oculta antes y tras una EP, concluyendo que la presencia de EP con o sin TVP debía poner en alerta ante una probable neoplasia oculta. Desde entonces han surgido nuevos conocimientos y estudios vinculando al cáncer y la trombosis, que demuestran la multicausalidad en ambas enfermedades, con la lectura de todos ellos vamos conociendo un poco más día a día, descubriendo este misterioso y emocionante binomio cáncer trombosis adelantado por Armand Trousseau.

Hoy sabemos que la relación entre cáncer y trombosis es bidireccional. Los pacientes con cáncer tienen un estado de hipercoagulabilidad que favorece el desarrollo de trombosis. De otro lado, algunos de los factores que intervienen en la coagulación están implicados también en la angiogénesis y la progresión tumoral.

## 1.4. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La ETV es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer<sup>20-21</sup>.

### 1.4.1. Epidemiología de la ETV en el paciente con cáncer

La magnitud de la ETV en el escenario del paciente oncológico se pone de manifiesto observando ciertos datos epidemiológicos. En primer lugar, los pacientes con cáncer tienen entre 4 y 7 veces más riesgo de desarrollar una ETV que la población general<sup>22-23</sup>. Además se estima que, durante la evolución de la neoplasia, entre el 4% y el 20% de los pacientes con cáncer van a tener un episodio de ETV<sup>24</sup>, lo cual va a depender en gran medida del tipo de tumor y del estadio<sup>25-26</sup>. A pesar



de lo anterior, la incidencia real de ETV en el paciente con cáncer se considera infraestimada, ya que el hallazgo de trombos en series de autopsias puede llegar al 50%<sup>27-29</sup>.

Más allá de su frecuencia, el diagnóstico de una ETV se correlaciona con un aumento en la mortalidad, morbilidad y costes de tratamiento<sup>30-31</sup>. De hecho, la ETV es uno de los motivos de fallecimiento más comunes en series de práctica clínica en oncología y ensayos de terapias moleculares dirigidas<sup>32-33,24</sup>. La probabilidad de muerte puede aumentar entre dos y seis veces en el paciente con cáncer que presente ETV<sup>34</sup>. En pacientes con cáncer sometidos a cirugía oncológica, confluyen dos importantes factores de riesgo para la ETV y se ha descrito que ésta es la causa más frecuente de muerte a los 30 días<sup>34</sup>.

Por todo lo expuesto, es fácil entender que el consumo de recursos sanitarios se ve significativamente incrementado cuando el curso de la enfermedad neoplásica se complica con una ETV<sup>35</sup>. El diagnóstico de ETV es relevante, tanto por su frecuencia como por su correlación con un peor pronóstico, lo cual es debido al efecto sistémico del propio evento trombotico como a una mayor agresividad del proceso neoplásico subyacente<sup>36</sup>.

#### 1.4.2. Patogenia de la ETV en el paciente con cáncer

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

1. Activación coagulación. Existe un estado de hipercoagulabilidad<sup>37</sup> en diversas situaciones clínicas como son los traumatismos, las infecciones, el cáncer, tras una cirugía y en la trombofilia<sup>38</sup>. El iniciador más importante de la coagulación es el factor tisular (FT), esta proteína se encuentra en la superficie de los monocitos circulantes, los fibroblastos y en las células endoteliales.
2. Estasis venosa. La disminución del flujo sanguíneo en el sistema venoso favorece el acúmulo de factores activados de la coagulación e impide la acción de los inhibidores fisiológicos<sup>39</sup>. Además, se produce aumento de viscosidad, hipoxia local y lesión endotelial a nivel de las válvulas venosas. Todo ello predispone a la formación del trombo<sup>40</sup>.
3. Lesión de la pared venosa. El trombo se forma sobre el colágeno de la matriz subendotelial expuesta, que activa a las plaquetas y la coagulación mediante la liberación de FT<sup>41</sup>. Las plaquetas y los neutrófilos se adhieren al trombo y se activan liberando mediadores procoagulantes y proinflamatorios como la trombina y las interleucinas 6 y 8. La activación de los neutrófilos por estas citocinas libera fragmentos de ADN y proteínas Introducción 39 nucleicas llamadas "neutrophil extracellular traps" (NET)<sup>42</sup> que serían a su vez responsables del daño del endotelio vascular. También se ha relacionado la molécula de adhesión P-selectina, presente en las células endoteliales, plaquetas y neutrófilos, con la liberación de microparticulas (MP) que contiene FT<sup>43</sup>. Las MP son liberadas en situaciones como son las infecciones, la inflamación, el cáncer y los traumatismos.



La patogenia de la trombosis en los pacientes con cáncer tiene algunas peculiaridades:

1. Activación de la coagulación. La expresión de algunos oncogenes como el k-ras, MET o EGFR o la inactivación de genes supresores como p53 y PTEN aumenta la expresión de FT en las células tumorales<sup>44</sup>, activando la coagulación como anteriormente hemos descrito. Además, se sabe que las células tumorales expresan distintos agentes procoagulantes<sup>45</sup>.
2. Estasis venosa. En pacientes oncológicos este factor viene determinado principalmente por la inmovilización prolongada o la compresión vascular extrínseca del propio tumor.
3. Lesión endotelial. En los pacientes con cáncer puede ser debido a diversos procesos intercurrentes entre los que encontramos la cirugía, los catéteres venosos centrales y el tratamiento antineoplásico que precisan estos enfermos. Algunos quimioterápicos, fármacos antiangiogénicos, agentes eritropoyéticos (AEE) y la hormonoterapia inducen daño vascular en la mayoría de casos por mecanismo no aclarado.

#### 1.4.3. Factores de riesgo para ETV en el paciente con cáncer

Los factores de riesgo (FR) de la ETV en pacientes con cáncer se pueden clasificar en tres grupos diferentes: los relacionados con el propio paciente, los relacionados con el tumor y los relacionados con el tipo de tratamiento oncológico recibido por parte de los pacientes. La mayoría de los FR han sido catalogados como tal tras estudios observacionales, sólo algunos de ellos han sido validados en ensayos clínicos, por lo que se desconoce realmente el peso que cada uno supone en el paciente oncológico para desarrollar la trombosis. Sin embargo, se considera que los principales factores que influyen en la mayor incidencia de la ETV en el paciente oncológico son la propia enfermedad que provoca un estado de hipercoagulabilidad mantenido y el daño endotelial provocado por el tratamiento.

##### 1.4.3.1. Factores relacionados con el paciente

Entre los factores dependientes del propio paciente para el desarrollo de ETV podemos destacar la edad mayor de sesenta y cinco años<sup>46</sup>, la raza<sup>47</sup>, el antecedente de trombosis<sup>48</sup> o estados de trombofilia genética como ser portadores del factor V de Leiden y/o la mutación de la protrombina 20210A que parecen tener un riesgo aún mayor de incidencia de ETV en pacientes con cáncer<sup>49-50</sup>. Las enfermedades crónicas en los pacientes presentes en el momento del diagnóstico del cáncer como la insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal crónica, implican un aumento de riesgo de trombosis, considerados también FR<sup>51</sup>.

En los últimos años hemos asistido a un gran desarrollo en los biomarcadores con riesgo trombótico en pacientes con cáncer. Incluyen biomarcadores que indican activación del sistema de coagulación, como el D-dímero o la SP-selectina, otros reflejan aumento del potencial inflamatorio, como la PCR, leucocitos, las plaquetas o los niveles de hemoglobina. Los dos primeros se han asociado de forma independiente con el riesgo de ETV en diversos estudios realizados<sup>52-53</sup>. También se han implicado como FR trombóticos en pacientes oncológicos algunos datos presentes en las analíticas previa al inicio del tratamiento antineoplásico como son la anemia con hemoglobina menor de 10 g/dl, un aumento de leucocitos con una



cifra mayor de 11.000/mm<sub>3</sub><sup>54</sup> o un aumento de plaquetas por encima de 350.000/mm<sub>3</sub>.

#### 1.4.3.2. Factores relacionados con la neoplasia

Los FR de ETV más importantes dependientes del proceso oncológico en un paciente con cáncer son la hospitalización, el momento en que se encuentra la enfermedad oncológica, el tratamiento activo, la presencia de metástasis y la localización y el tipo de tumor. El riesgo es mayor en los primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad, aumenta posteriormente con las recaídas de la misma, y también en la fase final<sup>55,56</sup>. En el estudio CATS<sup>57</sup>, durante el seguimiento de dos mil pacientes con cáncer, se observó una incidencia global de trombosis de 1.2% que fue mayor en los primeros tres meses del diagnóstico del cáncer.

La hospitalización es un FR de ETV conocido en todos los pacientes adquiriendo un mayor protagonismo en pacientes oncológicos<sup>58</sup>. La cirugía en el paciente con cáncer aumenta el riesgo trombótico respecto a pacientes con cáncer sin intervenciones quirúrgicas<sup>59</sup>. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen mayor incidencia de ETV hasta un 1.9% y la localización del tumor en cerebro, páncreas y pulmón<sup>56</sup> presentan mayor incidencia de trombosis venosa frente a la mama.

#### 1.4.3.3. Factores relacionados con el tratamiento

La quimioterapia aumenta la incidencia de ETV hasta 2.2 veces y el tratamiento hormonal hasta 1.6 veces comparado con la población basal. La quimioterapia es considerada como un FR independiente de trombosis en pacientes oncológicos, aumentando el riesgo trombótico entre 10-20% dependiendo del citostático empleado<sup>60-61</sup>.

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

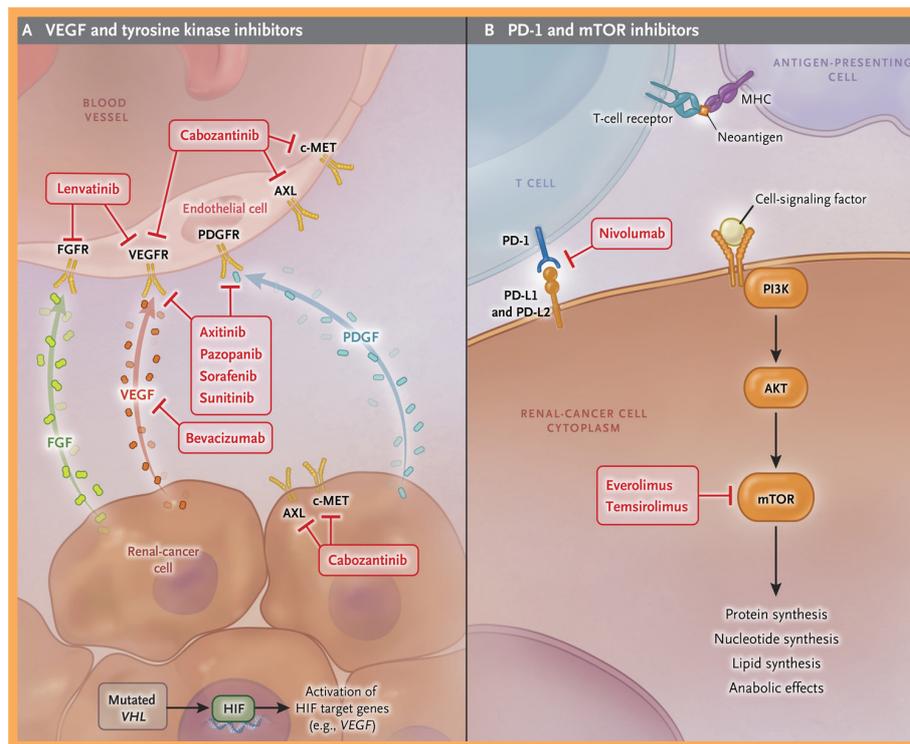
El tratamiento hormonal utilizado en diferentes tumores como son los de mama, endometrio y próstata aumentan el riesgo trombótico además de manera sinérgica cuando se utilizan concomitantemente con quimioterapia. Los inhibidores de aromatasas de tercera generación entre los que encontramos el anastrozol, letrozol, y exemestano, también se relacionan con riesgo trombótico sin bien menor que en el caso del tamoxifeno<sup>62</sup>.

Para tratamiento de anemia en pacientes con cáncer suelen utilizarse eritropoyetinas recombinantes humanas: epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina, todas ellas se han relacionado con aumento de mortalidad en estos pacientes y con un aumento de eventos trombóticos<sup>63</sup>, por tanto, se consideran FR de ETV.

Pero es probablemente del tratamiento antiangiogénico del que más se conoce. La inhibición farmacológica de las funciones fisiológicas del eje del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-VEGFR), como son el mantenimiento y protección del endotelio normal, podría contribuir a una mayor predisposición en la aparición de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas. La figura 1 muestra los mecanismos de acción de los antiangiogénicos más utilizados en la práctica clínica.



**Figura 1. Mecanismos de acción de los fármacos antiangiogénicos.**



Los datos publicados en la literatura no evidencian una clara relación causal entre el uso de anticuerpos monoclonales (AcMo) antiangiogénicos y la aparición de un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETV) cuando estos se ajustan al tiempo de administración del fármaco. Tampoco se ha observado un aumento del riesgo de ETV con el uso de inhibidores orales de la tirosina quinasa (ITK) de receptores con acción antiangiogénica. El uso de terapia antiangiogénica, tanto AcMo como ITK orales, aumenta la incidencia y el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (ETA); además, los pacientes con edad avanzada poseen un mayor riesgo, sobre todo de accidentes cerebrovasculares.



**Tabla 1. Bevacizumab y riesgo de ETV. Metanálisis de estudios controlados aleatorizados.**

METANÁLISIS	AÑO	PACIENTES/ Nº ESTUDIOS	TIPO DE TUMOR	RIESGO DE ETV
Scappattici et al <sup>64</sup>	2007	1745/5	Mama Colorrectal Pulmón no microcítico.	NS
Nailuri et al <sup>65</sup>	2008	7956/15	Mama Colorrectal Pulmón no microcítico. Renal Páncreas	SI 1.33 P<0.001
Hurwitz et al <sup>66</sup>	2011	6055/10	Mama Colorrectal Pulmón no microcítico. Renal Páncreas	NS
Faruque et al <sup>67</sup>	2014	5978/8	Mama Colorrectal Pulmón no microcítico. Renal Páncreas	NS
Zhang et al <sup>68</sup>	2016	13436/23	Pulmón no microcítico.	NS
Aihamari et al <sup>69</sup>	2016	13185/22	Colorrectal	SI 1.24 P<0.001



**Tabla 2. Riesgo de eventos tromboticos venosos durante el tratamiento con agentes antitirosina quinasa72-74.**

FÁRMACO	INHIBICIÓN TIROSINA QUINASA	INDICACIONES	ETV (%)
Sunitinib	VEGFR-1, -2 y -3; PDGFR $\alpha$ y $\beta$ ; cKIT; FLT3 y RET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatocarcinoma avanzado.</li> <li>Cáncer renal avanzado o metastásico.</li> <li>Cáncer diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) localmente avanzado o metastásico, en progresión y resistente al yodo radiactivo.</li> </ul>	3%
Sorafenib	CRAF, BRAF y BRAFV600E; VEGFR-2 y -3, PDGFR- $\beta$ , cKIT, FLT3 y RET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer renal avanzado o metastásico en primera línea.</li> <li>Determinados subtipos de STB que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia.</li> </ul>	NR
Pazopanib	VEGFR-1, -2 y -3; PDGFR- $\alpha$ y $\beta$ ; y cKIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer renal avanzado o metastásico tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.</li> </ul>	2-5%
Axitinib	VEGFR-1, -2 y -3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer medular de tiroides no reseccable o metastásico.</li> </ul>	2.8%-3.9%
Vandetanib	VEGFR-2 y -3, EGFR y RET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer medular de tiroides no reseccable o metastásico.</li> </ul>	NR
Cabozantinib	MET, VEGFR, AXL, cKIT y FLT3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer medular de tiroides no reseccable o metastásico.</li> <li>Cáncer renal avanzado o metastásico previamente tratado con antiangiogénicos.</li> </ul>	5.6%
Lenvatinib	VEGFR-1, -2 y -3; FGFR1, 2, 3 y 4; PDGFR $\alpha$ , cKIT y RET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) localmente avanzado o metastásico, en progresión y resistente al yodo radiactivo.</li> <li>Cáncer renal avanzado o metastásico previamente tratado con antiangiogénicos, en combinación con everolimus.</li> </ul>	5.4%
Regorafenib	VEGFR1, -2, -3; TIE2, cKIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR, BRAFV600E, PDGFR, FGFR, cKIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cáncer colorrectal previamente tratado con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR.</li> <li>Tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo.</li> </ul>	NR



Una historia previa de ETE  $\geq 12$  meses no debería representar una contraindicación absoluta al uso de agentes antiangiogénicos. Sin embargo, la asociación entre el aumento del riesgo de sangrado y la terapia antiangiogénica hace necesario un control estricto del paciente. No hay suficiente información disponible para recomendar o contraindicar el uso de anticoagulación de rutina para prevenir ETV en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben o están a punto de recibir una terapia antiangiogénica. En pacientes con historia previa o alto riesgo de tromboembolismo arterial, sería razonable la profilaxis con aspirina en dosis bajas.

Antes de iniciar un tratamiento antiangiogénico, los factores de riesgo cardiovascular predisponentes (hipertensión, hiperlipidemia y diabetes) deben ser manejados adecuadamente y estar controlados. Los pacientes que presentan un ETV grado 4 según la escala de toxicidad del National Cancer Institute (NCI), amenazante para la vida, o un ETA durante el transcurso del tratamiento antiangiogénico deberían interrumpir el mismo de forma permanente. Ante un ETV grado 3, se recomienda suspender el tratamiento antiangiogénico e iniciar la pauta de anticoagulación o antiagregación que clínicamente esté indicada. Una vez estabilizado el tratamiento anticoagulante (TA) o antiagregante durante más de dos semanas y en ausencia de complicaciones hemorrágicas y control del evento tromboembólico el agente antiangiogénico podría reintroducirse con cautela. La reintroducción del agente antiangiogénico tras un ETA se puede considerar con cautela en casos seleccionados en pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas y que se están beneficiando claramente de la terapia antiangiogénica. La recurrencia, progresión o aparición de un nuevo episodio tromboembólico venoso o arterial en pacientes correctamente anticoagulados o antiagregados debe conducir a la suspensión definitiva del tratamiento antiangiogénico<sup>75</sup>.

Pocos datos se tienen acerca de la inmunoterapia, que globalmente no parece aumentar el riesgo de trombosis arterial ni venosa de los pacientes en tratamiento. La tabla 3 muestra la evidencia más relevante a este respecto.

**Tabla 3. Eventos trombóticos en los ensayos clínicos que han evaluado el tratamiento con inmunoterapia.**

INMUNOTERAPIA	TUMOR	NÚMERO PACIENTES	ETV (%)
Nivolumab	Melanoma	410	NR
	Cáncer pulmón no microcítico	352	<1%
	Cáncer renal	821	NR
Ipilimumab	Melanoma	123	<1%
Pembrolizumab	Cáncer pulmón no escamoso Melanoma	123	NR

### 1.5. LA EMBOLIA DE PULMÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Según se recoge en series de necropsias correspondientes a los tumores más trombogénicos, la prevalencia de la EP oscila entre el 15% y el 30%<sup>76</sup>. Su espectro clínico varía desde una forma grave y sintomática hasta un diagnóstico incidental obtenido tras la realización de un estudio de imagen programado<sup>77,78</sup>. Esta variabilidad en la presentación explica la necesidad de entender los factores pronósticos asociados a esta entidad<sup>79</sup>.



Además, es bien conocido que el manejo de la EP en pacientes con cáncer es más complejo que en población no oncológica, pues a pesar del correcto tratamiento, los pacientes oncológicos presentan un riesgo de recidiva a los 12 meses hasta tres veces superior (hazard ratio [HR]: 3,2; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,9-5,4) y duplican el riesgo de sangrado de la población no oncológica (HR: 2,2; IC 95%: 1,2-4,1)<sup>80</sup>.

Entre los estudios más relevantes en este sentido destaca el estudio de Prandoni<sup>81</sup> con 842 pacientes (de los cuales 181 eran oncológicos). A los 12 meses de seguimiento, los pacientes con cáncer presentaron una incidencia acumulada superior de hemorragia mayor (12 vs. 5%; HR: 2,2; IC 95%: 1,2-4,1) y de recurrencia de ETV (21 vs. 7%; HR: 3,2; IC 95%: 1,9-5,4) en comparación con los no oncológicos.

### 1.5.1. Embolia pulmonar incidental en el paciente con cáncer

Se entiende por ETV incidental el hallazgo casual de un evento de ETV al realizar una prueba complementaria por motivo distinto a la sospecha clínica de dicho evento. De manera general, los eventos incidentales son EPs halladas en un TC programado para la estadificación de un tumor o la evaluación de su respuesta. Se detectan en un 2-8% de los estudios llevados a cabo en pacientes oncológicos<sup>82</sup>, representando, aproximadamente, la mitad de los embolismos pulmonares que se diagnostican actualmente en oncología<sup>83-86</sup> y la mitad del total de la ETV diagnosticada en algunas series de pacientes modernas<sup>87,88</sup>.

Aunque no se ha establecido la precisión y fiabilidad en el diagnóstico de EP o TVP de los estudios radiológicos convencionales realizados en el paciente oncológico, está ampliamente aceptado que el diagnóstico de ETV incidental se hace sin necesidad de utilizar los estudios de imagen estándar requeridos para confirmar su presencia de, es decir, la ecografía doppler para la TVP y la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC) o gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión para la EP.

#### 1.5.1.1. Epidemiología de la EP incidental

La introducción y desarrollo de la TC multicorte en los últimos años ha comportado un diagnóstico creciente de EP incidental, que en la actualidad representa hasta la mitad de las embolias pulmonares en los pacientes oncológicos.

En un metaanálisis<sup>89</sup> de 12 estudios con más de 10.000 pacientes con y sin cáncer, Dentali objetivó una prevalencia de EP incidentales del 2,6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,9-3,4). La hospitalización en el momento de la TC y la presencia de cáncer se asociaban con un aumento significativo de la prevalencia de EP (odds ratio 4,27 y 1,80, respectivamente). Esto es debido a que los pacientes oncológicos por se tienen un mayor riesgo de desarrollar EP sintomáticos o asintomáticos, a la elevada frecuencia con que se realizan TC en este colectivo de pacientes y al incremento progresivo de la supervivencia en oncología. Esta prevalencia puede ser aún mayor en pacientes oncológicos de alto riesgo. Así, Singh<sup>90</sup> evaluó pacientes con tumores gastrointestinales, la mayoría metastásicos, en tratamiento con quimioterapia (QT) y encontró que el 7,3% tenía una TVP no sospechada, y el 2,7% una EP incidental.

La mayoría de los estudios sugiere que la mitad de todas las EP relacionadas con el cáncer se detecta de forma incidental, y en poblaciones oncológicas seleccionadas



supera a los eventos sintomáticos. En un estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center<sup>91</sup> en pacientes tratados con cisplatino, el 44% de todos los ET fue incidental.

#### 1.5.1.2. Características clínicas y radiológicas de la EP incidental

Algunos estudios<sup>92-95</sup> han identificado los factores de riesgo más relevantes para desarrollar una EP incidental en el paciente oncológico. Entre ellos están edad avanzada, histología de adenocarcinoma, enfermedad metastásica, QT o cirugía reciente, hospitalización, estado general pobre, historia previa de ETV y catéteres venosos centrales.

Los datos sobre la incidencia de EP incidental estratificada por tipo de tumor son escasos. Shinagare<sup>96</sup> evaluó de manera retrospectiva una cohorte de casi 14.000 pacientes ambulatorios con cáncer y encontró una mayor incidencia de EP incidental en pacientes con cáncer de páncreas (4,9%), cáncer hepatobiliar (4,8%), cáncer del tracto gastrointestinal superior (3,7%) y cáncer colorrectal (2,6%).

Desde un punto de vista radiológico<sup>97-99</sup>, una elevada proporción de las EP incidentales diagnosticadas por TC que se observa en arterias centrales (24-64%) son bilaterales (23-46%), y menos frecuentemente afecta a las arterias subsegmentarias (6-24%). Con la información limitada disponible en la actualidad, y teniendo en cuenta que las técnicas radiológicas son diferentes en la angio-TC y la TC convencional, parece que la EP incidental podría tener características radiológicas similares a la EP aguda sintomática, con la salvedad de que la valoración de los pequeños vasos es más limitada en los estudios de TC en los que se diagnostica EP incidental (TC no angiográficas) que en los diagnósticos de EP sintomáticas (angio-TC de arterias pulmonares).

#### 1.5.1.3. Pronóstico de la EP incidental

Los estudios que proporcionan información sobre el impacto en la supervivencia de la EP incidental en los pacientes oncológicos son en su mayoría retrospectivos y han utilizado como grupo de comparación, o bien pacientes con cáncer y EP sintomática, o bien pacientes con cáncer sin EP. Aunque en ellos se incluyen diversos tipos de cáncer, estadios y modalidades de tratamiento que son factores que pueden afectar a la supervivencia, la conclusión general de casi todos los estudios publicados es que no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre los eventos incidentales y los sintomáticos<sup>92,93,100</sup>.

Sin embargo, estudios más recientes como los de Sun<sup>86</sup> o Font<sup>94,101</sup> muestran resultados contrarios, con diferencias en supervivencia entre los eventos incidentales y sospechados, cuando diferencian el concepto "verdadero asintomático" de "sintomático no sospechado". La tabla X muestra los escenarios clínicos de pacientes diagnosticados de cáncer y EP incidental.



**Tabla 4. Escenarios clínicos de los pacientes diagnosticados de cáncer y EP incidental (Font et al)<sup>101</sup>.**

	EP SOSPECHADO (EP-S)		EP NO SOSPECHADO (EP-NS)	
	Sí	No	SINTOMÁTICO (EP-NSS)	ASINTOMÁTICO (EP-NSA)
Sospecha clínica de TEP	Sí	No	No	No
Cuadro clínico	Típico de TEP: disnea súbita, dolor pleurítico, taquicardia, taquipnea, síncope...	Síntomas/signos que podrían ser atribuibles a TEP pero también a otra patología pulmonar.	Síntomas/signos que podrían ser atribuibles a TEP pero también a otra patología pulmonar.	Ausencia de síntomas o signos.
Ámbito de diagnóstico	Hospitalario/ Ambulatorio.	Hospitalario/ Ambulatorio.	Hospitalario/ Ambulatorio.	Ambulatorio.
Prueba de imagen de diagnóstico	Anglo-TC o gammagrafía ventilación/perfusión.	TC tórax.	TC tórax.	TC tórax.
Intención del estudio diagnóstico	Confirmar/descartar TEP.	Estudio realizado de forma programada o no para confirmar/descartar patología distinta a TEP.	Estudio realizado de forma programada o no para confirmar/descartar patología distinta a TEP.	Estudio realizado de forma programada para reevaluación de la enfermedad.

## 1.6. TRATAMIENTO DE LA EP EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La peculiar evolución de la EP en los pacientes con cáncer ha conducido al desarrollo de estudios específicos aleatorizados para evaluar la eficacia de heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK).

La evidencia disponible para las recomendaciones del tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer procede de cinco estudios aleatorizados (Tabla 5), en los cuales se comparaba la tasa de recurrencia, sangrado y muerte de HBPM (enoxaparina, dalteparina y tinzaparina) frente a AVK, pero en los diferentes estudios la duración del tratamiento variaba entre 3 y 6 meses y la duración del seguimiento máximo fue de 6 meses, por lo que sobre la base de estos estudios aleatorizados no se pueden extraer conclusiones acerca de la eficacia del tratamiento con HBPM más allá de 6 meses.



**Tabla 5. Estudios aleatorizados con heparina de bajo peso molecular frente a antagonistas de la vitamina K.**

ESTUDIOS	BRAZOS DE TRATAMIENTO	n	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)	RECURRENCIA (AVK vs HBPM)	SANGRADO MAYOR (AVK vs HBPM)	MORTALIDAD (AVK vs HBPM)
Cantrhanox 2002	<b>AVK vs enoxaparina</b> (dosis plenas cada 24 h).	146	3	21,1 vs 10,5% <i>p=0,09</i>	16 vs 7% <i>p=0,09</i>	22,7 vs 11,3% <i>p=0,07</i>
Clot 2003	<b>AVK vs dalteparina</b> (dosis plenas durante 1 mes cada 24 h, luego un 25% menos de dosis).	672	6	17 vs 9% <i>p=0,002</i>	4 vs 6% <i>p=0,27</i>	41 vs 39% <i>p=0,53</i>
Oncenox 2003	<b>AVK vs enoxaparina</b> (dosis plenas cada 12 h durante 5 días seguidas de dosis 1 mg/kg cada 24 horas vs dosis de 1,5 mg/kg cada 24 h desde el inicio).	122	6	10 vs 7% (cada 12 h) vs 6,3% (cada 24 h) <i>p=NS</i>	2,9% AVK vs 6,5% (cada 12 h) vs 11% (cada 24 h) <i>p=NS</i>	AVK: 32,4 Cada 12 h: 22,6% Cada 24 h: 41,7% <i>p=NS</i>
Lite 2006	<b>AVK vs tinzaparina</b> (dosis plenas cada 24 h)	200	3	10 vs 6% a 3 meses <i>p=NS</i> 16 vs 7% a 12 meses <i>p=NS</i>	7 vs 7% <i>p=NS</i>	47 vs 47% <i>p=NS</i>
Catch 2014	<b>AVK vs tinzaparina</b> (dosis plenas)	900	6	10 vs 7% <i>p=0,07</i>	2,4 vs 2,7% <i>p=NS</i>	31 vs 33% <i>p=NS</i>

Aunque en las guías clínicas existe consenso en mantener durante 3-6 meses el tratamiento anticoagulante con HBPM para prevenir el riesgo de recurrencia, se señala, además, que se debe valorar el mantenimiento de la anticoagulación más allá de 6 meses en pacientes con cáncer activo, tratamiento antitumoral activo o persistencia de factores de riesgo de recidiva, valorando el riesgo de sangrado de manera individual, pero no especifican con qué fármaco mantener la anticoagulación ni la dosis.

Se ha evaluado también el papel de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer (Tabla 6); en uno de ellos (estudio HOKUSAI) la duración del tratamiento era de entre 6 y 12 meses, aunque los resultados publicados hasta el momento son a 6 meses.



**Tabla 6. Estudios con anticoagulantes orales de acción directa.**

ESTUDIOS	BRAZOS DE TRATAMIENTO (n)	OBJETIVO PRIMARIO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (meses)	RECURRENCIA (ACOD vs HBPM)	SANGRADO MAYOR (ACOD vs HBPM)	MORTALIDAD (ACOD vs HBPM)
HOKUSAI 2018 (Estudio de no inferioridad)	Edoxabán 30-60 mg vs dalteparina (esquema CLOT) n=1.050 pacientes	Recurrencia o sangrado mayor	6-12	7,9 vs 11,3% (HR: 0,7; IC: 95%; 0,48-1,06; p=0,09)	6,9 vs 4% (HR: 1,77; IC: 95%; 1,03-3,04; p=0,04)	39,5 vs 36,6% (HR: 1,12; IC: 95%; 0,92-1,37; p=NS)
SELECT-D 2018	Rivaroxabán 15 mg (2 veces al día durante 3 semanas), seguido de 20 mg/día vs dalteparina (esquema CLOT) n=406 pacientes	Recurrencia	6	4 vs 11% (HR: 0,43; IC: 95%; 0,19-0,99; p=NS)	6 vs 4% (HR: 1,83; IC: 95%; 0,68-4,96; p=NS)	25 vs 30% p=NS
ADAM 2019	Apixabán 10 mg (2 veces al día durante 7 días) seguido de 5 mg (2 veces al día) vs dalteparina n=300 pacientes	Sangrado mayor	6	0,7 vs 6,3% (HR: 0,26; IC: 95%; 0,09-0,8; p=0,028)	0 vs 1,4% (p=0,14)	16 vs 11% p=0,31
CARAVAGGIO 2020 (Estudio de no inferioridad)	Apixabán 10 mg (2 veces al día durante 7 días) seguido de 5 mg (2 veces al día) vs. dalteparina	Recurrencia	6	5,6 vs 7,9% (HR: 0,63; IC: 95%; 0,37-1,07; p=<0,001 para no inferioridad p=0,09 para superioridad)	4 vs 3,8% (HR: 0,82; IC: 95%; 0,40-1,69; p=0,60)	23,4 vs 26,4% p=NS

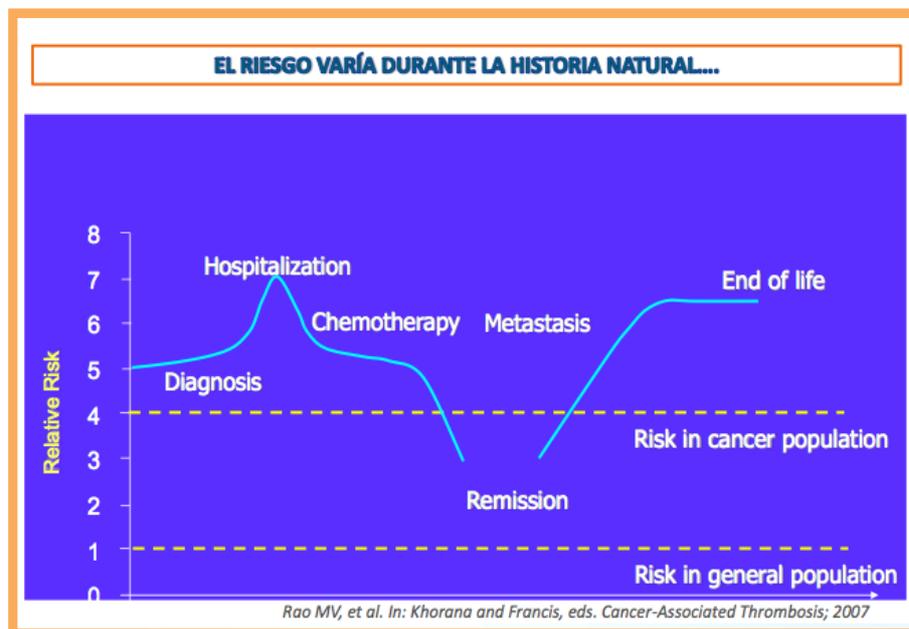
HBPM: heparina de bajo peso molecular; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativa.

### 1.6.1. Tratamiento de la EP en el paciente con cáncer más allá de los 6 meses

A pesar de las recomendaciones de las guías, no disponemos de datos prospectivos de estudios aleatorizados. Este hecho, junto con la baja adherencia al tratamiento y los costes, dificulta la generalización del tratamiento más allá de 6 meses. Se han publicado datos de seguridad de tres estudios prospectivos con solo un brazo de tratamiento y los datos de un estudio que analiza el papel de la enfermedad residual como posible factor predictor de riesgo de recurrencia<sup>102-105</sup>. Los resultados de estos estudios apoyarían la seguridad de continuar el tratamiento más allá de este periodo, si bien la decisión final de tratamiento continua supeditada a las características y el momento de la historia natural de cada paciente. La figura 2 muestra la evolución del riesgo de trombosis a través de las distintas etapas de la enfermedad oncológica.



**Figura 2. Evolución del riesgo de trombosis a través de las distintas etapas de la enfermedad oncológica.**



### 1.6.2. Tratamiento de la EP incidental

El manejo de la EP incidental asociado al cáncer se basa en la extrapolación de los datos de la EP sintomática asociado al cáncer, prefiriéndose el uso de HBPM a dosis terapéuticas plenas si no hay contraindicación durante el primer mes y continuar con una dosis del 75% de la dosis plena posteriormente. El resto de recomendaciones no difiere de las propias de la EP en el paciente con cáncer. Tampoco se ha definido claramente en pacientes con cáncer y EP incidental cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante. Los estudios publicados sugieren que estos pacientes deberían recibir tratamiento de anticoagulación entre 3-6 meses, ajustándose la duración y la dosis del tratamiento a las características y factores de riesgo de cada situación, proponiéndose una duración más prolongada en aquellos casos en los que el riesgo de recurrencia es mayor siempre que no haya un riesgo de sangrado inaceptable.

### 1.6.3. Tratamiento ambulatorio de la EP

La embolia de pulmón tradicionalmente se ha tratado en el hospital. Esta preferencia se basaba en el hecho de que la EP masiva, aquella que tenía inestabilidad hemodinámica desde el inicio, tenía una mortalidad a corto plazo superior al 20%. La terapia anticoagulante administrada en el hospital permitiría diagnosticar y tratar más rápidamente las hemorragias y retrombosis de estos pacientes.

Sin embargo, en pacientes seleccionados de bajo riesgo con EP el tratamiento ambulatorio podría tener varias ventajas con respecto al tratamiento hospitalario tradicional, como la reducción de los ingresos hospitalarios, un ahorro significativo de los costes y mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud. El problema es que sólo existe un número limitado de estudios que sugieren que el EP



clínicamente estable pueda tratarse de manera segura en el domicilio y, además, la representación de enfermos con cáncer de estos estudios ha sido baja. Por ello, las guías clínicas sugieren que el tratamiento domiciliario podría ser aceptable en casos de bajo riesgo, pero en términos prácticos no se detalla con precisión en qué pacientes es seguro y factible hacerlo.

En la población general, para la identificación del grupo de pacientes de bajo riesgo que pudiera ser candidato a tratamiento ambulatorio se han desarrollado una serie de herramientas predictivas. De todos los modelos disponibles la escala PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) es la más extendida. Clasifica a los pacientes en 5 grados de riesgo de mortalidad por cualquier causa en los 30 primeros días tras un episodio de TEP<sup>106</sup>. No obstante, no es el único modelo creado para este fin, ya que también se han desarrollado la escala PESI simplificada<sup>107</sup>, la escala española<sup>108</sup> y el score pronóstico de Ginebra<sup>109</sup>.

**Tabla 7. Escala PESI.**

VARIABLE	PUNTOS
Edad	número de años
Sexo femenino	10
Cáncer (antecedente o activo)	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad respiratoria crónica	10
Frecuencia cardíaca $\geq 110$	20
Tensión arterial sistólica $< 100$ mmHg	30
Frecuencia respiratoria $\geq 30$	20
Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$	20
Estado mental alterado: desorientación, letargia, estupor o coma	60
StO <sub>2</sub> $< 90\%$	20
Clase I ( $\leq 65$ ): riesgo muy bajo (0-1,6%) - Clase II (66-85): riesgo bajo (1,7-3,5%) - Clase III (86-105): riesgo intermedio (3,2-7,1%) - Clase IV (106-125): riesgo alto (4-11,4%) - Clase V ( $\geq 125$ ): riesgo muy alto (10-24,5%)	



**Tabla 8. Escala PESI simplificada.**

VARIABLE	PUNTOS
Edad > 80 años	1
Cáncer (antecedente o activo)	1
Insuficiencia cardíaca o enfermedad respiratoria crónica	1
Frecuencia cardíaca $\geq 110$	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	1
StO2 < 90%	1
Riesgo bajo: 0 puntos. Riesgo alto: 1 punto	

**Tabla 9. Escala española.**

VARIABLE	PUNTOS
Antecedente de hemorragia reciente	4
Cáncer metastásico	4
Creatinina > 2 mg/dl	3
Cáncer sin metástasis	2
Antecedente de inmovilización médica	2
Ausencia de cirugía reciente	1
Edad > 60 años	1
Riesgo bajo: 2 o menos puntos. Riesgo alto: 3 o más puntos	



**Tabla 10. Score pronóstico de Ginebra.**

VARIABLE	PUNTOS
Cáncer	2
Insuficiencia cardíaca	1
Antecedente de TVP	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	1
PaO2 < 60mmHg	1
TVP objetivada mediante Eco-Doppler	1
Riesgo bajo: 2 o menos puntos. Riesgo alto: 3 o más puntos	

El inconveniente principal de este enfoque es que las escalas pronósticas desarrolladas para la EP aguda sintomática (PESI, GPS y PESI simplificado) no parecen útiles para clasificar las EP del paciente oncológico. Una de las razones es que todas las escalas incluyen al cáncer, y otras variables fuertemente correlacionadas con el cáncer, como, por ejemplo, la edad, como los predictores de más peso. Ello determina una sobreestimación del riesgo de la mayoría de estos pacientes, porque casi todos las EPs de pacientes oncológicos son catalogados como casos de "alto riesgo" y no se tiene en cuenta la variabilidad en la presentación de la EP dentro de este grupo de pacientes. Dicho de otro modo, en la población de pacientes con cáncer, el diseño de estas herramientas hacen que la sensibilidad sea artificialmente muy alta, cercana al 100%, pero a costa de que las escalas tengan una especificidad muy pequeña y un valor predictivo positivo (% de pacientes clasificados de alto riesgo que desarrollan evento) y un área bajo la curva ROC muy baja.

Dada la baja capacidad de discriminación entre pacientes oncológicos que ofrecen las escalas previamente citadas se desarrollaron dos nuevos modelos, el POMPE-C<sup>110</sup> y la escala derivada del registro RIETE<sup>111</sup>. Ambas escalas mejoraron de forma marginal las carencias de los modelos previos en el ámbito de la oncología, pero su contribución a la hora de modificar la toma de decisiones no es suficiente<sup>112</sup> ya que:

- No se han evaluado para los casos de EP incidental.
- No son sensibles para la detección de complicaciones como el riesgo de sangrado que es responsable del 10% de la mortalidad precoz en estos pacientes, o de la progresión neoplásica que supone un 50% de la mortalidad a 30 días post-diagnóstico de EP.



**Tabla 11. Modelo POMPE-C.**

VARIABLE	PUNTOS
Frecuencia cardíaca > 100	Todas las variables se introducen en una fórmula y se calcula el riesgo mediante un modelo matemático.
Distrés respiratorio	
Saturación de oxígeno	
Frecuencia respiratoria	
Síndrome confusional	
Paciente RCP (paciente candidato a resucitación cardiopulmonar)	
Edema unilateral en miembros inferiores	
IMC	

**Tabla 12. Modelo de RIETE.**

VARIABLE	PUNTOS
Enfermedad estadio IV	4
Inmovilización	2
Edad mayor de 80 años	1
Antecedentes de ETEV	1
Frecuencia cardíaca $\geq 110$	1
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Peso corporal < 60 kg	1
Clase 1 (< 2 puntos): bajo riesgo (0-4%). Clase 2 (2-4 puntos): riesgo intermedio. Clase 3 (5-7 puntos): riesgo alto. Clase 4 (> 7 puntos): riesgo muy alto (20-30%)	

Además de las escalas citadas en los párrafos previos existe otra alternativa a la hora de establecer el riesgo de complicaciones/mortalidad en los enfermos con cáncer y TEP. Esta alternativa es de carácter empírico y se basa en las definiciones de pacientes de alto/bajo riesgo de los ensayos clínicos que han evaluado este escenario.



capítulo  
**2**

# Hipótesis

**E**l tratamiento domiciliario de pacientes seleccionados con EP y cáncer parece una opción razonable, aunque el nivel de evidencia es bajo y no se conocen los criterios de selección de dichos pacientes.

A pesar de las ventajas potenciales del tratamiento ambulatorio de esta población (mejora en la calidad de vida y ahorro en el coste de los episodios), una proporción elevada de pacientes que podrían considerarse de bajo riesgo por su estabilidad clínica y hemodinámica, siguen tratándose en el hospital.

Junto con la escasa evidencia científica, una de las barreras que limitan el manejo ambulatorio sigue siendo la incertidumbre sobre la mejor manera de identificar los pacientes de bajo riesgo, y la indefinición de la mayoría de guías clínicas sobre cómo abordar estos episodios. Esto es particularmente cierto en el caso de los pacientes con cáncer.

Una manera de ajustar los algoritmos de tratamiento de soporte consiste en identificar perfiles de pacientes clínicamente estables que pudieran ser candidatos a tratamiento con HBPM en el domicilio.

El inconveniente principal de este enfoque en el momento actual es que las escalas pronósticas desarrolladas para la EP agudo sintomático (PESI, GPS y PESI simplificado) presentan limitaciones para clasificar las EPs del paciente oncológico. Una de las razones es que todas las escalas incluyen al cáncer, y otras variables fuertemente correlacionadas con el cáncer, como por ejemplo, la edad, como los predictores de más peso. Ello determina una sobreestimación del riesgo de la mayoría de estos pacientes, porque casi todas las EPs de pacientes oncológicos son catalogados como casos de "alto riesgo". Además, la proporción de EP incidental en la población con cáncer es alta, y esto hace aun más heterogénea la realidad del paciente con EP y cáncer.

Como resumen de los epígrafes previos, las hipótesis que justifican nuestro trabajo son las siguientes:

1. El tratamiento ambulatorio de la EP de bajo riesgo del paciente oncológico es habitual en algunos centros, sobre todo en aquellos casos diagnosticados incidentalmente.
2. La población de pacientes con EP y cáncer es heterogénea y la población de bajo riesgo, candidata a tratamiento ambulatorio, no está adecuadamente caracterizada.
3. La tasa de complicaciones a 15 días podría ser un buen indicador de EP de bajo riesgo en el paciente con cáncer.
4. Podría existir un subgrupo de pacientes con características comunes asociadas a una baja tasa de complicaciones a 15 días, en los cuales podría haberse evitado el tratamiento hospitalario de manera segura.



## 2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

Los objetivos principales de nuestro estudio son:

1. Caracterizar a los pacientes con EP y cáncer tratados en el hospital o en domicilio.
2. Evaluar la seguridad del tratamiento ambulatorio a través de la tasa de complicaciones a 15 días.

## 2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Se consideraron objetivos secundarios los siguientes:

3. Evaluar la mortalidad, la tasa de retrombosis y hemorragia mayor a 30 días en ambas cohortes de pacientes analizados.
4. Constatar la heterogeneidad de criterio en la decisión de manejo hospitalario vs ambulatorio.
5. Caracterizar a un grupo de pacientes tratados en el hospital susceptible de haber sido tratado de manera segura en domicilio.
6. Describir las razones de hospitalización de dicho grupo de pacientes.



capítulo  
**3**

# Material y Método

## 3.1. DISEÑO

**E**studio MULTICÉNTRICO observacional, ambispectivo (50% de datos prospectivos), sin intervención.

Se llevó a cabo en 14 hospitales universitarios españoles. La información clínica fue recogida y actualizada por médicos con experiencia en tratamiento de soporte en cáncer y la revisión de las imágenes se llevó a cabo por radiólogos con experiencia en este campo. Se diseñó una plataforma específica para la colección electrónica de los datos. El periodo de inclusión comenzó el 1 de Octubre de 2013 y finalizó el 31 de Octubre de 2014, tras un análisis intermedio previsto inicialmente, que tuvo lugar el 14 de septiembre de 2014. El periodo mínimo de seguimiento fue de 90 días. Los eventos hemorrágicos se clasificaron como graves de acuerdo a los criterios de International Society of Thrombosis and Haemostasis criteria. Las recurrencias tromboticas hubieron de ser confirmadas mediante pruebas de imagen objetivas.

Las causas de muerte se recogieron de acuerdo a una clasificación con respuestas múltiples: embolismo pulmonar, progresión del cáncer, sangrado o infección. El promotor del estudio fue la *Asociación de investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia*. El estudio fue aprobado por un Comité de Ética central (*Hospital Morales Meseguer, Murcia*) y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. La monitorización se realizó de manera telemática tras la revisión centralizada de los datos.

## 3.2. PACIENTES

Se evaluaron pacientes consecutivos con EP y cáncer, incluyendo eventos incidentales y sospechados. Cada paciente fue incluido una sola vez. En aquellos casos en que un paciente presentó más de un episodio, se consideró antecedente personal o recurrencia durante el seguimiento.

Se consideraron criterios de inclusión:

- Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de cáncer y embolia pulmonar, tanto incidental como sospechada.
- Los pacientes fueron elegibles si la EP es diagnosticada en el curso de un tumor avanzado o mientras reciben quimioterapia adyuvante o neoadyuvante para enfermedad localizada.

Fueron criterios de exclusión:

- Tratamiento no ajustado a guías clínicas internacionales.



- Casos cuya calidad de la tomografía computerizada (TC) no permita la valoración de la EP: aquellos con mala opacificación vascular y/o aquellos con artefactos de movimiento que supongan una limitación severa para la interpretación del estudio.
- Pacientes que hayan recibido una cirugía radical y cuya EP haya ocurrido más de cuatro meses tras finalizar la adyuvancia.

### 3.3. VARIABLES

#### 3.3.1. Variable principal

La variable principal es la aparición de complicaciones consideradas graves durante los 15 días posteriores al diagnóstico de la EP según criterios establecidos a priori. Se considera que el paciente ha tenido una complicación grave en caso de que presente alguno de los siguientes eventos, en el periodo comprendido entre el diagnóstico de la EP y los 15 días posteriores:

- Hipotensión.
- Insuficiencia respiratoria.
- Necesidad de fibrinólisis.
- Hemorragia mayor
- Fallo cardiaco derecho.
- Insuficiencia renal.
- Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Necesidad de resucitación cardiopulmonar.
- Ventilación no invasiva.
- Intubación orotraqueal.
- Muerte.
- Otra complicación.

#### 3.3.2. Variables secundarias

Otras variables secundarias que se pretenden evaluar son la mortalidad a 30 días, la presencia de retrombosis y la hemorragia mayor.

Para la variable muerte, en función de la relación con la EP, las causas de muerte se clasificarán en 3 categorías básicas: (1) muerte causada exclusivamente por EP, (2) muerte mixta relacionada con EP, y (3) muerte no relacionada con EP. Se considera que una muerte ha sido causada exclusivamente por la EP si se constata un nexo de causalidad claro entre la EP y la muerte, a través de una concatenación lógica de acontecimientos relacionados con la fisiopatología de la trombosis, sin intervención



clara de otras complicaciones intercurrentes que influyan de manera decisiva en el curso de la enfermedad. La muerte mixta relacionada con la EP se define como la existencia de una relación temporal entre la EP y el resultado muerte, que no llega a cumplir los criterios de causalidad previamente enunciados. Se considera que una muerte no tiene relación con la EP si no existe una relación temporal ni una concatenación lógica de acontecimientos entre la EP y la muerte, debido a la existencia de soluciones de continuidad en el curso clínico de los episodios, o de la irrupción de complicaciones no trombóticas que influyan de manera decisiva en el desenlace de los acontecimientos.

La retrombosis se define como un segundo evento trombótico que ocurre tras un tratamiento eficaz de una embolia de pulmón, una progresión clínicamente relevante de una EP previo durante una terapia anticoagulante correcta.

La hemorragia mayor se definen como (1) aquellos asociados con muerte, en una localización crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal o pericárdico), (2) los asociados a una caída de hemoglobina de al menos 2 gr/dL, o (3) los sangrados que requieren una transfusión de dos unidades de concentrado de hematíes.

También se evaluaron las razones de ingreso en los pacientes que recibieron tratamiento hospitalario. Se incluyeron las siguientes variables:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Fallo respiratorio.
- Necesidad de oxigenoterapia.
- Otros motivos médicos.
- Hemorragia
- Riesgo de hemorragia.
- Trombopenia menor de 50.000 plaquetas.
- Evaluación inicial patología oncológica de base.
- Imposibilidad para monitorizar el caso.
- Presencia de síntomas.
- Dudas sobre la seguridad del alta.
- Falta de apoyo social.

### 3.4. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS

#### 3.4.1. Definición, diagnóstico y clasificación

Todos los casos de EP debieron ser confirmados mediante estudios radiológicos objetivos. La recolección de la información se realizó a partir de los estudios originales.



Las embolias incidentales son aquellas que han sido detectadas mediante TC programada con el objetivo de evaluar la respuesta tumoral o el estadio, como parte de la práctica clínica rutinaria. En general, la EP incidental tendrá que haber sido comunicado en un plazo razonable al médico responsable del paciente, que de acuerdo con la organización de cada centro, debe haber contactado con el paciente para realizar una evaluación clínica y decidir el tratamiento.

En los pacientes con sospecha de EP se exigió haber realizado una exploración radiológica dirigida a su confirmación mediante angio-TC de arterias pulmonares o gammagrafía de ventilación/perfusión de alta probabilidad. En el caso del TC torácico, el mínimo de calidad técnica para que pueda ser valorable la presencia de EP se evaluó subjetivamente en función de la calidad de la opacificación vascular, clasificándola en mala, aceptable y buena, y en función de la presencia y severidad de artefactos de movimiento, clasificando la limitación que puedan causar en nula, leve, moderada o severa.

Un émbolo pulmonar se define como un defecto de repleción intraluminal de contraste de al menos 2.5 mm, visualizado al menos en dos cortes consecutivos. Se consideró que existía un trombo no oclusivo (parcial) si existía contraste en la luz del vaso adyacente al defecto de repleción, y un trombo oclusivo (total) si existía un relleno completo endoluminal por material trombótico sin presencia de contraste en los vasos distales. En el caso de las EP subsegmentarios aislados se requirió que el caso fuese corroborado por dos radiólogos con experiencia suficiente en este tipo de patología. En caso de discrepancia entre los dos evaluadores, se solicitó el criterio de un tercer radiólogo experto para confirmar el diagnóstico de EP.

La carga trombótica fue categorizada en función de varios rasgos radiológicos: número de arterias afectadas, tamaño de éstas (arteria principal y lobar, que se consideran centrales, y arterias segmentarias y subsegmentarias, que se consideran periféricas), lateralidad (unilateral vs. bilateral).

También se recogieron otras variables relacionadas:

1. Las características que definen a los ventrículos cardíacos y su interdependencia: diámetros del eje menor del VD y del VI, medidos en un plano axial y en el tercio basal ventricular, ratio VD/VI97 (figura 1) y la desviación del septo interventricular hacia el VI.
2. Si existe o no infarto pulmonar asociado, definido como consolidación pulmonar periférica, normalmente hipodensa, de forma triangular y en un territorio distal a un vaso trombosado (a veces puede tener imágenes radiolucetas en su interior).
3. La presencia de circulación colateral desde arterias bronquiales, definida como la hipertrofia de arterias bronquiales (diámetro > 2 mm a nivel de los hilos pulmonales) o de otras arterias sistémicas en la vecindad de la afectación por la EP.

### 3.4.2. Evaluación del paciente

La evaluación y el tratamiento de los pacientes se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de guías clínicas internacionales. En cada paciente se realizaron las exploraciones que se consideraron oportunas de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente y los protocolos de cada centro. Era aconsejado que antes de iniciar la terapia anticoagulante se dispusiera al menos de un hemograma, bioquímica



básica y estudio de coagulación recientes. Además, para poder categorizar los casos se solicitó la evaluación de los signos vitales al inicio (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria) y el registro de los síntomas más importantes.

Se facilitó a los médicos participantes un cuaderno estandarizado de recolección de datos, y el acceso a una plataforma web centralizada. Ésta incluía información sobre síntomas, datos epidemiológicos y demográficos, factores de riesgo vascular, tipo de tumor, estadio TNM, tratamientos antitumorales y de soporte previos (quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia, cirugía en los dos meses previos, terapias frente a dianas moleculares y uso de agentes estimulantes de eritropoyesis), comorbilidad crónica y situación funcional del enfermo. En ningún caso se recogieron datos de carácter personal o que permitieran conocer la identidad del paciente (nombre, iniciales, documento de identidad, número de historia clínica, etc).

### 3.4.3. Terapia anticoagulante

La estrategia de tratamiento y la opción de terapia anticoagulante escogida debieron estar de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas internacionales. El tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) se estimó la opción preferida en pacientes que estén recibiendo quimioterapia y el tiempo mínimo de tratamiento fue de al menos 3-6 meses.

### 3.4.4. Criterio para la hospitalización de un caso de EP

Al tratarse de un estudio observacional, sin intervención, no se estableció una estrategia de tratamiento preferente. Sin embargo, de acuerdo con la práctica habitual y el consenso de la literatura, se considera que las causas habituales de ingreso de un paciente con embolia de pulmón incluyen: la presencia de inestabilidad clínica o hemodinámica, la hipotensión, la insuficiencia respiratoria aguda y otras complicaciones graves.

En función del lugar de tratamiento se definieron 3 perfiles básicos:

1. El tratamiento ambulatorio se definió como el alta en las 12 horas siguientes al diagnóstico.
2. El alta hospitalaria precoz se consideró la que ocurre antes de las 72 horas.
3. Se consideró que el resto de pacientes recibieron tratamiento hospitalario exclusivo.

Siempre que se considerase factible, se aconsejaba, en caso de optar por realizar un tratamiento ambulatorio, que el enfermo recibiera al menos la primera dosis de heparina en el hospital, y fuera instruido sobre la manera de inyectarse el fármaco posteriormente en el domicilio. Así mismo se aconsejó un seguimiento clínico posterior en consulta al menos con una periodicidad mensual.

### 3.4.5. Periodo de observación

Se consideró periodo de seguimiento mínimo de 3 meses, a contar desde el diagnóstico de la EP. Los autores pudieron llevar a cabo actualizaciones más allá



de este periodo, pero no se han considerado estos datos para nuestro estudio. En casos prospectivos, se solicitó de manera electrónica la actualización de la situación clínica del paciente con los siguientes puntos de corte: 15 días, 1 mes y 3 meses. Se siguió el mismo criterio en los casos retrospectivos con antigüedad inferior a 3 meses. En casos retrospectivos con antigüedad superior existía la posibilidad de introducir la situación clínica en el momento de la recogida. También se ofrecía la posibilidad de actualizar estos casos periódicamente, de manera opcional.

### 3.5. CONSIDERACIONES GENERALES

#### 3.5.1. Proceso y almacenamiento de datos

Todos los datos recibidos por medio del uso del CRD se almacenaron en un servidor central, y se sometieron a los procedimientos de trabajo oportunos para cumplir con la ley de protección de datos, Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre. Por consiguiente, garantizan la confidencialidad, seguridad y autenticidad de los mismos. Dicha norma marca las reglas para el uso de los datos electrónicos y define los requerimientos de todos los sistemas para la recogida, almacenamiento, mantenimiento y seguridad de los mismos.

El cuaderno de recogida de datos no incluyó en ningún caso información confidencial de los pacientes, incluyendo el número de historia clínica, el nombre, o cualquier otro parámetro que permita su identificación personal de cualquier forma. A cada investigador se hizo entrega de un código de usuario y una contraseña compuesta de entre 4 y 6 dígitos. Estos códigos fueron considerados confidenciales e intransferibles y estuvieron sometidos a las mismas normas de confidencialidad que el resto de los documentos, incluido el propio protocolo. Se consideró responsabilidad de los investigadores mantener en secreto sus contraseñas y no revelarlas a terceras partes. Se llevaron a cabo comprobaciones tanto manuales como computarizadas de la totalidad de los datos grabados durante el estudio.

Una vez depurada la matriz de datos se declaró el estado de "fichero depurado" y se transfirió a la unidad de bioestadística, donde se procedió al análisis de datos. Los investigadores colaboradores del estudio dispusieron de códigos de acceso exclusivamente para la lectura de los cuadernos electrónicos de recogida de datos. En ningún momento se pudo modificar la información registrada por el investigador.

Las correcciones, en los cuadernos de recogida de datos, se efectuaron, cuando fue necesario, por los propios investigadores. Los datos finalmente registrados en la base de datos central fueron analizados por el promotor del estudio.

#### 3.5.2. Procedimiento de comunicación de reacciones adversas

Se recordó a los investigadores su obligación de notificar las reacciones adversas al Centro de farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma, a través del sistema de tarjeta amarilla.



### 3.5.3. Aspectos éticos

#### 3.5.3.1. Consentimiento informado

Se consideró necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito para la inclusión de los pacientes en el estudio. Este procedimiento se llevó a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (*Council for the International Organizations of Medical Sciences –CIOMS–*, Ginebra, 1991), así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas los participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

#### 3.5.3.2. Evaluación del riesgo-beneficio

Puesto que se trata de un estudio observacional no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el enfoque y manejo al que se sometería siguiendo la práctica clínica habitual.

#### 3.5.3.3. Hoja de información y formulario de consentimiento

A cada paciente que participó en el estudio, se le entregó un documento escrito denominado "Hoja de información al paciente", con la información relevante y necesaria (anexo 4). El investigador responsable del estudio informó al paciente, contestó a sus dudas y preguntas, y de acuerdo con la normativa vigente, obtuvo el consentimiento informado por escrito (Anexo 5).

El paciente participante tuvo la oportunidad de revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive en responsabilidad ni perjuicio alguno.

#### 3.5.3.4. Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tienen acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes. Los datos del investigador y del estudio han sido introducidos y tratados en un fichero situado en el Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer, que se trata conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

#### 3.5.3.5. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

Consideramos que no existe interferencia en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento, ni el seguimiento, ya que el estudio se limita



a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro.

### 3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de las variables definidas en el apartado 3.3 se ha calculado la frecuencia absoluta (N) y la frecuencia relativa (%). En el caso de las variables cuantitativas se ha obtenido la media y la desviación estándar.

El análisis inferencial se utiliza para sacar conclusiones una vez planteadas hipótesis estadísticas sobre las variables a estudiar. Para este tipo de análisis se ha tenido en cuenta un nivel de confianza del 95%, por lo que el p-valor experimental se ha comparado con un nivel de significación del 5%.

Para el análisis de las variables cualitativas, se ha calculado el test Chi-cuadrado para ver si existe algún tipo de relación (dependencia) entre los grupos de pacientes, a través de las tablas cruzadas. En las tablas 2x2 se aplica la "corrección por continuidad", obteniendo el estadístico exacto de Fisher.

Se realizó un análisis de conglomerados en dos fases para clasificar en grupos, basados en criterios cualitativos y cuantitativos, que pudieran caracterizar poblaciones homogéneas. Se consideró que el valor de la calidad de los grupos obtenidos era bueno si la medida de silueta de la cohesión y separación es mayor a 0.5.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.



capítulo  
**4**

# Resultados

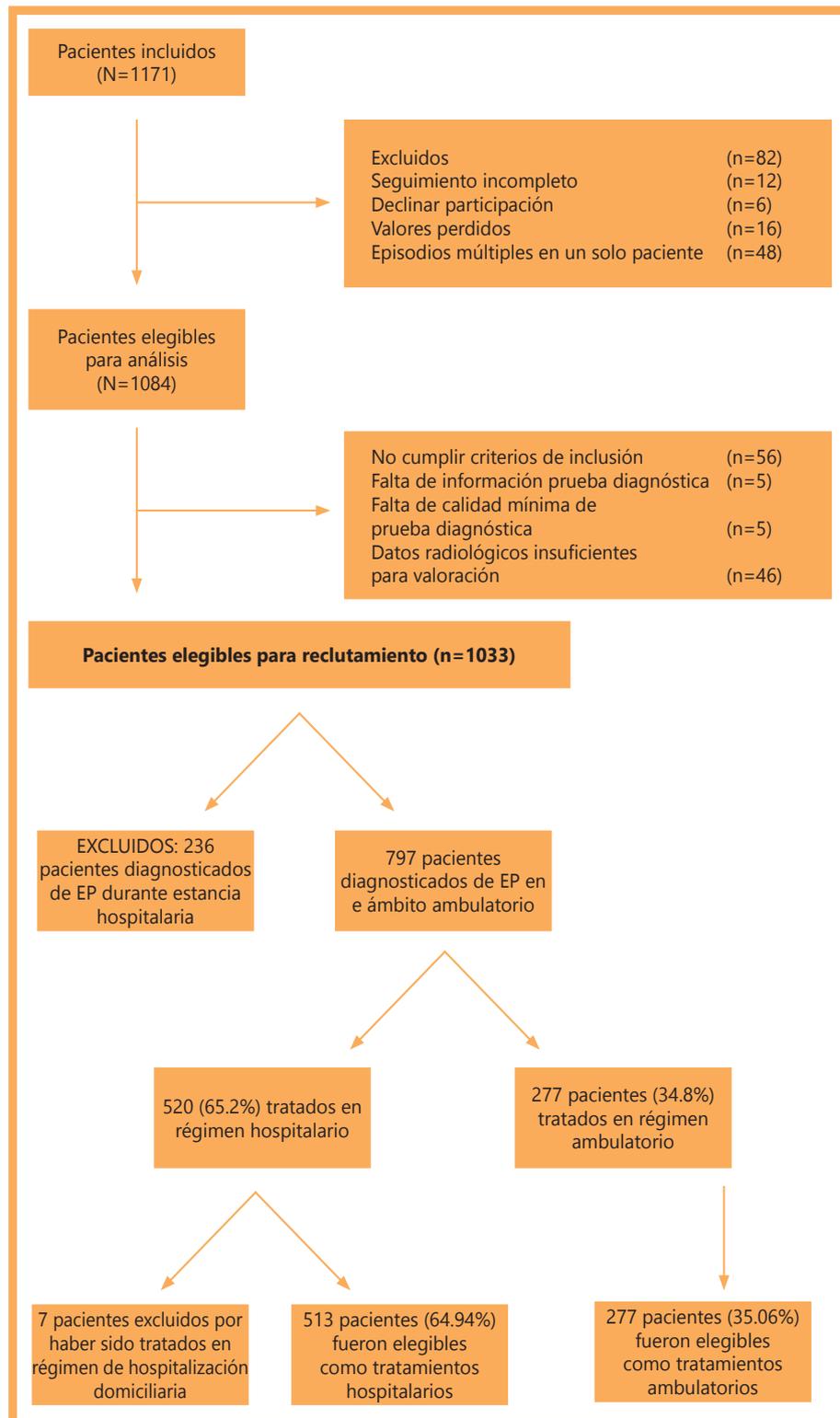
## 4.1. RESULTADOS RELACIONADOS CON EL OBJETIVO 1: CARACTERIZAR A LOS PACIENTES CON EP Y CÁNCER TRATADOS EN EL HOSPITAL Y EN DOMICILIO

### 4.1.1a. Descripción del flujo de los pacientes

Incluimos un total de 1171 pacientes con EP y cáncer. De ellos, 82 fueron excluidos por no disponer de un seguimiento completo (n=12), rehusar a participar (n=6), no disponer de las mínimas variables exigidas para el análisis (n=16) y por tratarse de múltiples episodios de EP en un mismo paciente (n=48). Fueron por tanto elegibles para el análisis 1084 pacientes, de los que 56 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. En 5 de los pacientes no dispusimos de información en relación a la prueba radiológica que objetivó el diagnóstico y por tanto fueron también excluidos. En 5 casos la calidad de la prueba radiológica no cumplió el mínimo requerido y en 46 casos los datos radiológicos no fueron suficientes para la valoración. Finalmente, 1033 pacientes consecutivos con EP y cáncer fueron considerados aptos para el reclutamiento. De ellos, 236 desarrollaron el episodio en el curso de una estancia hospitalaria. Estos pacientes fueron excluidos para su análisis. De este modo, fueron finalmente considerados aptos para análisis 797 individuos en los que el diagnóstico de EP fue realizado sin estar hospitalizados previamente. A partir de este diagnóstico, 277 (34.8%) se trataron de modo ambulatorio, en tanto que 520 (65.2%) recibieron tratamiento en régimen de hospitalización. Finalmente, excluimos a los pacientes tratados en régimen de Hospitalización domiciliaria, quedando la muestra hospitalaria en 513 pacientes (64.94%) y la muestra ambulatoria en 277 pacientes (35.06%). La figura 1 representa de forma gráfica el diagrama de flujo de los pacientes.



**Figura 2. Evolución del riesgo de trombosis a través de las distintas etapas de la enfermedad oncológica.**



#### 4.1.1b. Análisis comparativo de las características basales de las poblaciones retrospectiva y prospectiva

La edad media de la muestra fue de 64.88 años  $\pm$  11.88 y la distribución por sexos de 429 (54.3%) varones y 361 (45.7%) mujeres. Del total de casos, 398 (50.4%) habían sido recogidos de manera retrospectiva y 392 (49.6%) fueron casos prospectivos. Como mostramos en la Tabla 1, ambos grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas en localización tumoral con una mayor proporción de pacientes con cáncer de pulmón en el grupo retrospectivo y mayor proporción de diagnósticos de cáncer colorrectal en la cohorte prospectiva. También se comprobó una proporción significativamente mayor de pacientes con EPOC y enfermedad oncológica avanzada en el grupo prospectivo. Del mismo modo, en los dos últimos años del reclutamiento (2013-2014) existió una proporción significativamente mayor de recogidas prospectivas respecto a los años iniciales (2009-2012).

**Tabla 13. Características de los pacientes según recogida retrospectiva o prospectiva de los datos.**

Características		Todos n=797	Retrospectivos n=400	Prospectivos n=397	p-valor
Fecha diagnóstico de EP	2004-2008	137 (17.4%)	46 (11.6%)	91 (23.3%)	<0.001*
	2009-2010	112 (14.2%)	75 (18.8%)	37 (9.5%)	
	2011-2012	218 (27.6%)	176 (44.2%)	42 (10.7%)	
	2013-2014	322 (40.8%)	101 (25.4%)	221 (56.5%)	
Edad en años (Media, DS)		64.88 $\pm$ 11.88	65.50 $\pm$ 11.50	64.26 $\pm$ 12.25	0.259
Proporción de varones		429 (54.3%)	208 (52.3%)	221 (56.4%)	0.138
EPOC		101 (12.8%)	39 (9.8%)	62 (15.8%)	0.007*
Enfermedad cardiovascular crónica		41 (5.2%)	19 (4.8%)	22 (5.6%)	0.356
Cirugía del tumor primario		374 (47.3%)	198 (49.7%)	176 (44.9%)	0.098
ECOG	0-1	456 (57.7%)	234 (58.8%)	222 (56.6%)	0.130
	2	206 (26.1%)	100 (25.1%)	106 (27.0%)	
	3	123 (15.6%)	59 (14.8%)	64 (16.3%)	
	4	5 (0.6%)	5 (1.3%)	0	
Localización tumoral	Mama	97 (12.3%)	54 (13.6%)	43 (11.0%)	0.001*
	Pulmón	208 (26.3%)	84 (21.1%)	124 (31.6%)	
	Colorrectal	153 (19.4%)	88 (22.1%)	65 (16.6%)	
	Genitourinario	61 (7.7%)	26 (6.5%)	35 (8.9%)	
	Ginecológico	67 (8.5%)	30 (7.5%)	37 (9.4%)	
Otro	204 (26%)	116 (29.2%)	88 (22.5%)		
Estadio tumoral al diagnóstico de EP	I	25 (3.2%)	23 (5.8%)	2 (0.5%)	<0.001*
	II	49 (6.2%)	37 (9.3%)	12 (3.1%)	
	III	134 (17.0%)	66 (16.6%)	68 (17.3%)	
	IV	582 (73.7%)	272 (68.3%)	310 (79.1%)	



Características	Todos n=797	Retrospectivos n=400	Prospectivos n=397	p-valor
<b>Enfermedad estable vs Enfermedad en progression</b>	395 (62.7%) 295 (37.3%)	259 (65.1%) 139 (34.9%)	236 (60.2%) 156 (39.8%)	0.090
<b>Cirugía mes previo</b>	48 (6.1%)	22 (5.5%)	26 (6.6%)	0.308
<b>Quimioterapia</b>	452 (57.2%)	222 (55.8%)	230 (58.7%)	0.227
<b>Terapia dirigida</b>	117 (14.8%)	58 (14.6%)	59 (15.1%)	0.464
<b>Hormonoterapia</b>	66 (8.4%)	30 (7.5%)	36 (9.2%)	0.240
*Estadístico significativo al 95%				

#### 4.1.2. Pacientes y características de la EP

##### 4.2.1a. Análisis comparativo de las características basales de las poblaciones según su lugar de tratamiento

Analizando nuestra población según su lugar de tratamiento, encontramos que un total de 277 (35.1%) pacientes recibieron tratamiento ambulatorio, mientras que 513 (64.9%) fueron tratados en el hospital. Ambos grupos mostraron características semejantes en edad, distribución por sexos y comorbilidad. También fueron homogéneos en localizaciones y estadios tumorales.

El grupo que recibió tratamiento hospitalario acogió una proporción significativamente mayor de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (14.4% vs 9.7%) y de pacientes con estado funcional ECOG 2-4 (47% vs 33.6%). También se observó en este subgrupo una proporción significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) de pacientes con ETV concurrente, con un 30.9% de pacientes en el grupo hospitalizado vs 16.3% en el grupo ambulatorio. El grupo tratado en domicilio estuvo formado por una mayor proporción de pacientes en tratamiento activo: quimioterapia en (62.8% vs 54.2%  $p = 0.012$ ) y terapia biológica (20.9% vs 11.5%  $p < 0.001$ ).



**Tabla 14. Características basales de los pacientes estratificadas por lugar de tratamiento.**

		Total n=790	Hospitalizados n=513 (64.9%)	Ambulatorios n=277 (35.1%)	p-valor
<b>Edad</b>		64.88±11.84	64.94±12.14	64.78±11.41	0.459
<b>Sexo</b>	<b>Hombre</b>	429 (54.3%)	275 (53.6%)	154 (55.6%)	0.323
	<b>Mujer</b>	361 (45.7%)	238 (46.4%)	123 (44.4%)	
<b>Estadio ECOG</b>	<b>0-1</b>	456 (57.7%)	272 (53.0%)	184 (66.4%)	<0.001*
	<b>2-3-4</b>	206 (26.1%)	241 (47.0%)	93 (33.6%)	
<b>Localización</b>	<b>Pulmón</b>	208 (26.3%)	136 (26.5%)	72 (26.0%)	0.133
	<b>Colorrectal</b>	153 (19.4%)	90 (17.5%)	63 (22.7%)	
	<b>Mama</b>	97 (12.3%)	63 (12.3%)	34 (12.3%)	
	<b>Urológicos</b>	61 (7.7%)	42 (8.2%)	19 (6.9%)	
	<b>Ginecológicos</b>	67 (8.5%)	45 (8.8%)	22 (7.9%)	
	<b>Digestivo alto</b>	101 (12.8%)	68 (13.3%)	33 (11.9%)	
	<b>SNC</b>	15 (1.9%)	14 (2.7%)	1 (0.4%)	
	<b>Melanoma</b>	18 (2.3%)	8 (1.6%)	10 (3.6%)	
	<b>Sarcoma</b>	19 (2.4%)	15 (2.9%)	4 (1.4%)	
<b>Otros</b>	51 (6.5%)	32 (6.2%)	19 (6.9%)		
<b>TNM</b>	<b>I</b>	25 (3.2%)	17 (3.3%)	8 (2.9%)	0.190
	<b>II</b>	49 (6.2%)	37 (7.2%)	12 (4.3%)	
	<b>III</b>	134 (17.0%)	93 (18.1%)	41 (14.8%)	
	<b>IV</b>	582 (73.7%)	366 (71.3%)	216 (78.0%)	
<b>Situación enfermedad</b>	<b>Estable o en respuesta</b>	495 (62.7%)	317 (61.8%)	178 (64.3%)	0.272
	<b>Progresión de enfermedad</b>	295 (37.3%)	196 (38.2%)	99 (35.7%)	
<b>Tratamiento al diagnóstico</b>	<b>Terapia Biológica</b>	117 (14.8%)	59 (11.5%)	58 (20.9%)	<0.001*
	<b>Quimioterapia</b>	452 (57.2%)	278 (54.2%)	174 (62.8%)	0.012*
	<b>Cirugía</b>	48 (6.1%)	36 (7.0%)	12 (4.3%)	0.086
	<b>Hormonoterapia</b>	66 (8.4%)	41 (8.0%)	25 (9.0%)	0.354
<b>EPOC</b>		101 (12.8%)	74 (14.4%)	27 (9.7%)	0.037
<b>Enfermedad cardiovascular</b>		41 (5.2%)	27 (5.3%)	14 (5.1%)	0.523
<b>ETV previa</b>		99 (12.5%)	64 (12.5%)	35 (12.6%)	0.516
<b>ETV concurrente</b>		203 (25.8%)	158 (30.9%)	45 (16.3%)	<0.001*

\*Estadístico significativo al 95%



#### 4.1.2b. Características clínicas y hemodinámicas de la población comparadas según su lugar de tratamiento

Analizamos a continuación las características clínicas y hemodinámicas de los pacientes pertenecientes a la población completa de estudio. De manera global, el 50.1% de los pacientes presentaron síntomas al diagnóstico. De dichos síntomas, el 46.1% estuvieron en relación al episodio de EP, el 14.2% se consideraron en relación con la patología oncológica de base, el 0.9% con el tratamiento de la misma y el 2.8% se relacionó con otra comorbilidad padecida por el paciente. El síntoma más frecuente referido por los pacientes en el momento de su evaluación fue la disnea (45.4%). El dolor torácico fue el siguiente síntoma en frecuencia (18.4%), seguido del síncope (4.9%) y la hemoptisis (3.2%).

La situación hemodinámica de la población global se caracterizó por ser en su mayoría estable, con 87.2% de pacientes con saturación mayor a 90%, 70.1% con frecuencia menor de 100 spm, 63.9% con frecuencia respiratoria menor a 20 rpm. La tensión arterial sistólica fue menor de 100 mm Hg en el 70.1% de casos.

**Tabla 15. Características clínicas y hemodinámicas de los pacientes estratificadas por lugar de tratamiento.**

	Total n=790	Hospitalizados n=513 (64.9%)	Ambulatorios n=277 (35.1%)	p-valor	
<b>Presencia síntomas</b>	396 (50.1%)	357 (69.6%)	39 (14.1%)	<0.001*	
<b>Síntomas por TEP</b>	364 (46.1%)	328 (63.9%)	36 (13.0%)	<0.001*	
<b>Síntomas por tumor</b>	112 (14.2%)	102 (19.9%)	10 (3.6%)	<0.001*	
<b>Síntomas por comorbilidades</b>	22 (2.8%)	21 (4.1%)	1 (0.4%)	0.001*	
<b>Síntomas por Qt</b>	7 (0.9%)	6 (1.2%)	0 (0.4%)	0.232	
<b>Otros síntomas</b>	18 (2.3%)	17 (3.3%)	1 (0.4%)	0.004*	
<b>Dolor torácico</b>	145 (18.4%)	138 (26.9%)	7 (2.5%)	<0.001*	
<b>Hemoptisis</b>	25 (3.2%)	22 (4.3%)	3 (1.1%)	0.009*	
<b>Disnea</b>	<b>No</b>	424 (54.6%)	190 (37.3%)	234 (88.0%)	<0.001*
	<b>Sí</b>	352 (45.4%)	320 (62.7%)	32 (12.0%)	
<b>Síncope</b>	39 (4.9%)	36 (7.0%)	3 (1.1%)	<0.001*	
<b>Saturación</b>	<b>≥90</b>	689 (87.2%)	420 (81.9%)	269 (97.1%)	<0.001*
	<b>&lt;90</b>	101 (12.8%)	93 (18.1%)	8 (2.9%)	
<b>FC</b>	<b>&lt;100</b>	544 (70.1%)	299 (58.7%)	245 (91.8%)	<0.001*
	<b>101-110</b>	113 (14.6%)	97 (19.1%)	16 (6.0%)	
	<b>111-120</b>	56 (7.2%)	50 (9.8%)	6 (2.2%)	
	<b>&gt;120</b>	63 (8.1%)	63 (12.4%)	0 (0.0%)	
<b>FR</b>	<b>≤20</b>	482 (63.9%)	266 (54.1%)	216 (82.4%)	<0.001*
	<b>21-25</b>	144 (19.1%)	102 (20.7%)	42 (16.0%)	
	<b>26-30</b>	71 (9.4%)	68 (13.8%)	3 (1.1%)	
	<b>&gt;30</b>	57 (7.6%)	56 (11.4%)	1 (0.4%)	
<b>Temperatura &lt;36°</b>	14 (1.8%)	13 (2.5%)	1 (0.4%)	0.019*	
<b>Tensión arterial sistólica</b>	<b>≥100</b>	232 (29.9%)	210 (41.3%)	22 (8.2%)	<0.001*
	<b>&lt;100</b>	544 (70.1%)	299 (58.7%)	245 (91.8%)	

\*Estadístico significativo al 95%



El grupo tratado en régimen ambulatorio se caracterizó por una menor proporción de pacientes sintomáticos al diagnóstico respecto al grupo que precisó hospitalización (14.1% vs 69.6%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) y fue extensible a todas las manifestaciones semiológicas salvo a los síntomas derivados de la quimioterapia. De los síntomas referidos por los pacientes no hospitalizados, un 13.0% fueron atribuibles al episodio de EP, en tanto que 3.6% lo fue a la enfermedad oncológica. De nuevo el síntoma más frecuente en esta subpoblación fue la disnea, que se presentó en 12.0% frente al 62.7% del grupo hospitalizado. Tan solo un 1.1% de los pacientes tratados en domicilio presentó síncope como síntoma al diagnóstico, en comparación con un 7.0% del grupo tratado en el hospital.

La situación hemodinámica de los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio fue distinta a la de los pacientes hospitalizados de manera significativa ( $p < 0.001$ ) para todas sus variables. Los pacientes hospitalizados mostraron una saturación de oxígeno menor de 90% en un 18.1% de los casos, en tanto que 2.9% lo hizo en el grupo que recibió tratamiento ambulatorio. En el grupo de tratamiento ambulatorio, el 91.8% de los pacientes mostraron frecuencia cardiaca por debajo de 100 spm, 82.4% frecuencia respiratoria menor de 20 rpm y, de nuevo, un 91.8% mostró tensiones sistólicas menores de 100 mm Hg. En el grupo hospitalizado, 19.1% de pacientes tuvieron una frecuencia cardiaca entre 101 y 110 spm, 9.8% entre 111-120 spm y 12.4% mostró una frecuencia mayor a 120 spm. La frecuencia respiratoria en el grupo hospitalizado fue menor a 20 rpm en el 54.1% de casos, de 21 a 25 en 20.7% y de 25.2% mayor a 26 rpm. La tensión sistólica en este grupo fue menor de 100 mm Hg en 58.7%.

#### 4.1.2c. Características radiológicas de la población comparadas según su lugar de tratamiento

Las características radiológicas globales mostraron un 56.7% de diagnósticos incidentales, un 55.2% de diagnósticos bilaterales y un 80.8% de diagnósticos múltiples. Los eventos centrales fueron del 24.5%.

La proporción de diagnósticos incidentales fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en el grupo tratado en domicilio (91.3% vs 38%). Este grupo también acogió un mayor número de eventos unilaterales, 56.4% vs 38.6%, de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Los eventos bilaterales fueron menos frecuentes que en el grupo hospitalizado (43.6% vs 61.4%  $p < 0.001$ ). Los episodios centrales, sin embargo, fueron más frecuentes en el grupo ambulatorio (34.2% vs 18.4%,  $p < 0.001$ ). También se encontraron diferencias en el método diagnóstico llevado a cabo en cada grupo. El TC convencional fue el medio utilizado en el 91.3% de los pacientes que se trataron en el medio ambulatorio. El TC helicoidal fue el medio más frecuente, 52.6% en el grupo que precisó tratamiento hospitalario. El infarto pulmonar fue más frecuente en el grupo que recibió tratamiento hospitalario (17.2% vs 10.1%,  $p = 0.004$ ).



**Tabla 16. Características radiológicas de los pacientes estratificadas por lugar de tratamiento.**

	Total n=790	Hospitalizados n=513 (64.9%)	Ambulatorios n=277 (35.1%)	p-valor	
<b>Incidental</b>	448 (56.7%)	195 (38.0%)	253 (91.3%)	<0.001*	
	<b>Unilateral</b>	352 (44.8%)	197 (38.6%)	155 (56.4%)	<0.001*
	<b>Bilateral</b>	433 (55.2%)	313 (61.4%)	120 (43.6%)	
	<b>Único</b>	152 (19.2%)	82 (16.0%)	70 (25.3%)	0.001*
	<b>Múltiple</b>	638 (80.8%)	431 (84.0%)	207 (74.7%)	
<b>Central</b>	97 (24.5%)	45 (18.4%)	52 (34.2%)	<0.001*	
<b>Aislado</b>	56 (7.1%)	34 (6.6%)	22 (7.9%)	0.291	
<b>Método diagnóstico</b>	<b>TC convencional programado</b>	449 (56.8%)	196 (38.2%)	253 (91.3%)	<0.001*
	<b>Angio-TC</b>	290 (36.7%)	270 (52.6%)	20 (7.2%)	
	<b>Gammagrafía</b>	20 (2.5%)	17 (3.3%)	3 (1.1%)	
	<b>TC Convencional no programado</b>	16 (2.0%)	15 (2.9%)	1 (0.4%)	
	<b>Angio-TC para confirmar</b>	15 (1.9%)	15 (2.9%)	0 (0.0%)	
<b>Infarto pulmonar</b>	116 (14.7%)	88 (17.2%)	28 (10.1%)	0.004*	

\*Estadístico significativo al 95%

## 4.2. COMPLICACIONES A 15 DÍAS DE LA POBLACIÓN COMPARADA SEGÚN SU LUGAR DE TRATAMIENTO

Resultados relacionados con el objetivo 2: Evaluar la seguridad del tratamiento ambulatorio a través de la tasa de complicaciones a 15 días.

La tasa de complicaciones en los primeros 15 días fue del 14.8% en el global de nuestra muestra. El grupo tratado en régimen hospitalario tuvo una tasa de complicaciones a 15 días del 20.9% en tanto que en el grupo ambulatorio fue del 3.6% ( $p < 0.001$ ). Por tanto, el 96.4% de los pacientes tratados en domicilio, lo fue con éxito.

De las complicaciones que tuvieron lugar en la población ambulatoria, la más frecuente, con 1.8% fue el sangrado mayor. Precisarón reingreso 1.4% (4 pacientes) y fallecieron el 1.1% (3 pacientes).

En el grupo hospitalizado fueron las complicaciones más frecuentes la insuficiencia respiratoria (11.7%) y la hipotensión (7%). Requirieron ingreso en UCI el 2.9% y fallecieron el 8.8%.



**Tabla 17. Comparación de las complicaciones en los primeros 15 días según lugar de tratamiento.**

	Total n=790	Hospitalizados n=513 (64.9%)	Ambulatorios n=277 (35.1%)	p-valor
<b>Complicación a 15 días</b>	117 (14.8%)	107 (20.9%)	10 (3.6%)	<0.001*
<b>Hipotensión</b>	36 (4.6%)	36 (7.0%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	60 (7.6%)	60 (11.7%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Fibrinólisis</b>	5 (0.6%)	5 (1.0%)	0 (0.0%)	0.115
<b>Sangrado relevante</b>	19 (2.4%)	14 (2.7%)	5 (1.8%)	0.292
<b>Fallo derecho</b>	17 (2.2%)	17 (3.3%)	0 (0.0%)	0.001*
<b>Insuficiencia renal</b>	13 (1.6%)	13 (2.5%)	0 (0.0%)	0.003*
<b>Ingreso en uci</b>	15 (1.9%)	15 (2.9%)	0 (0.0%)	0.001*
<b>Necesidad de RCP</b>	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0.421
<b>Ventilación no invasiva</b>	5 (0.6%)	5 (1.0%)	0 (0.0%)	0.115
<b>Intubación orotraqueal</b>	3 (0.4%)	3 (0.6%)	0 (0.0%)	0.273
<b>Muerte</b>	48 (6.1%)	45 (8.8%)	3 (1.1%)	<0.001*
<b>Otra complicación</b>	28 (3.5%)	25 (4.9%)	3 (1.1%)	0.003*
<b>Reingreso (si tto ambulatorio)</b>	8 (1.0%)	4 (0.8%)	4 (1.4%)	0.294
Estadístico significativo al 95%				

### 4.3. MORTALIDAD, RETROMBOSIS Y HEMORRAGIA MAYOR A 30 DÍAS

Resultados relacionados con el objetivo 3: Evaluar la mortalidad, la tasa de retrombosis y hemorragia mayor a 30 días en ambas cohortes de pacientes analizados.

También las diferencias en mortalidad, retrombosis y hemorragia mayor a 30 días, entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas. No se registraron muertes a 30 días ocasionadas por EP en el grupo ambulatorio. En el grupo hospitalizado se contaron 17 muertes (3.3%) debidas a EP en este periodo. Las muertes debidas al propio cáncer fueron del 8.2% en el grupo que recibió tratamiento hospitalario vs 2.9% (p=0.002) en el grupo ambulatorio. Las muertes mixtas fueron un 9.2% en el primer grupo vs un 2.2% en el segundo (p<0.001). La proporción de hemorragias mayores fue significativamente menor (2.2% vs 4.9% p=0.042) en el grupo ambulatorio. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos a nivel retrombosis a 30 días.



**Tabla 18. Comparación de las muertes, retrombosis y sangrado mayor a 30 días.**

		Total n=790	Hospitalizados n=513 (64.9%)	Ambulatorios n=277 (35.1%)	p-valor
<b>Muerte a 30 días</b>	<b>por EP</b>	17 (2.2%)	17 (3.3%)	0	0.001*
	<b>de causa mixta</b>	53 (6.7%)	47 (9.2%)	6 (2.2%)	<0.001*
	<b>por cáncer</b>	50 (6.3%)	42 (8.2%)	8 (2.9%)	0.002*
	<b>por infección</b>	10 (1.3%)	9 (1.8%)	1 (0.4%)	0.084
<b>Retrombosis</b>		10 (1.3%)	8 (1.6%)	2 (0.7%)	0.259
<b>Sangrado mayor</b>		31 (3.9%)	25 (4.9%)	6 (2.2%)	0.042*

\*Estadístico significativo al 95%

#### 4.4. HETEROGENEIDAD DE CRITERIO EN LA DECISIÓN DE MANEJO HOSPITALARIO VS AMBULATORIO DE LOS PACIENTES CON EP Y CÁNCER

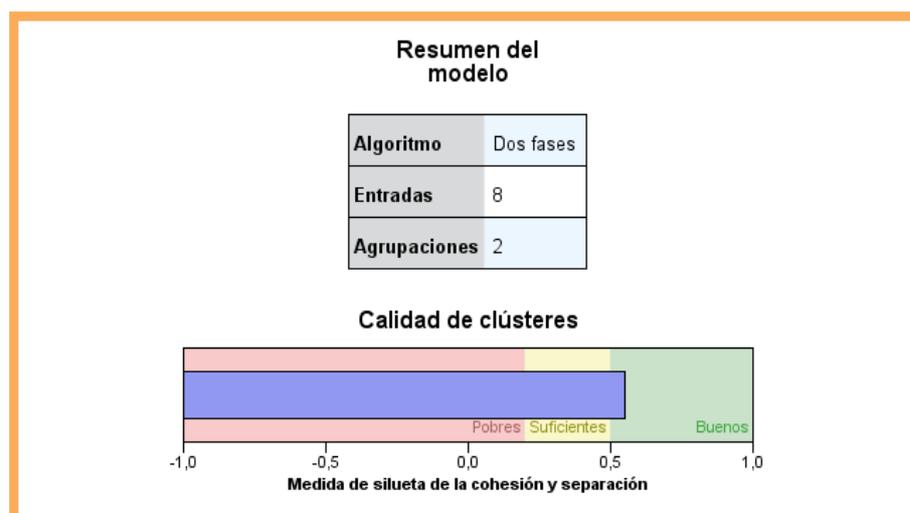
Resultados relacionados con el objetivo 4: Constar la heterogeneidad de criterio en la decisión de manejo hospitalario vs ambulatorio

##### 4.4.1. Descripción del análisis de conglomerados

Para constatar la heterogeneidad de criterio que rige la decisión de la modalidad de tratamiento del paciente con embolismo pulmonar (tratamiento hospitalario vs tratamiento ambulatorio) se llevó a cabo un análisis de cluster o conglomerados. A través de ellos, se buscaban una serie de características que permitieran agrupar a los pacientes semejantes entre sí, independiente de donde hubiera tenido lugar su tratamiento en la realidad.

La Figura 2 resume el modelo, caracterizado por un algoritmo en dos fases, 8 entradas y 2 agrupaciones. La calidad de clústeres pudo considerarse buena con una medida de silueta de la cohesión y separación de 0.566.

**Figura 3. Resumen del modelo de clústeres**

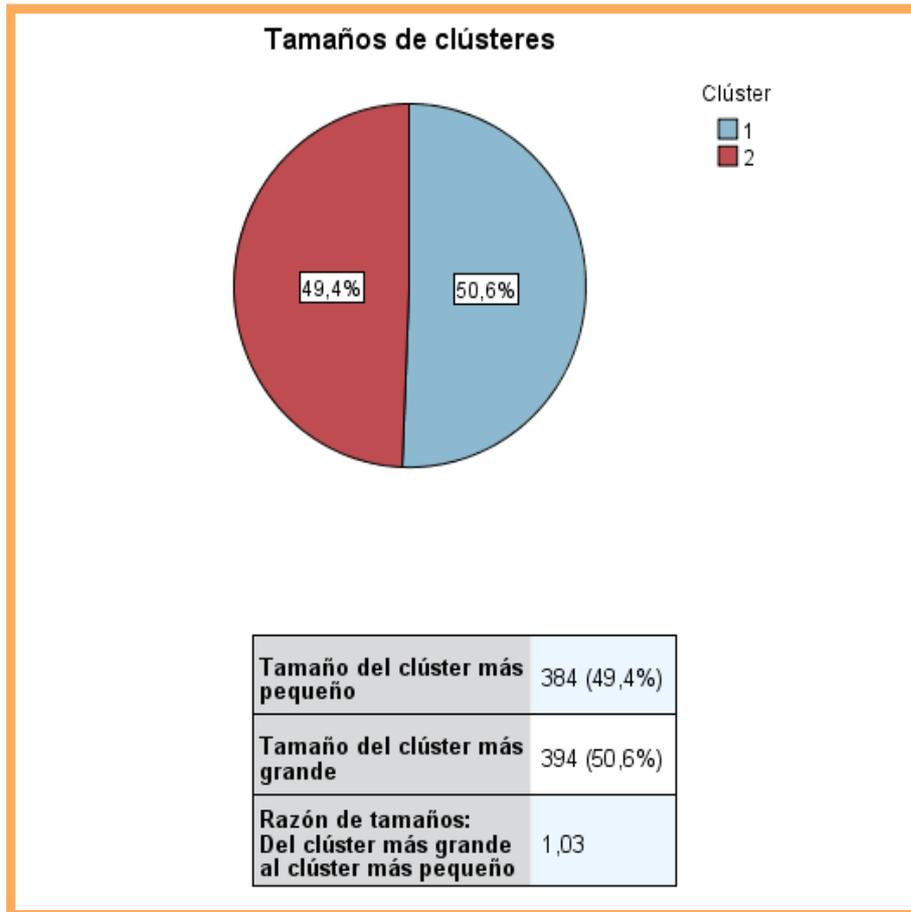


Las características que diferenciaron a los pacientes fueron, por orden de importancia las siguientes:

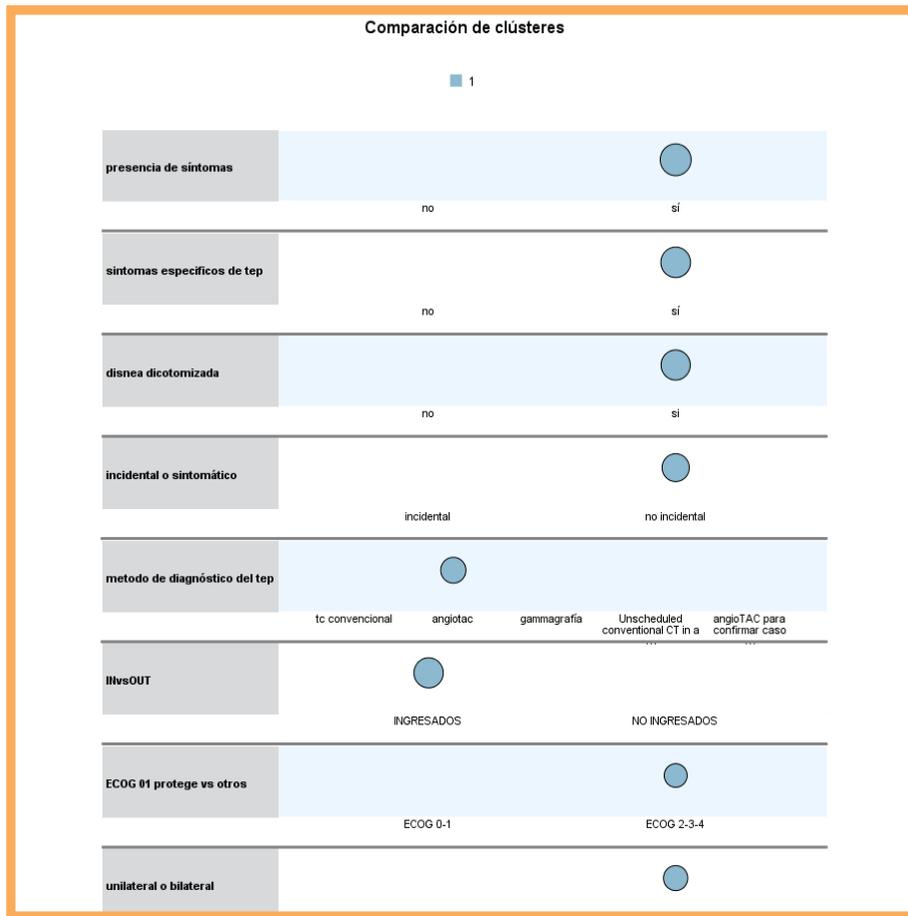
- Presencia de síntomas (1).
- Presencia de síntomas específicos de EP (0.86).
- Disnea (0.81).
- EP incidental (0.46).
- Método diagnóstico (0.44).
- ECOG (0.07).
- EP unilateral (0.02)

El análisis nos proporcionó dos conglomerados de similar tamaño (razón de tamaños 1.03) con 49.4% el clúster 1 (pacientes sintomáticos, con EP sospechado, ECOG 2-4 y episodio bilateral) y 50.6% el clúster 2 (pacientes asintomáticos, con EP incidental, ECOG 0-1 y EP unilateral). En adelante, el clúster 1 será denominado clúster sintomático y el clúster 2 será denominado clúster asintomático.

**Figura 4. Tamaño de los clústeres.**



**Figura 5. Características del clúster 1.**

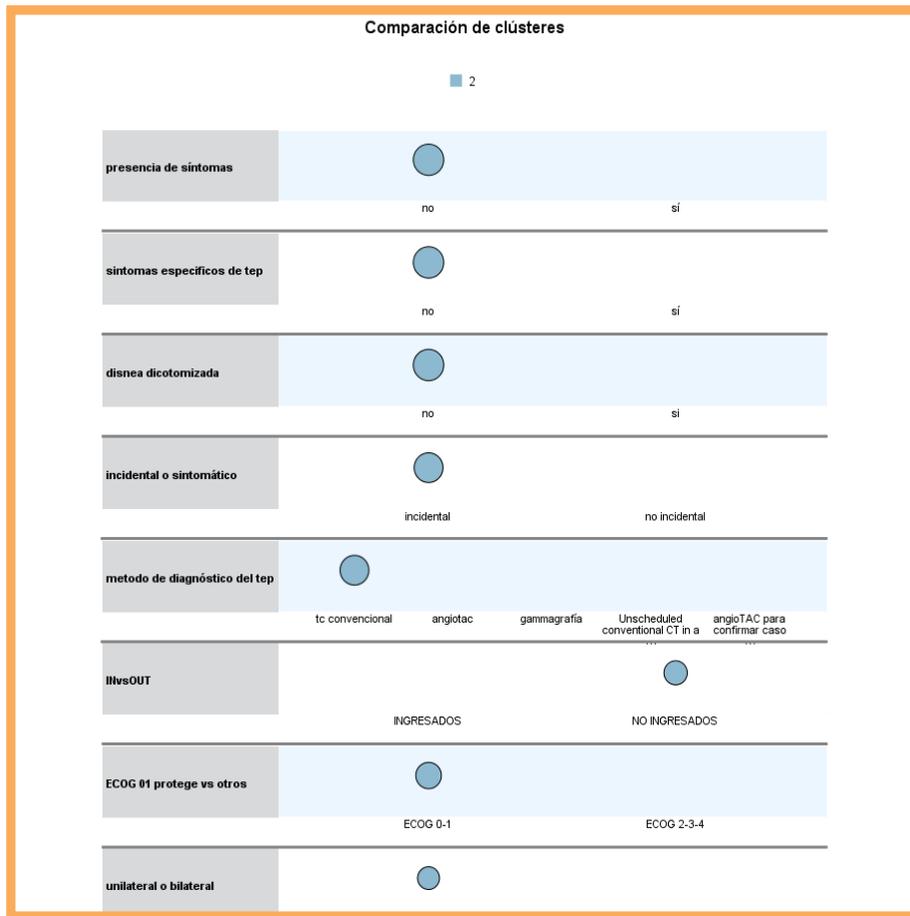


Las características definitorias del clúster sintomático fueron:

- Presencia de síntomas.
- Presencia de síntomas específicos de EP.
- Disnea.
- EP sospechado.
- TC helicoidal como medio diagnóstico.
- ECOG 2-4.
- EP bilateral.



**Figura 6. Características del clúster 2.**



Las características definitorias del clúster asintomático fueron:

- Ausencia de síntomas.
- Ausencia de síntomas específicos de EP.
- Ausencia de Disnea.
- EP incidental.
- TC programado como medio diagnóstico.
- ECOG 0-1.
- EP unilateral.

#### 4.4.2. Análisis de los conglomerados

De los 790 pacientes que conformaron nuestra población, dispusimos de 778 para el análisis de conglomerados. De ellos, 507 fueron pacientes tratados en regimen hospitalario y 271 lo fueron de manera ambulatoria.



Se identificaron dos conglomerados bien balanceados. El clúster sintomático (CS) contenía el 50.6% de los pacientes, con un valor total de 394 pacientes. El clúster asintomático (CA) contenía un 49.1% de los casos, un total de 384 pacientes. El CS albergó un 69.2% (351) pacientes hospitalizados y 15.9% (43) pacientes ambulatorios. El CA contuvo 84.1% (228) pacientes ambulatorios y 30.8% (156) pacientes hospitalizados.

**Tabla 19. Análisis de conglomerados.**

		Total n=778	Hospitalizados n=507 (65.2%)	Ambulatorios n=271 (34.8%)
Grupos (Conglomerados)	Clúster sintomático	394 (50.6%)	351 (69.2%)	43 (15.9%)
	Clúster asintomático	384 (49.4%)	156 (30.8%)	228 (84.1%)

#### 4.5. ANÁLISIS DE CONGLOMERADOS DENTRO DEL GRUPO DE TRATAMIENTO HOSPITALARIO

Resultados relacionados con el objetivo 5: Caracterizar a un grupo de pacientes tratados en el hospital susceptible de haber sido tratado de manera segura en domicilio.

##### 4.5.1. Características basales

En el grupo que recibió tratamiento en régimen hospitalario, el CS fue el más numeroso con un 69.2% de los casos. El CA estuvo representado en este grupo con un 30.77% de los casos. Éstos pacientes, que fueron hospitalizados, presentaban características en común con los pacientes tratados de manera ambulatoria.

Las diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre ambos clústeres se dieron en relación al ECOG, con 71.2% de ECOG 0-1 en el CA vs 45% en el CS. Con significación  $p = 0.007$  se encontraron también diferencias en la localización, con una mayor proporción de cáncer digestivo en el CA, 42.3% y mayor proporción de cáncer de pulmón en el CS con un 29.6%. Con significación del 95% diferenciaron a ambos cluster la situación basal de enfermedad, estable en 68.6% de los casos en el CA y en el 41.0% del CS y el hecho de recibir tratamiento activo, con mayor proporción en el CA (61.5 vs 50.7%  $p = 0.015$ ) en el caso de la quimioterapia. También fue mayor, en el clúster asintomático, la proporción de pacientes con TVP concurrente (35.9% vs 28%,  $p < 0.05$ ).



**Tabla 20. Características basales de los clusteres del grupo de pacientes hospitalizados.**

		Pacientes hospitalizados			p-valor
		Total n=507	Conglomerado sintomático n=351 (69.2%)	Conglomerado asintomático n=156 (30.8%)	
<b>Edad</b>		64.98±12.17	65.33±12.56	64.21±11.23	0.164
<b>Sexo</b>	<b>Hombre</b>	274 (54.0%)	191 (54.4%)	83 (53.2%)	0.438
	<b>Mujer</b>	233 (46.0%)	160 (45.6%)	73 (46.8%)	
<b>ECOG</b>	<b>0-1</b>	269 (53.1%)	158 (45.0%)	111 (71.2%)	<0.001*
	<b>2-3-4</b>	238 (46.9%)	193 (55.0%)	45 (28.8%)	
<b>Localización</b>	<b>Pulmón</b>	133 (26.8%)	104 (29.6%)	32 (20.5%)	0.007*
	<b>Colorrectal</b>	90 (17.8%)	54 (15.4%)	36 (23.1%)	
	<b>Mama</b>	61 (12.0%)	41 (11.7%)	20 (12.8%)	
	<b>Urológicos</b>	41 (8.1%)	31 (8.8%)	10 (6.4%)	
	<b>Ginecológicos</b>	43 (8.5%)	34 (9.7%)	9 (5.8%)	
	<b>Digestivo alto</b>	67 (13.2%)	37 (10.5%)	30 (19.2%)	
	<b>SNC</b>	14 (2.8%)	13 (3.7%)	1 (0.6%)	
	<b>Melanoma</b>	8 (1.6%)	7 (2.0%)	1 (0.6%)	
	<b>Sarcoma</b>	15 (3.0%)	8 (2.3%)	7 (4.5%)	
	<b>Otros</b>	32 (6.3%)	22 (6.3%)	10 (6.4%)	
<b>TNM</b>	<b>I</b>	16 (3.2%)	11 (3.1%)	5 (3.2%)	0.997
	<b>II</b>	37 (7.3%)	26 (7.4%)	11 (7.1%)	
	<b>III</b>	93 (18.3%)	65 (18.5%)	28 (17.9%)	
	<b>IV</b>	361 (71.2%)	249 (70.9%)	112 (71.8%)	
<b>Situación enfermedad</b>	<b>Estable o en respuesta</b>	314 (61.9%)	207 (59.0%)	107 (68.6%)	0.024*
	<b>Progresión de enfermedad</b>	193 (38.1%)	144 (41.0%)	49 (31.4%)	
<b>Tratamiento al diagnóstico</b>	<b>Terapia Biológica</b>	58 (11.4%)	34 (9.7%)	24 (15.4%)	0.046*
	<b>Quimioterapia</b>	274 (54.0%)	178 (50.7%)	96 (61.5%)	0.015*
	<b>Cirugía</b>	36 (7.1%)	27 (7.7%)	9 (5.8%)	0.282
	<b>Hormonoterapia</b>	40 (7.9%)	31 (8.8%)	9 (5.8%)	0.158
<b>EPOC</b>		73 (14.4%)	56 (16.0%)	17 (10.9%)	0.085
<b>Enfermedad cardiovascular</b>		27 (5.3%)	21 (6.0%)	6 (3.8%)	0.223
<b>ETV previa</b>		62 (12.2%)	44 (12.5%)	18 (11.5%)	0.438
<b>ETV concurrente</b>		154 (30.4%)	98 (28.0%)	56 (35.9%)	0.047*

\*Estadístico significativo al 95%



#### 4.5.2. Características clínicas y hemodinámicas

Las características clínicas que caracterizaron al CA del grupo de pacientes hospitalizados fueron la ausencia de síntomas en el 99.4% de los casos y en concreto, la ausencia de disnea en el 100% de los pacientes. La saturación fue mayor del 90% en el 98.7% de los pacientes del CA, la frecuencia cardiaca fue menor de 100 spm en el 82.1%, la frecuencia respiratoria fue menor de 20 rpm en 80.3% y la TA menor del 100 mm Hg en el 94.9% de ellos.

**Tabla 21. Características clínicas y hemodinámicas de los cluster del grupo de pacientes hospitalizados.**

		Pacientes hospitalizados			p-valor
		Total n=507	Conglomerado sintomático n=351 (69.2%)	Conglomerado asintomático n=156 (30.8%)	
<b>Presencia síntomas</b>		352 (69.4%)	351 (100%)	1 (0.6%)	<0.001*
<b>Síntomas por TEP</b>		323 (63.7%)	323 (92.0%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Síntomas por tumor</b>		101 (19.9%)	100 (28.5%)	1 (0.6%)	<0.001*
<b>Síntomas por comorbilidades</b>		21 (4.1%)	21 (6.0%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Síntomas por Qt</b>		6 (1.2%)	6 (1.7%)	0 (0.0%)	0.109
<b>Otros síntomas</b>		17 (3.4%)	17 (4.8%)	0 (0.0%)	0.002*
<b>Dolor torácico</b>		135 (26.6%)	135 (38.5%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Hemoptisis</b>		22 (4.3%)	22 (6.3%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Disnea</b>		317 (62.5%)	317 (90.3%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Disnea</b>	<b>No</b>	190 (37.5%)	34 (9.7%)	156 (100.0%)	<0.001*
	<b>Súbita</b>	128 (25.2%)	128 (36.5%)	0 (0.0%)	
	<b>Progresiva</b>	173 (34.1%)	173 (49.3%)	0 (0.0%)	
	<b>Autolimitada</b>	16 (3.2%)	16 (4.6%)	0 (0.0%)	
<b>Síncope</b>		36 (7.1%)	36 (10.3%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Saturación</b>	<b>≥90</b>	414 (81.7%)	260 (74.1%)	154 (98.7%)	<0.001*
	<b>&lt;90</b>	93 (18.3%)	91 (25.9%)	2 (1.3%)	
<b>FC</b>	<b>&lt;100</b>	296 (58.8%)	168 (48.4%)	128 (82.1%)	<0.001*
	<b>101-110</b>	94 (18.7%)	74 (21.3%)	20 (12.8%)	
	<b>111-120</b>	50 (9.9%)	46 (13.3%)	4 (2.6%)	
	<b>&gt;120</b>	63 (12.5%)	59 (17.0%)	4 (2.6%)	
<b>FR</b>	<b>≤20</b>	260 (53.5%)	138 (41.3%)	122 (80.3%)	<0.001*
	<b>21-25</b>	102 (21.0%)	79 (23.7%)	23 (15.1%)	
	<b>26-30</b>	68 (14.0%)	66 (19.8%)	2 (1.3%)	
	<b>&gt;30</b>	56 (11.5%)	51 (15.3%)	5 (3.3%)	
<b>Temperatura &lt;36°</b>		13 (2.6%)	10 (2.8%)	3 (1.9%)	0.395
<b>TA</b>	<b>≥100</b>	448 (88.9%)	300 (86.2%)	148 (94.9%)	0.002*
	<b>&lt;100</b>	56 (11.1%)	48 (13.8%)	8 (5.1%)	

\*Estadístico significativo al 95%



#### 4.5.3. Características radiológicas

Identificaron al CA desde el punto de vista radiológico la presentación incidental (81.4%) y el TC convencional programado como método diagnóstico (81.4%).

**Tabla 22. Características radiológicas de los clústeres del grupo de pacientes hospitalizados.**

		Pacientes hospitalizados			
		Total n=507	Conglomerado sintomático n=351 (69.2%)	Conglomerado asintomático n=156 (30.8%)	p-valor
<b>Incidental</b>		195 (38.1%)	66 (18.8%)	127 (81.4%)	<0.001*
	<b>Unilateral</b>	196 (38.7%)	127 (36.2%)	69 (44.2%)	0.053
	<b>Bilateral</b>	311 (61.3%)	224 (63.8%)	87 (55.8%)	
	<b>Único</b>	82 (16.2%)	51 (14.5%)	31 (19.9%)	0.086
	<b>Múltiple</b>	425 (83.8%)	300 (85.5%)	125 (80.1%)	
<b>Central</b>		45 (18.5%)	32 (19.9%)	13 (15.9%)	0.281
<b>Aislado</b>		22 (10.2%)	17 (9.9%)	5 (11.6%)	0.459
<b>Método diagnóstico</b>	<b>TC convencional</b>	194 (38.3%)	67 (19.1%)	127 (81.4%)	<0.001*
	<b>Angio-TC</b>	266 (52.5%)	247 (70.4%)	19 (12.2%)	
	<b>Gammagrafía</b>	17 (3.4%)	15 (4.3%)	2 (1.3%)	
	<b>TC no programado</b>	15 (3.0%)	11 (3.1%)	4 (2.6%)	
	<b>Angio-TC para confirmar</b>	15 (3.0%)	11 (3.1%)	4 (2.6%)	
<b>Infarto pulmonar</b>		88 (17.4%)	67 (19.1%)	21 (13.5%)	0.076

\*Estadístico significativo al 95%

#### 4.5.4. Tasa de complicaciones a 15 días en el clúster asintomático del grupo de tratamiento hospitalario

La tasa de complicaciones a 15 días en el CA del grupo hospitalizado fue de 5.1% frente al 27.6% del CS ( $P < 0.001$ ). Fueron las complicaciones más frecuentes el sangrado mayor, con 1.3% pacientes y la insuficiencia respiratoria con 1.3%. Un paciente, 0.6% falleció en este grupo en los primeros 15 días por causa no relacionada con EP.



**Tabla 23. Complicaciones en los pacientes hospitalizados estratificadas por conglomerados.**

	Pacientes hospitalizados			p-valor
	Total n=507	Conglomerado hospitalizado n=351 (69.2%)	Conglomerado ambulatorio n=351 (30.8%)	
<b>Complicación a 15 días</b>	105 (20.7%)	97 (27.6%)	8 (5.1%)	<0.001*
<b>Hipotensión</b>	35 (6.9%)	34 (9.7%)	1 (0.6%)	<0.001*
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	59 (11.6%)	57 (16.2%)	2 (1.3%)	<0.001*
<b>Fibrinolisis</b>	5 (1.0%)	5 (1.4%)	0 (0.0%)	0.158
<b>Sangrado relevante</b>	14 (2.8%)	12 (3.4%)	2 (1.3%)	0.143
<b>Fallo derecho</b>	16 (3.2%)	16 (4.6%)	0 (0.0%)	0.002*
<b>Insuficiencia renal</b>	12 (2.4%)	11 (3.1%)	1 (0.6%)	0.074
<b>Ingreso en uci</b>	14 (2.8%)	14 (4.0%)	0 (0.0%)	0.005*
<b>Necesidad de RCP</b>	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0.692
<b>Ventilación no invasiva</b>	5 (1.0%)	5 (1.4%)	0 (0.0%)	0.158
<b>Intubación orotraqueal</b>	3 (0.6%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0.331
<b>Muerte</b>	44 (8.7%)	43 (12.3%)	1 (0.6%)	<0.001*
<b>Otra</b>	25 (4.9%)	24 (6.8%)	1 (0.6%)	0.001*
Estadístico significativo al 95%				

#### 4.6. RAZONES QUE MOTIVARON EL INGRESO DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS ANALIZADOS POR CONGLOMERADOS

Resultados relacionados con el objetivo 6: Describir las razones de hospitalización de dicho grupo de pacientes

En la tabla 11 analizamos las razones que motivaron el ingreso de los pacientes del grupo tratado en régimen de hospitalización. En la población global, la causa más frecuente de ingreso hospitalario fue la presencia de síntomas, con un 49.9%. Siguieron en frecuencia la necesidad de oxígeno (35.7%) y la insuficiencia respiratoria (32.5%). Un 25% de los pacientes fueron hospitalizados por dudas sobre su seguridad. Si buscamos qué razones fueron diferentes en los dos conglomerados, encontramos diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) en la presencia de síntomas (12.8% del grupo CA vs 66.4% del CS) y la inestabilidad hemodinámica (0.6% vs 18.2%) y necesidad de oxígeno (3.2% vs 50.1%). Caracterizó a la población del CA como motivo de ingreso frente al CS la razón "dudas sobre la seguridad" (56.4 vs 11.1%).



**Tabla 24. Razones que motivaron el ingreso de los pacientes hospitalizados analizados por conglomerados.**

	Pacientes hospitalizados			p-valor
	Total n=507	Conglomerado hospitalizado n=351 (69.2%)	Conglomerado ambulatorio n=351 (30.8%)	
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	65 (12.8%)	64 (18.2%)	1 (0.6%)	<0.001*
<b>Fallo respiratorio</b>	165 (32.5%)	160 (45.6%)	5 (3.2%)	<0.001*
<b>Necesidad O2</b>	181 (35.7%)	176 (50.1%)	5 (3.2%)	<0.001*
<b>Otros motivos médicos</b>	121 (23.9%)	100 (28.5%)	21 (13.5%)	<0.001*
<b>Sangrado</b>	15 (3.0%)	10 (2.8%)	5 (3.2%)	0.512
<b>Alto riesgo de sangrado</b>	34 (6.7%)	25 (7.1%)	9 (5.8%)	0.363
<b>Plaquetas por debajo de 50.000</b>	9 (1.8%)	7 (2.0%)	2 (1.3%)	0.441
<b>Evaluación inicial del cáncer</b>	55 (10.8%)	37 (10.5%)	18 (11.5%)	0.423
<b>Imposibilidad de monitorizar el caso</b>	5 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (1.3%)	0.488
<b>Presencia de síntomas</b>	253 (49.9%)	233 (66.4%)	20 (12.8%)	<0.001*
<b>Dudas seguridad</b>	127 (25.0%)	39 (11.1%)	88 (56.4%)	<0.001*
<b>Falta de apoyo social</b>	10 (2.0%)	6 (1.7%)	4 (2.6%)	0.370
Estadístico significativo al 95%				

#### **Análisis de conglomerados dentro del grupo de tratamiento ambulatorio.**

##### **4.6.1. Características basales**

En el total de pacientes tratados de manera ambulatoria (271) el CS estuvo formado por 43 pacientes (15.8%). Por otro lado, el CA acogió a 228 pacientes (84,1%) con características homogéneas. La característica que de manera significativa diferenció a los pacientes del CA del CS fue el estatus funcional, con ECOG 2-4 del 53.5% vs 29.8% (p=0.003).



**Tabla 25. Características basales de los clústeres del grupo de pacientes ambulatorios.**

		Pacientes ambulatorios			p-valor
		Total n=271	Conglomerado sintomático n=43 (15.9%)	Conglomerado asintomático n=228 (84.1%)	
<b>Edad</b>		64.61±11.29	66.00±11.10	64.35±11.33	0.379
<b>Sexo</b>	<b>Hombre</b>	150 (55.4%)	21 (48.8%)	129 (56.6%)	0.220
	<b>Mujer</b>	121 (44.6%)	22 (51.2%)	99 (43.4%)	
<b>Estadio ECOG</b>	<b>0-1</b>	180 (66.4%)	20 (46.5%)	160 (70.2%)	0.003*
	<b>2-3-4</b>	91 (33.6%)	23 (53.5%)	68 (29.8%)	
<b>Localización</b>	<b>Pulmón</b>	69 (25.5%)	10 (23.3%)	59 (25.9%)	0.412
	<b>Colorrectal</b>	59 (21.8%)	10 (23.3%)	49 (21.5%)	
	<b>Mama</b>	33 (12.2%)	7 (16.3%)	26 (11.4%)	
	<b>Urológicos</b>	20 (7.4%)	4 (9.3%)	16 (7.0%)	
	<b>Ginecológicos</b>	23 (8.5%)	4 (9.3%)	19 (8.3%)	
	<b>Digestivo alto</b>	33 (12.2%)	4 (9.3%)	29 (12.7%)	
	<b>SNC</b>	1 (0.4%)	1 (3.3%)	0 (0.0%)	
	<b>Melanoma</b>	10 (3.7%)	2 (4.7%)	8 (3.5%)	
	<b>Sarcoma</b>	4 (1.5%)	0 (0.0%)	4 (1.8%)	
<b>TNM</b>	<b>I</b>	7 (2.6%)	1 (2.3%)	6 (2.6%)	0.927
	<b>II</b>	11 (4.1%)	1 (2.3%)	10 (4.4%)	
	<b>III</b>	40 (14.8%)	6 (14.0%)	34 (14.9%)	
	<b>IV</b>	213 (78.6%)	35 (81.4%)	178 (78.1%)	
<b>Situación enfermedad</b>	<b>Estable o en respuesta</b>	174 (64.2%)	24 (55.8%)	150 (65.8%)	0.141
	<b>Progresión de enfermedad</b>	97 (35.8%)	19 (44.2%)	78 (34.2%)	
<b>Tratamiento al diagnóstico</b>	<b>Terapia Biológica</b>	57 (21.0%)	6 (14.0%)	51 (22.4%)	0.149
	<b>Quimioterapia</b>	171 (63.1%)	28 (65.1%)	143 (62.7%)	0.454
	<b>Cirugía</b>	12 (4.4%)	2 (4.7%)	10 (4.4%)	0.595
	<b>Hormonoterapia</b>	25 (9.2%)	9 (20.9%)	16 (7.0%)	0.008*
<b>EPOC</b>		27 (10.0%)	7 (16.3%)	20 (8.8%)	0.113
<b>Enfermedad cardiovascular</b>		14 (5.2%)	4 (9.3%)	10 (4.4%)	0.165
<b>ETV previa</b>		37 (13.7%)	11 (25.6%)	26 (11.4%)	0.017*
<b>ETV concurrente</b>		47 (17.3%)	10 (23.3%)	37 (16.2%)	0.183

\*Estadístico significativo al 95%



#### 4.6.2. Características clínicas y hemodinámicas

La ausencia de síntomas definió al CA, en tanto que el 100% de pacientes del CS fueron sintomáticos. Desde el punto de vista hemodinámico, el CH mostró frecuencia cardiaca mayor de 101 spm en 23.3% de los pacientes frente a 6.4% del grupo CA (p=0.001). Una proporción similar mostró frecuencia respiratoria mayor a 20 rpm, con un 33.3% de casos en el CH frente a un 6.4% en el CA (p=0.001).

**Tabla 26. Características clínicas y hemodinámicas de los cluster del grupo de pacientes ambulatorios.**

		Pacientes ambulatorios			p-valor
		Total n=271	Conglomerado sintomático n=43 (15.9%)	Conglomerado asintomático n=228 (84.1%)	
<b>Presencia síntomas</b>		43 (15.9%)	43 (100.0%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Síntomas por TEP</b>		40 (14.8%)	40 (93.0%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Síntomas por tumor</b>		11 (4.1%)	11 (25.6%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Síntomas por comorbilidades</b>		1 (0.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.159
<b>Síntomas por Qt</b>		1 (0.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.159
<b>Otros síntomas</b>		1 (0.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.159
<b>Dolor torácico</b>		9 (3.3%)	9 (20.9%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Hemoptisis</b>		3 (1.1%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	0.004*
<b>Disnea</b>		35 (12.9%)	35 (81.4%)	0 (0.0%)	<0.001*
<b>Disnea</b>	<b>No</b>	236 (87.1%)	8 (18.6%)	228 (100.0%)	<0.001*
	<b>Súbita</b>	5 (1.8%)	5 (11.6%)	0 (0.0%)	
	<b>Progresiva</b>	22 (8.1%)	22 (51.2%)	0 (0.0%)	
	<b>Autolimitada</b>	8 (3.0%)	8 (18.6%)	0 (0.0%)	
<b>Síncope</b>		4 (1.5%)	4 (9.3%)	0 (0.0%)	0.001*
<b>Saturación</b>	<b>≥90</b>	265 (97.8%)	43 (100.0%)	222 (97.4%)	0.351
	<b>&lt;90</b>	6 (2.2%)	0 (0.0%)	6 (2.6%)	
<b>FC</b>	<b>&lt;100</b>	240 (90.9%)	33 (76.7%)	207 (93.7%)	0.001*
	<b>101-110</b>	17 (6.4%)	6 (14.0%)	11 (5.0%)	
	<b>111-120</b>	6 (2.3%)	3 (7.0%)	3 (1.4%)	
	<b>&gt;120</b>	1 (0.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	
<b>FR</b>	<b>≤20</b>	212 (81.9%)	28 (66.7%)	184 (84.8%)	<0.001*
	<b>21-25</b>	42 (16.2%)	10 (23.8%)	32 (14.7%)	
	<b>26-30</b>	4 (1.5%)	3 (7.1%)	1 (0.5%)	
	<b>&gt;30</b>	1 (0.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	
<b>Temperatura &lt;36°</b>		1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0.841
<b>TA</b>	<b>≥100</b>	253 (96.6%)	39 (92.9%)	214 (97.3%)	0.160
	<b>&lt;100</b>	9 (3.4%)	3 (7.1%)	6 (2.7%)	

\*Estadístico significativo al 95%



#### 4.6.3. Características radiológicas

Desde el punto de vista radiológico, el CS se caracterizó por una menor proporción de diagnósticos incidentales (55.8 vs 95.6%  $p < 0.001$ ), mayor proporción de EP múltiples (86.0% vs 71.9%,  $p < 0.05$ ) y un menor número de EP aislados (0% vs 21%,  $p < 0.05$ ).

**Tabla 27. Características radiológicas de los clústeres del grupo de pacientes ambulatorios.**

Pacientes ambulatorios					
	Total n=271	Conglomerado sintomático n=43 (15.9%)	Conglomerado asintomático n=228 (84.1%)	p-valor	
<b>Incidental</b>	242 (89.3%)	24 (55.8%)	218 (95.6%)	<0.001*	
				0.275	
<b>Unilateral</b>	153 (56.5%)	22 (51.2%)	131 (57.5%)		
				0.035*	
<b>Bilateral</b>	118 (43.5%)	21 (48.8%)	97 (42.5%)		
				0.178	
<b>Único</b>	70 (25.8%)	6 (14.0%)	64 (28.1%)		
				0.045*	
<b>Múltiple</b>	201 (74.2%)	34 (86.0%)	164 (71.9%)		
<b>Central</b>	51 (34.0%)	6 (24.0%)	45 (36.0%)	0.178	
<b>Aislado</b>	13 (16.9%)	0 (0.0%)	13 (21.0%)	0.045*	
<b>Método diagnóstico</b>	<b>TC convencional</b>	242 (89.3%)	24 (55.8%)	218 (95.6%)	<0.001*
	<b>Angio-TC</b>	24 (8.9%)	15 (34.9%)	9 (3.9%)	
	<b>Gammagrafía</b>	3 (1.1%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	
	<b>TC no programado</b>	2 (0.7%)	1 (2.3%)	1 (0.4%)	
<b>Infarto pulmonar</b>	26 (9.6%)	6 (14.0%)	20 (8.8%)	0.213	

\*Estadístico significativo al 95%

#### 4.6.4. Tasa de complicaciones a 15 días en los clústeres del grupo de tratamiento ambulatorio

Si la tasa de complicaciones del grupo de tratamiento ambulatorio fue del 4.1%, el conglomerado asintomático mostró una tasa aún menor, con un 3.1%. El CS del grupo ambulatorio tuvo un comportamiento más agresivo, con una tasa del 9.3% si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa.



**Tabla 28. Complicaciones en los pacientes ambulatorios estratificadas por conglomerados.**

	Pacientes ambulatorios			p-valor
	Total n=271	Conglomerado sintomático n=43 (15.9%)	Conglomerado asintomático n=228 (84.1%)	
<b>Complicación a 15 días</b>	11 (4.1%)	4 (9.3%)	7 (3.1%)	0.078
<b>Hipotensión</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	1 (0.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0.159
<b>Fibrinólisis</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Sangrado relevante</b>	5 (1.8%)	2 (4.7%)	3 (1.3%)	0.180
<b>Fallo derecho</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Insuficiencia renal</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Ingreso en uci</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Necesidad de RCP</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Ventilación no invasiva</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Intubación orotraqueal</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
<b>Muerte</b>	3 (1.1%)	1 (2.3%)	2 (0.9%)	0.406
<b>Otra complicación</b>	3 (1.1%)	1 (2.3%)	2 (0.9%)	0.406
<b>Reingreso</b>	4 (1.5%)	1 (2.3%)	3 (1.3%)	0.501



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

capítulo  
**5**

# Discusión

**N**uestros resultados, obtenidos de una serie ambispectiva de 790 pacientes consecutivos, permiten caracterizar un perfil de bajo riesgo de complicaciones en pacientes con EP y cáncer. Un total de 277 pacientes de la cohorte (35.1%) fue tratado en el domicilio. Esta subpoblación se caracterizó por una mayor proporción con pacientes de buen estado funcional ECOG (0-1), menos casos de TVP concurrente y mayor proporción de individuos en tratamiento activo (quimioterapia y tratamiento dirigido) comparado con los pacientes que fueron hospitalizados. En cuanto a las variables clínicas, la mayoría de pacientes tratados en régimen ambulatorio se encontraban asintomáticos al diagnóstico de la EP, presentaban estabilidad hemodinámica y en un 91.3% de los casos (253 pacientes) el diagnóstico fue incidental. Desde un punto de vista radiológico, los pacientes manejados de forma ambulatoria presentaron más frecuentemente eventos unilaterales y con menor frecuencia se observó infarto pulmonar comparado con los pacientes que se trataron en el hospital.

La tasa de complicaciones a 15 días del grupo tratado ambulatoriamente fue significativamente inferior a la del grupo tratado en el hospital (3.6% frente al 20.9%;  $p < 0.001$ ). Esto supone que el 96.4% de los pacientes que se trataron en domicilio tuvieron una evolución favorable.

Entre los objetivos secundarios de este estudio se planteó analizar la evolución de los pacientes a los 30 días del diagnóstico de la EP. La mortalidad por todas las causas a 30 días del grupo ambulatorio fue del 5.5% y no se registraron muertes atribuibles a la EP. La proporción de hemorragias mayores fue significativamente menor en el grupo ambulatorio comparado con el tratado en el hospital (2.2% vs 4.9%;  $p < 0.05$ ). En contraste, no se observaron diferencias entre los grupos en relación con la incidencia de retrombosis.

Otro de los objetivos secundarios de nuestro estudio fue evaluar la heterogeneidad de criterio en la decisión de manejo hospitalario versus ambulatorio. Para ello, identificamos una serie de características que permitieran agrupar a los pacientes semejantes entre sí, independiente de donde hubiera tenido lugar su tratamiento en la realidad. Definimos de este modo un grupo de 384 pacientes (49.1% de la población total de nuestro estudio) al que denominamos "conglomerado asintomático" y que estuvo caracterizado por:

1. Ausencia de síntomas.
2. Ausencia de síntomas específicos de EP.
3. Ausencia de disnea.
4. EP incidental.
5. TC programado como medio diagnóstico.



6. ECOG 0-1.

7. EP Unilateral.

Encontramos que en la población tratada de manera hospitalaria, existía un 30.77% de los casos que pertenecía al conglomerado asintomático. Este grupo compartió una baja tasa de complicaciones con el grupo de pacientes tratados en domicilio, un 5.1% frente al 27.6% de los pacientes conglomerado sintomático del grupo hospitalario ( $P < 0.001$ ). Tampoco hubo muertes a 15 días atribuibles con EP en este grupo. En relación con el global del grupo tratado en el hospital, el CA mostró un mejor ECOG, mayor proporción de localización tumoral digestiva y menor proporción pulmonar, situación estable de su enfermedad oncológica y seguimiento de tratamiento activo. Este grupo también acogió más pacientes con TVP concurrente (35.9% vs 28%,  $p < 0.05$ ). En su práctica totalidad fueron pacientes asintomáticos y diagnosticados de manera incidental.

Si revisamos las razones de ingreso de los pacientes del grupo hospitalario, encontramos que la presencia de síntomas fue la causa más frecuente de ingreso hospitalario (49.9%). Sin embargo, esto no fue así en el subgrupo de pacientes del conglomerado asintomático, que ingresaron en su mayoría por dudas sobre la seguridad del tratamiento ambulatorio (56.4% vs 11.1%  $p < 0.001$ ).

De esta manera, esta tesis muestra la existencia de una población de pacientes con EP y cáncer tratada en domicilio con una tasa de éxito del 96.4% y describe sus características epidemiológicas, clínicas, hemodinámicas y radiológicas. De otro lado, genera la hipótesis de que un grupo adicional de pacientes tratados en el hospital, pero que presentan unas características particulares definidas mediante el análisis de conglomerados, pudieran potencialmente ser candidatos a un tratamiento ambulatorio.

Consideramos que la mayor fortaleza de nuestro estudio es la de aportar datos de la vida real de una cohorte amplia de pacientes acerca del manejo de la EP en el paciente oncológico, un escenario y una población de los que disponemos evidencia muy limitada. Nuestra cohorte de pacientes estuvo formada íntegramente por pacientes con cáncer, con un número total de 790 pacientes de los cuales 277 fueron tratados de manera totalmente ambulatoria.

Como debilidad del mismo, resaltamos que estos casos fueron recogidos de manera ambispectiva, es decir, incluimos casos históricos que formaban parte de nuestros trabajos previos en esta misma disciplina (50.4%) y casos prospectivos fruto del trabajo colaborativo del equipo multicéntrico (49.6%). Otra debilidad del estudio es la no homogeneidad en el criterio de ingreso entre los distintos centros participantes. Además, aunque dentro de los el criterio de inclusión para el estudio incluía que todos los pacientes fueran tratados con anticoagulantes, no se controló de forma sistemática la continuidad de dosis y eventuales ajustes o interrupciones del tratamiento anticoagulante durante el seguimiento.

El objetivo principal de nuestra tesis ha sido valorar la factibilidad y seguridad del tratamiento ambulatorio de un grupo de pacientes con EP y cáncer de bajo riesgo, y definir sus características. La EP tradicionalmente se ha tratado en el hospital. Esta preferencia se basaba en el hecho de que los eventos masivos, aquellos que tenían inestabilidad hemodinámica desde el inicio, tenían una mortalidad a corto plazo superior al 20%. La terapia anticoagulante administrada en el hospital permitiría diagnosticar y tratar más rápidamente las hemorragias y retrombosis de estos pacientes. Sin embargo, la EP con estabilidad hemodinámica representa la mayor parte de todos los eventos, y la mayoría de ellos tienen una mortalidad a corto plazo baja (4-8%)<sup>112-114</sup>.



En pacientes seleccionados de bajo riesgo el tratamiento ambulatorio podría tener varias ventajas con respecto al tratamiento hospitalario tradicional, como la reducción de los ingresos hospitalarios, un ahorro significativo de los costes y mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud. Las guías clínicas<sup>106, 115-120</sup> recomiendan este abordaje y sugieren que un 30-55% de los pacientes con EP podrían tratarse en el domicilio. Las guías ESC 2014 y ACCP 2018 matizan la necesidad de que las circunstancias del paciente y su red de apoyo sean adecuadas<sup>115,116,121</sup> y la BTS 2018 enfatiza que debe asegurarse un estricto seguimiento<sup>121</sup>. Por otro lado, la guía ESC sugiere el uso de PESI/sPESI para identificar pacientes de bajo riesgo en tanto que la ACCP 2016 aconseja considerar las herramientas de predicción sin que necesariamente los pacientes tengan que ser clase I-II de PESI o 0 de sPESI para ser considerados para tratamiento ambulatorio. En cambio, si ofrece una serie de criterios para que los pacientes puedan clasificarse como de bajo riesgo (estabilidad clínica; buena reserva cardiopulmonar; no contraindicaciones tales como sangrado reciente, enfermedad renal o hepática o plaquetas por debajo de 70.000 mm<sup>3</sup>; expectativa de cumplimiento terapéutico y experiencia subjetiva del paciente, que se encuentre bien para irse a casa). La BTS 2018 considera para tratamiento ambulatorio a los pacientes que cumplen criterios Hestia o bien los que son clase I-II de PESI o 0 de sPESI sin otro criterio de exclusión.

Sin embargo, las características de bajo riesgo siguen sin estar claramente definidas, son diferentes en cada guía y la realidad es que PESI y sPESI no se concibieron para la finalidad de seleccionar pacientes para el tratamiento ambulatorio. Si aplicamos esta realidad a los pacientes con EP y cáncer, la evidencia se diluye aun más, ya que las herramientas predictoras no cumplen su función por contemplar el cáncer como una de sus categorías de mayor peso y sólo existe un número limitado de estudios que sugieren que la EP clínicamente estable pueda tratarse de manera segura en el domicilio. Además, como en varios puntos de esta tesis se ha puesto de relevancia, la población con cáncer y EP es marcadamente heterogénea y peculiar por su elevada proporción de diagnósticos incidentales y por las dificultades clasificatorias también mencionadas previamente.

Como consecuencia de esta indefinición, entre el 80 y el 98% de pacientes con EP continúan tratándose en el hospital en el contexto de la población general<sup>122-124</sup> y un número desconocido lo hacen en la población con cáncer. Una de las hipótesis de este trabajo es que la población del conglomerado asintomático que fue seleccionada para tratamiento hospitalario (30.7%), cuya razón de ingreso mayoritaria fueron las dudas sobre la seguridad y la eficacia del manejo ambulatorio (56.4%) lo habrían sido por este motivo.

Con las anteriores consideraciones, los trabajos que han aportado alguna evidencia en pacientes con ETV no seleccionados proceden fundamentalmente de tres estudios randomizados. Dichos trabajos comparan los resultados de pacientes de bajo riesgo tratados en el ámbito hospitalario versus ambulatorio y reportan tasas semejantes de mortalidad, recurrencia y sangrado mayor a 90 días (29,57, 58). En el ensayo OTEPE<sup>125</sup>, la incidencia de eventos a 90 días en el escenario ambulatorio fue baja: de 171 pacientes tratados de este modo, 1 (0.6%) fallecieron, 1 (0.6%) experimentó una recurrencia y 3 (1.8%) tuvo un sangrado mayor. En el estudio MERCURY PE<sup>126</sup>, ninguno de los 51 pacientes murieron ni tuvieron recurrencia ni sangrado a 90 días. En el estudio de Otero et al<sup>127</sup>, que comparó los resultados de pacientes que recibieron el alta precoz frente a los que se trataron según hospitalización estándar, la mortalidad a 90 días fue mayor que en los estudios previamente reseñados, pero similar entre ambos grupos de pacientes estudiados (4.2% vs 8.3% respectivamente) (57%). Sin embargo, en los primeros 10 días de este ensayo, dos pacientes (2.8%) fallecieron en el grupo de alta precoz versus ninguno en la cohorte hospitalizada lo que desembocó en la discontinuación prematura del estudio. Las causas de la muerte de estos dos pacientes fueron un sangrado mayor



y un fallo cardiaco provocado por un trombo en la arteria derecha respectivamente, subrayando la importancia de proteger la seguridad y los riesgos legales asociados a las altas precoces.

En todo caso, es probable que estos resultados no sean extrapolables a nuestra población, ya que los pacientes con EP y cáncer estuvieron muy escasamente representados en estos estudios. Por otro lado, tampoco son comparables los objetivos de estos tres estudios aleatorizados y los de nuestra serie (con la debida distancia metodológica que supone el que nuestro trabajo sea observacional) ya que en el caso de los primeros fueron los eventos a 90 días los que se consideraron y en el caso de nuestra serie, el objetivo primario fue la tasa de complicaciones, incluida la mortalidad, a 15 días. Nos parece que en el caso del paciente con cáncer, la mortalidad a 90 días hablaría más de la mortalidad específica por cáncer que de la mortalidad por EP, dadas las circunstancias específicas de esta población. En nuestra muestra, creemos que, de manera representativa de la realidad poblacional, el 74% de los pacientes tenían enfermedad estadio IV al diagnóstico de la EP, y un 55% de los casos, se encontraban además en progresión de la misma. Es muy probable que una proporción no desdeñable de ellos, tuviera una esperanza de vida menor a estos 3 meses.

Continuando con los estudios de población general, también son pocos los pacientes oncológicos que participaron en una parte de la totalidad de los estudios prospectivos no aleatorizados disponibles. Es el caso de los trabajos de Beer, Kovacs y Wells<sup>128-130</sup>. El primero de ellos, de nuevo midió resultados a 3 meses. De los 105 pacientes incluidos, 43 (41%) se trataron en de manera ambulatoria. Se reportaron 3 recurrencias y ninguna muerte ni sangrado mayor. En el estudio de Kovacs se incluyeron 158 pacientes de los cuales 50 se trataron en el hospital y 108 en régimen ambulatorio (81 de ellos de manera exclusiva y 27 tras una media de 2.5 días de hospitalización). En el conjunto de estos 108 pacientes, las recurrencias a 90 días fueron del 5.6%, los sangrados mayores del 1.9% y ninguna de las 4 muertes que se reportaron fueron por PE o sangrado. En el estudio de Wells participaron 254 pacientes, de los cuales sólo 51 padecían PE. Ambos brazos eran ambulatorios y se contrastaban dos regímenes de HBPM. Se objetivaron retrombosis en 11 y 15 pacientes (4.4% vs 5.9%  $p < 0.05$ ) y 2 y 5 sangrados mayores (5.3% vs 2.4%  $p = 0.44$ ).

De nuevo, los pacientes con cáncer no son comparables a estas poblaciones y tampoco lo son sus objetivos con los de esta tesis. Retrombosis y sangrado mayor a 90 días son objetivos que probablemente representan mejor la seguridad del tratamiento (para los que estos estudios estaban diseñados principalmente) que la factibilidad del tratamiento ambulatorio. Más recientemente el estudio Zondag<sup>131</sup> investigó si los criterios clínicos del estudio Hestia podrían ser útiles para seleccionar a pacientes de bajo riesgo para tratamiento ambulatorio. Este estudio también incluyó una pequeña proporción de pacientes con cáncer. Los pacientes compusieron una cohorte que cumplía 11 características para ser tratados en domicilio. Los objetivos fueron de nuevo mortalidad, retrombosis y sangrados mayores a 90 días. En total, 530 pacientes fueron evaluados y 297 tratados en domicilio. De este grupo, un 2% de pacientes tuvieron una recurrencia, 1% de ellos sangrado mayor y 1% falleció en el periodo de estudio. Ningún paciente falleció como consecuencia de la EP. Este estudio mostró que los criterios de Hestia eran útiles para discriminar una población de pacientes con PE que pudieran tratarse de manera segura en domicilio.

Pero de nuevo, representados los pacientes con cáncer en mayor o menor medida, los criterios de Hestia continúan apoyándose en PESI para su valoración, lo que pone en duda la factibilidad de su aplicación a nuestra población. Más allá de este factor, no parece sorprender que sus criterios de exclusión parezcan semejantes a los de nuestro conglomerado asintomático: inestabilidad hemodinámica, necesidad de oxígeno suplementario, presencia de síntomas.



Para finalizar con los trabajos en población general, algunos estudios observacionales retrospectivos incluyeron también un pequeño número de pacientes. Con el fin de sintetizarlos, la revisión de Squizzato y Galli<sup>114</sup>, analizó 928 pacientes de un total de 11 estudios observacionales. Se dispuso de datos sobre los objetivos de 6 de ellos: ningún paciente falleció en los primeros 7-10 días de seguimiento, siete pacientes tuvieron una recurrencia y 2 un sangrado mayor. También incluyó un número limitado de pacientes con cáncer el estudio de Erkens<sup>132</sup> que incluyó 260 pacientes que mostraron a 90 días una mortalidad de 5% vs 26.7% ( $p < 0.000$ ); similar tasa de recurrencias y sangrados mayores de 1.5% en el grupo ambulatorio vs 8.0% en el grupo hospitalizado ( $p < 0.001$ ).

Tres trabajos son de especial interés en el contexto de nuestro estudio, por la inclusión de pacientes con cáncer y PE y por los objetivos empleados, comparables a los de esta tesis. Uno de ellos es la serie prospectiva de Font et al<sup>133</sup>, publicada en 2014 y con un 100% de pacientes con PE y cáncer. Se compararon 138 pacientes en dos cohortes no emparejadas por riesgo en la que los pacientes se trataron en el hospital o de manera ambulatoria. Los objetivos del estudio fueron la mortalidad, recurrencia y sangrado mayor a 30 días y 90 días. Los pacientes mostraron una mortalidad de 18% vs 3% ( $P = .06$ ) a 30 días y de 34% vs 10% a 90 días ( $P = .001$ ). Recurrencias y sangrados mayores no resultaron significativos y fueron en el grupo ambulatorio del 0% y 4.8% a 30 días respectivamente. Ningún paciente requirió reingreso durante su tratamiento ambulatorio. Aunque esta serie no ofrece datos a 15 días, sí que es posible contrastar con uno de nuestros objetivos secundarios: mortalidad, recurrencias y sangrados a 30 días. En nuestro trabajo, ningún paciente falleció en los primeros 30 días a causa de la EP. Fallecieron 15 pacientes de esta cohorte (5.5%) como consecuencia del propio cáncer (2.9%), por infección (0.4%) o por causa mixta EP/cáncer (2.2%). Esta tasa de mortalidad es discretamente superior a la reportada por Font et al, si bien también lo es la de la cohorte hospitalizada (22.5%), lo cual nos hace suponer un peor pronóstico basal de la población de nuestro estudio. Las tasas de sangrado mayor y retrombosis no mostraron en nuestras cohortes diferencias significativas y fueron semejantes a las reportadas por Font et al. Un aspecto relevante en este trabajo fue la inclusión de un elevado número de casos incidentales. En concreto, el grupo hospitalario contuvo un 14% de casos y el grupo ambulatorio un 89% de ellos. Esta proporción fue aun mayor en nuestra serie, con un 56.7% del total de casos, siendo la proporción del 38% en el grupo hospitalario y del 91.3% en el grupo ambulatorio.

Este hecho es de particular importancia por su impacto en la supervivencia y en la historia natural general del episodio de EP. En un artículo posterior, Font et al<sup>100</sup> describen tres escenarios diferentes según la expresión clínica de la EP: EP sintomática, EP incidental sintomática y EP incidental verdaderamente asintomática. En dicho trabajo, los pacientes con EP incidental verdaderamente asintomática se definían como (1) diagnóstico de EP en TC programado. (2) Tensión arterial mayor o igual a 100 mm Hg. (3) Frecuencia cardíaca menor a 100 sístoles por minuto. (4) Frecuencia respiratoria menor o igual a 20 respiraciones por minuto y (5) saturación basal de oxígeno mayor o igual al 95%. Estos pacientes, que suponían el 31% de la población de estudio, mostraron una mortalidad a 30 días del 3%, comparados con el 20% de la EP no sospechada sintomática y el 21% de la EP sospechada sintomática. Es por tanto esperable que, junto a la presencia de síntomas, presente en la práctica totalidad de los criterios de exclusión de los distintos trabajos referidos, el carácter incidental de la EP se erija como el siguiente factor en importancia a la hora de definir a nuestro conglomerado asintomático.

Nuestra serie no es la primera en reflejar este hecho. Resultados semejantes fueron obtenidos por Sun et al<sup>85</sup>, que comparó pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados de EP incidental y EP sintomático. En este caso, la mediana de supervivencia fue significativamente mejor para el grupo de pacientes con EP



asintomático (9,3 vs. 4,2 meses;  $p = 0,001$ ). Esto podría ser debido a la inclusión exclusivamente de pacientes asintomáticos (verdaderamente asintomáticos) en el grupo de EP incidental.

También presenta aspectos en común con nuestro trabajo la serie retrospectiva de Roy et al<sup>134</sup>, con una población de 1081 pacientes y una proporción de pacientes con cáncer del 34% en su brazo de tratamiento ambulatorio, que incluía 505 pacientes. En este caso, como en el nuestro, el objetivo principal fue la mortalidad, recurrencia y sangrado mayor a 15 días. La mortalidad fue mayor que en nuestra serie en el grupo ambulatorio, con un 2.8% frente al 8.2% del grupo hospitalizado. Las tasas de recurrencia y sangrado mayor del grupo ambulatorio fueron respectivamente del 0.6% y 0%, siendo la segunda menor a la de nuestra serie (1.8%).

Por último, destacar la serie del grupo RIETE por el tamaño de su población, porque incluyó una importante proporción de pacientes con cáncer y porque incluyó resultados a 10 días de seguimiento. Se trata de un estudio de cohorte procedente del Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE). Su objetivo primario era desarrollar y validar una herramienta de predicción capaz de identificar adecuadamente a los pacientes con EP de bajo riesgo de complicación a corto plazo y compararla con los dos modelos previamente validados: PESI y sPESI. De 18.030, 3.644 (20%) fueron pacientes con cáncer, de ellos, 1580 (8.8%) con cáncer metastásico. La tasa de recurrencia a 10 días fue del 0.25%. La tasa de sangrado mayor fue del 1.09%. La tasa de mortalidad a 10 días fue del 2.5%. Las variables predictoras de mal pronóstico fueron el fallo cardiaco, inmovilización reciente, sangrado mayor reciente, cáncer, hipotensión, taquicardia, hipoxemia, insuficiencia renal y recuento plaquetario anormal. De un lado, los resultados a 10 días de esta serie son semejantes a los presentados en esta tesis. De otro lado, las variables predictoras, como en las herramientas previas disponibles, contienen a la variable cáncer, y por tanto, lo hacen difícilmente aplicable en esta población. Llama la atención que la presencia de síntomas no se encuentre entre ellas, como si lo hace en la definición de nuestro "conglomerado sintomático". También fue objetivo de este trabajo validar las escalas PESI y sPESI. Si bien entre nuestros datos se encuentra el valor de estas escalas, no hacemos alusión a ellas en nuestros resultados. Es cierto que la herramienta más validada y recomendada por las guías para identificar un grupo de pacientes con EP de bajo riesgo es el *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI). Sin embargo, tanto este como otros modelos como el sPESI o el Geneva Prognostic Scoring (GPS), tienen como característica común la inclusión del cáncer como uno de los predictores de mortalidad más importantes. Esto distorsiona su aplicación debido a una sobreestimación del riesgo de los pacientes oncológicos y condicionan que, en nuestra opinión, no tengan un rendimiento óptimo en nuestra población.

Nuestro trabajo tiene la fortaleza de aportar la mayor serie que evalúa el tratamiento ambulatorio de pacientes con EP y cáncer. En nuestra opinión, el objetivo a través del cual se mide la seguridad, la tasa de complicaciones a 15 días, es también más apropiado a la población oncológica que los objetivos clásicos de mortalidad, retrombosis y sangrado mayor a 30 y 90 días, más propios de la población general y de la evaluación de la seguridad del tratamiento. Por el contrario, las limitaciones de este estudio radican en no haber podido explorar detalles acerca de los protocolos locales de alta hospitalaria. Tampoco se recoge información sobre la situación psicosocial del paciente y su apoyo socio-familiar, aspectos claves en la factibilidad del tratamiento ambulatorio. Por último, por su cronología, los datos reportados se refieren, de manera fundamental, al tratamiento con HBPM y no se exploran datos en referencia a los nuevos anticoagulantes orales. Tampoco en referencia a biomarcadores.



Para concluir, esta tesis contribuye a una mejor comprensión de la práctica clínica actual y las razones para la decisión del tratamiento ambulatorio de la EP en el paciente con cáncer, especialmente de aquel asintomático e incidental. También describe las áreas que precisan de mayor profundidad de estudio y que suponen una oportunidad para la innovación clínica y la colaboración multidisciplinar en el cuidado de estos pacientes. Los datos aportados por esta tesis, apoyan el desarrollo de estudios prospectivos con intervención específica (selección de pacientes para manejo ambulatorio según características preestablecidas) en la población de pacientes con EP y cáncer.



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71

capítulo  
**6**

# Conclusiones

1. Esta tesis aporta datos de la vida real de una cohorte amplia de pacientes con EP y cáncer, un escenario y una población de los que disponemos evidencia muy limitada.
2. Nuestros resultados, obtenidos de una serie ambispectiva de 790 pacientes consecutivos, permiten caracterizar un perfil de bajo riesgo de complicaciones en pacientes con EP y cáncer.
3. Este trabajo identifica una población de 277 pacientes tratados en domicilio. Sus diferencias respecto a la población tratada en hospital fue un mejor ECOG, una menor proporción de TVP concurrente y una mayor proporción de pacientes en tratamiento activo.
4. Los pacientes que se trataron en domicilio se encontraban en su mayoría, al diagnóstico de la EP, asintomáticos, hemodinámicamente estables. En una proporción mayor al 90% de casos, fueron diagnósticos incidentales.
5. Desde el punto de vista radiológico, los pacientes manejados de forma ambulatoria presentaron más frecuentemente eventos unilaterales y con menor frecuencia se observó infarto pulmonar comparado con los pacientes que se trataron en el hospital.
6. El 96.4% de los pacientes que se trataron en domicilio tuvieron una evolución favorable. La tasa de complicaciones a 15 días, objetivo principal de nuestro estudio fue del 3.6% en la población ambulatoria, frente a un 20.9% en la población que recibió tratamiento hospitalario.
7. La mortalidad por todas las causas a 30 días del grupo ambulatorio fue del 5.5% y no se registraron muertes atribuibles a la EP.
8. La proporción de hemorragias mayores fue significativamente menor en el grupo ambulatorio comparado con el tratado en el hospital (2.2% vs 4.9%) No se observaron diferencias entre los grupos en relación con la incidencia de retrombosis.
9. Nuestro trabajo evidencia la heterogeneidad de criterio en la decisión de manejo hospitalario versus ambulatorio. Dentro de la población tratada en el hospital, identificamos una subpoblación (30.77%) que compartía características con la población tratada de manera ambulatoria. Eran pacientes con un ECOG favorable, mayor proporción de localización tumoral digestiva y menor proporción pulmonar respecto al grupo hospitalario, situación estable de su enfermedad oncológica y seguimiento de tratamiento activo. Eran asintomáticos y su diagnóstico incidental.
10. Este subgrupo compartía así mismo, una baja tasa de complicaciones, del 5.1%. No presentó muertes a 15 días atribuibles a EP.



11. En el global de la población tratada en el hospital, la presencia de síntomas fue la causa más frecuente de ingreso hospitalario (49.9%). Sin embargo, esto no fue así en el subgrupo de pacientes del conglomerado asintomático, que ingresaron en su mayoría por dudas sobre la seguridad del tratamiento ambulatorio (56.4% vs 11.1%).
12. Nuestro trabajo genera la hipótesis de que este grupo adicional de pacientes pudieran potencialmente ser candidatos a un tratamiento ambulatorio.
13. El tratamiento ambulatorio seguro de los pacientes EP y cáncer representaría una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud y un ahorro significativo de los costes.





# Bibliografía

1. EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 26/12/16]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. WHO Cancer Mortality Database. [último acceso el 13/01/17]. Accesible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones 2016. [último acceso el 21/12/17]. Accesible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf)
5. Chirlaque MD et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 2017 Jul 17. doi: 10.1007/s12094-017-1710-6.
6. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Rede-can); octubre de 2014.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Benjamin EJ, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095–2128.
8. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet Lond Engl. 1999;353(9159):1167-73.
9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98:756–764
10. Yusuf HR, Tsai J, Atrash HK, Boulet S, Grosse SD. Venous thromboembolism in adult hospitalizations—United States, 2007–2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:401–404.
11. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Nov;34(11):2363-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.



12. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.
13. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522-529.
14. Trousseau, A., Baillièrre, J. (e Hijos)., Hotel-Dieu (Paris). (1865). *Clinique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 2e ed., rev. et augm. Paris: J.-B. Baillièrre.
15. Bouillaud S, Bouillaud J. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med*. 1823;1:188-204.
16. Illtyd James T, Matheson NM. Thrombophlebitis in cancer. *Practitioner*. 1935;134:683-684.
17. Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer*. 1938;34:566-585.
18. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL., Dexter L L, Dalen JE. Occult Cancer in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 1982;96:556-60.
19. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: Risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17-21.
20. Prandoni P, Falanga A, Piccioli P. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-410.
21. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.
22. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.
23. Lyman GH, Khorana A, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2189-204.
24. Wun T, White R. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest* 2009; 27: 63-74.
25. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-464.
26. Gomes MP, Deitcher SR. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Huntington)* 2003; 17: 126-135.
27. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989; 42: 805-809.



28. Thompson CM, Rodgers RL. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *Am J Med Sci* 1952; 223; 469-476.
29. Soto Ortega I. Tromboembolismo venoso y cáncer. Springer Experience & Drug Evidence: Aplicabilidad Clínica. Rovi. 2014.
30. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000 343: 1846-1850.
31. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305:487-94.
32. Den Exter PL, Gómez V, Jiménez D, Trujillo-Santos J, Muriel A, Huisman MV, et al. A clinical prognostic model for the identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism and active cancer. *Chest*. 2013; 143:138-45.
33. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11 : 1402-29.
34. Connolly GC, Francis WF. Cancer-associated thrombosis. *Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:684-91.
35. Carmona-Bayonas, A, Sánchez-Cánovas M, Plasencia JM, Custodio A, Martínez de Castro E, Virizuela JA, et al. Key points to optimizing management and research on cancer-associated thrombosis. *Clin Transl Oncol*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1692-4>.
36. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:958-65.
37. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Una visión moderna de la hemostasia. *Coagulación* 2009; 53:19-23.
38. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359:938-49.
39. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006;99:581-93.
40. Szotowski B, Antoniak S, Poller W, Schultheiss H-P, Rauch U. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res*. 2005;96:1233-9.
41. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532-5.
42. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3:1590-6.
43. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost JTH*. 2013;11:223-33.



44. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2013;131 Suppl 1: S59-62.
45. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243:89-95.
46. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in
47. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137:955-60.
48. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-22.
49. Kovac M, Kovac Z, Tomasevic Z, Vucicevic S, Djordjevic V, Pruner I, et al. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen - results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med.* 2015;26:63-7.
50. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110:2339-46.
51. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30:3870-5.
52. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, Pabinger I. Comment on Ferroni et al.: Impact of chemotherapy on venous thromboembolism.: Comment to: Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *HAEMATOL/2012/073338 and HAEMATOL/2013/092528.* *Haematologica.* 2014;99:e28-29.
53. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, Lecumberri R, Gujjarro R, Madridano O, et al. Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:905-11.
54. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindi.r MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results.
55. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275.
56. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-82.



57. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-15.
58. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman Gh Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110:2339-46.
59. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118:555-68.
60. Otten HB, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004;164:190-4.
61. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10021):849-56.
62. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst RBlom JW, Vanderschoot JPM, Oostindi.r MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR.* Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost JTH.* 2006;4:529-35.
63. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1232-9.
64. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients. A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2277-85.
65. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011;29:1757-64.
66. Faruque LI, Lin M, Battistella M, Wiebe N, Reiman T, Hemmelgarn B, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One.* 2014;9:e101145.
67. Zhang D, Zhang Xi ZC. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-VEGF agents in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis and systematic review. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3695-704.
68. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic events associated with bevacizumab plus chemotherapy for patients with colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heal Drug Benefits.* 2016;9:221-32.



69. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1814-23.
70. Sonpavde G, Je Y, Schutz F, Galsky MD, Paluri R, Rosenberg JE, et al. Venous thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87:80-9.
71. Qi WX, Min DL, Shen Z, Sun YJ, Lin F, Tang LN, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;132:2967-74.
72. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*. 2004;292:1867-74.
73. Jang S, Zheng C, Tsai HT, Fu AZ, Barac A, Atkins MB, et al. Cardiovascular toxicity after antiangiogenic therapy in persons older than 65 years with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2016;122:124-30.
74. Salgado M, Muñoz Langa J. Riesgo y Manejo de la Enfermedad Tromboembólica (ETE) en pacientes que Reciben Terapia Molecular Antiangiogénica (Anticuerpos Monoclonales e Inhibidores de Tirosina Quinasa). *Revisiones científicas de la Sociedad Española de Oncología Médica*.
75. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol*. 1989;42:135-9.
76. Tapson V. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-
77. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363:266-74.
78. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Font C, Plasencia-Martínez J, Calvo-Temprano D, Otero R, et al. The prognostic impact of additional intrathoracic findings in patients with cancer-related pulmonary embolism. *Clin Transl Oncol*. 2017. <https://doi.org/10.1007>.
79. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078-83. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3078
80. 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;15:100:3484-8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
81. Khorana AA, O'Connell C, Agnelli G, Liebman HA, Lee AYY; Subcommittee on Hemostasis and Malignancy of the SSC of the ISTH. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2602-4.



82. Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, Imberti D, Malato A, Nitti C, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1081-3.
83. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, Dipiro PJ, Johnson BE, Hatabu H, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* 2012;78:161-6.
84. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Malý R, Babalis D, et al.; RIETE Investigators. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb. Res.* 2012;129(Suppl 1), S16-9.
85. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer.* 2010;69:330-6.
86. Den Exter PL, Van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruij MJ, Kamphuisen PW, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013;122:1144-9.
87. van der Hulle, T., den Exter, P. L., Planquette, B., Meyer, G., Soler, S., Monreal, M., ...Klok, F. A. (2016). Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 14, 105-113.
88. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125:518-22.
89. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1879-81.
90. Van Es N, Bleker SM, Di Nisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl.):S172-8.
91. D'izarn MS, Prim AC, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J. Thromb Haemost.* 2012;10:2032-8.
92. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, Buller HR, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2010;104:1049-54.
93. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2011;22:2101-6.
94. O'Connell C, Razavi P, Liebman HA. Symptoms adversely impact survival among patients with cancer and unsuspected pulmonary embolism. *J Clin Oncol.* 2011;29:4208-9.
95. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, Krajewski KM, Andriole K, van den Abbeele AD, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer.* 2011;117:3860-6.



96. Tresoldi S, Flor N, Luciani A, Lombardi MA, Colombo B, Cornalba G. Contrast enhanced chest-MDCT in oncologic patients. Prospective evaluation of the prevalence of incidental pulmonary embolism and added value of thin reconstructions. *Eur Radiol.* 2015;25:3200-6.
97. Pena E, Kimpton M, Dennie C, Peterson R, Le Gal G, Carrier M. Difference in interpretation of computed tomography pulmonary angiography diagnosis of subsegmental thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:496-8.
98. Den Exter PL, van der Hulle T, Hartmann IJ, Jiménez D, Klok FA, Huisman MV, et al. Reliability of diagnosing incidental pulmonary embolism in cancer patients, *Thromb Res.* 2015;136:531-4.
99. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011;29:2405-9.
100. Font C, Carmona-Bayonas A, Beato C, Reig O, Saez A, Jimenez-Fonseca P, Plasencia JM, Calvo-Temprano D, Sanchez M, Benegas M, Biosca M, Varona D, Vicente MA, Faez L, Solis MD, de la Haba I, Antonio M, Madridano O, Castanon E, Martinez MJ et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600282.
101. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Stud. *J Clin Oncol.* 2014;32:3607-12. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7433
102. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1028-35. DOI: 10.1111/jth.12923.
103. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.004
104. Pina E, Antonio M, Peris J, et al. Bemiparin as a long-term treatment for venous thrombosis in cancer patients: the ELEBAMA study. *Clin and Transl Oncol.* 2019. DOI: 10.1007/s12094-019-02159-y.
105. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100:943-8. 34.
106. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383-9.
107. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jimenez D, Laserna E, et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events



in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:617–22.

108. Wicki J, Perrier A, Perneger TVV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):548–52.
109. Kline JA, Roy PM, Than MP, Hernandez J, Courtney DM, Jones AE, et al. Derivation and validation of a multivariate model to predict mortality from pulmonary embolism with cancer: the POMPE-C tool. *Thromb Res.* 2012;129:e194–9. 36.
110. Den Exter PL, Jiménez D, Kroft LJM, Huisman MV. Outcome of incidentally diagnosed pulmonary embolism in patients with malignancy. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:399–405.
111. Carmona-Bayonas A, Font C, Jiménez-Fonseca P, Fenoy F, Otero R, Beato C, et al. On the necessity of new decision-making methods for cancer-associated, symptomatic, pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2016;143:76–85.
112. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 3: 175–183.
113. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 454S–545S.
114. Squizzato A, Galli M, Dentali F, et al. Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33: 1148–1155.
115. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
116. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
117. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041–6.
118. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e010324.
119. Singer AJ, Thode HC, Peacock WF. Admission rates for emergency department patients with venous thromboembolism and estimation of



the proportion of low risk pulmonary embolism patients: a US perspective. *Clin Exp Emerg Med* 2016; 3: 126–31.

120. Fermann GJ, Erkens PM, Prins MH, Wells PS, Pap ÁF, Lensing AWA. Treatment of pulmonary embolism with rivaroxaban: outcomes by simplified Pulmonary Embolism Severity Index score from a post hoc analysis of the EINSTEIN PE study. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 299–307.
121. Howard L, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, Everett B, Free C, Horner D, Hunter L, Kaler J, Nelson-Piercy C, O'Dowd E, Patel R, Preston W, Sheares K, Tait C. British Thoracic Society guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax* 2018; 73: ii1–ii29.
122. Medina A, Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MPA, Chen CZ, Grosso MA, Mercuri MF, Segers A, Verhamme P, Vanassche T, Wells PS, Lin M, Winters SM, Weitz JI, Buller HR. Outpatient management in patients with venous thromboembolism with edoxaban: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Thromb Haemost* 2017; 117: 2406–14.
123. Fang MC, Fan D, Sung SH, Witt DM, Yale SH, Steinhubl SR, Go AS. Outcomes in adults with acute pulmonary embolism who are discharged from emergency departments: the Cardiovascular Research Network Venous Thromboembolism study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1060–2.
124. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. National trends in home treatment of acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 115–21.
125. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41–8.
126. Singer AJ, Xiang J, Kabrhel C, Merli GJ, Pollack C, Tapson VF, Wildgoose P, Peacock WF. Multicenter trial of rivaroxaban for early discharge of pulmonary embolism from the emergency department (MERCURY PE): rationale and design. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 1280–6
127. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 126: e1–e5.
128. Beer JH, Burger M, Gretener S, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 186–187.
129. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209–211.
130. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 733–738.



131. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip MJ, Vlasveld T, de Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1500–7.
132. Erkens P, Gandara E, Wells P, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010; 11: 2412-2417.
133. Font C, Carmona-Bayonas A, Fernandez-Martinez A, Beato C, Vargas A, Gascon P, Otero R. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 365–73.
134. Roy PM, Corsi DJ, Carrier M, Theogene A, de Wit C, Dennie C, Le Gal G, Delluc A, Moumneh T, Rodger M, Wells P, Gandara E. Net clinical benefit of hospitalization versus outpatient management of patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 685–94.
135. Maestre A, Sánchez R, Rosa V, Aujesky D, Lorenzo A, Barillari G, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med.* 2010 Oct;21:377-82. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.004. Epub 2010 Jul 31. PMID: 20816588.



ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**00008744e2000053853**

CSV

**GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**28/10/2020 11:09:28 Horario peninsular**



GEISER-c4d0-9a78-602d-40f8-9de7-db3b-ce73-3b71



# Anexos

## ANEXO 1. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Título: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario". Estudio EPIPHANY.

Promotor: Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia

Dr. \_\_\_\_\_

del Servicio de \_\_\_\_\_

del Hospital \_\_\_\_\_

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del estudio titulado: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario", cuyo promotor es la Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia, y:

- Que acepta participar como investigador principal en este estudio y conoce el protocolo del mismo.
- Que recogerá, registrará y notificará los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorias oportunas.
- Que facilitará las auditorias y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
- Que sabrá responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
- Que los colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.
- Que informará de su participación en el estudio a los responsables de la dirección del centro al que pertenece.



Dr/Dra. \_\_\_\_\_

Investigador colaborador

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



## ANEXO 2. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

Título: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario". Estudio EPIPHANY.

Promotor: Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia.

El Dr.....

Con la firma de este documento, el abajo firmante, como investigador coordinador del estudio, se compromete a:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio.
- Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.
- No firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni comprometerse a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner a riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

Firma del investigador coordinador:

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



### ANEXO 3. CONFORMIDAD DEL CEIC



CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Informe Dictamen Protocolo Favorable  
Estudio ~~observacional~~ post-autorización (EPA)

C.P. - C.I. EST-11/13

20 de marzo de 2013

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 20/03/2013, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** " Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario". Estudio EPIPHANY, EPA-OD.

**Código Promotor:** Código Interno: EST-11/13

**Promotor:** Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia.

**Monitor/ CRO:** Otros (académico)

**Versión Protocolo Evaluada:** -versión 2.3 de 10-Marzo-2013

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:**

**Fecha Entrada:** 11/03/2013

**Investigador Principal:** Dr. Alberto Carmona Bayona, Oncología, H.G.U. "Morales Meseguer".

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- Se cumple la legislación aplicable.

2º. Aunque habría que indicar cómo se realiza la validación de la escala y que el responsable del fichero y que la publicación de los datos es obligatoria.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**. Se debe indicar como se va a realizar la validación de la escala. Recordamos que el Promotor es el responsable del fichero y que la publicación de los datos es obligatoria.

Lo que firmo en Murcia, a 20 de marzo de 2013

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer



## ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario". Estudio EIPHANY.

Promotor: Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia

En el Servicio de Oncología del centro..... se está realizando un estudio en el que se le invita a participar después de que haya leído la información que se le facilita en estas páginas, y haya consultado y aclarado todas las dudas. Pregunte a su médico cualquier duda, y solicítele cualquier aclaración que considere necesaria, para que pueda decidir de forma libre y con la información necesaria, si quiere o no participar en este estudio.

La embolia de pulmón es una de las complicaciones más relevantes que ocurren en pacientes con neoplasias y/o pacientes tratados con quimioterapia. Para este tipo de patología se utilizan anticoagulantes, que permiten evitar la aparición de eventos nuevos en un número muy elevado de casos. No obstante, aún hay aspectos del tratamiento que no se conocen del todo.

En particular, la mayoría de los estudios que existen sobre este tipo de complicación se han realizado principalmente en pacientes que, o bien no tenían neoplasias, o no estaban recibiendo quimioterapia. Se piensa que estos factores hacen que el tratamiento sea un poco más complicado, por el mayor riesgo de sangrados y recaídas de la trombosis en estos casos.

Además, el estudio inicial de las neoplasias y el control de la eficacia de la quimioterapia implica la necesidad de hacer estudios radiológicos frecuentes, principalmente "scanners". Esto supone que en la actualidad se detectan muchas embolias de pulmón, que no han sido advertidas previamente por los pacientes porque causaban pocos síntomas, o estos eran confundidos con los propios de la enfermedad de base. En la actualidad, la mayoría de los oncólogos consideran que estos casos tienen que tratarse igual que aquellos en los que el paciente acude al Servicio de Urgencias por síntomas de embolia pulmonar. Sin embargo, como esta situación es relativamente nueva en medicina, todavía hay algunas dudas prácticas sobre cómo hay que clasificar algunos casos y cómo optimizar su tratamiento.

La mayoría de los oncólogos piensan que se debería investigar más sobre las embolias de pulmón de los pacientes oncológicos, para mejorar la seguridad de los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido se han desarrollado varias escalas que permiten pronosticar el riesgo de en cada situación. Sin embargo, existen motivos para pensar que estas clasificaciones podrían mejorarse, con el objetivo de aumentar la eficacia y la seguridad del tratamiento de soporte de esta complicación.

El objetivo del estudio EIPHANY es precisamente contribuir a aclarar estas cuestiones. Su participación consistiría en autorizar la obtención de determinados datos clínicos de su historia clínica, sin llevarse a cabo ninguna modificación en el manejo habitual de estos episodios. Los resultados de esta investigación podrían ayudarnos a esclarecer qué pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones, y por tanto, a intentar reducir en el futuro la incidencia de las mismas.



## Pacientes participantes en el estudio

Se prevé una participación de 1625 pacientes.

## Procedimientos del estudio

A lo largo del tratamiento de su episodio de embolia de pulmón, su médico recogerá una serie de parámetros sobre su estado de salud y evolución. La información necesaria para el estudio será recogida de su historia clínica y de las entrevistas que mantenga con su médico. Esta información consiste en parámetros analíticos, radiológicos y variables relacionadas con su historial clínico previo, datos clínicos del episodio actual, y datos referentes a la evolución de su patología (como por ejemplo, aparición de nuevas trombosis, de sangrado, etc).

## Beneficios y riesgos de la participación en el estudio

Usted será tratado según la practica clínica habitual de su médico. No existen beneficios específicos relacionados con su participación, ni tampoco tendrá un riesgo adicional diferente al que de por sí tiene su enfermedad. El beneficio del estudio proviene de la obtención de datos que completarán el conocimiento de la enfermedad. Este hecho podrá ser usado por la comunidad científica y médica, para establecer nuevas investigaciones y medidas terapéuticas, que redundará, finalmente, en una mejora asistencial de los pacientes con embolia de pulmón.

## Carácter voluntario de la participación

Si decide participar en este estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento escrito. Si después de pensarlo, decide no participar en el estudio, o una vez que está participando posteriormente cambia de idea, por favor, informe a su médico. Es usted quien tiene que decidir libremente si participar o no, y su médico no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni la juzgará su decisión. Si elige abandonar el estudio después de decidir su participación (incluida la posibilidad de que sus datos se destruyan y no resulten analizados), no tendrá que explicar los motivos que le han llevado a tomar esa decisión, y se le ofrecerá el tratamiento que su médico piense que se adecua mejor y la misma calidad asistencial.

Su participación, por tanto, es de carácter voluntario y si decide retirarse del estudio no se alterará su relación con los médicos, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento clínico ni en su tratamiento. También el promotor podrá terminar el estudio, durante el desarrollo del mismo.

## Confidencialidad de los datos personales

Toda la información relativa al paciente será tratada de forma estrictamente confidencial. El paciente sólo será identificado por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la Ley Orgánica 15/1999. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. La información obtenida de este estudio no podrá ser revelada a ninguna persona sin su consentimiento por escrito, excepto a su médico o sus colaboradores, al promotor del estudio o sus representantes, a los coordinadores, a los Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales donde se esté realizando el estudio y, en el caso de que se requiera, a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas.



Los expertos autorizados del promotor podrán supervisar la realización del estudio a través de la denominada monitorización o auditoria, para que puedan confirmar que la información recogida durante el estudio es exacta. Estos expertos, así como los miembros de las autoridades, tienen el derecho de inspeccionar los datos médicos originales (historia médica, datos de laboratorio, etc.) del paciente. Pero siempre se mantendrá la confidencialidad de los datos según la legislación vigente.

En la práctica, la transmisión de la información se hará de forma que no permita identificar al paciente. El médico y sus colaboradores en el estudio transmitirán la información a través de un CRD electrónico al servidor dispuesto para tal fin. Los datos finalmente registrados en la base de datos central serán analizados por el promotor y el Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Morales Meseguer.

Los resultados obtenidos en este estudio se usarán para presentaciones o publicaciones científicas. En el caso de que los resultados de este estudio se publicasen, el nombre del paciente no será nunca mencionado. En dichas publicaciones o presentaciones se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre.

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y que se realizará cumpliendo la legislación europea y española vigente para este tipo de estudios.

### Persona de contacto

Durante todo el estudio podrá formular cualquier pregunta que tenga. Si tiene algún problema o más preguntas sobre el estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación:

Nombre: .....

Dirección: .....

Teléfono: .....



## ANEXO 5. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario". Estudio EIPHANY.

Promotor: Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia.

Yo,..... (nombre y apellidos del paciente)

He recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario".

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor.....

Comprendo que mi decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Recibiré una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

.....

Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

Firma del paciente:

Fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

.....

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma del investigador:

Fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

.....



## ANEXO 6. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título: "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario". Estudio EIPHANY.

Promotor: Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia

Yo,..... (nombre y apellidos del testigo imparcial)

confirmando que el paciente .....  
,(nombre y apellidos del paciente)

ha recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado "Tromboembolismo pulmonar en pacientes con neoplasia: características clínicas y análisis de factores pronósticos para el tratamiento domiciliario".

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con el doctor.....

Comprende que su decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Entiende que al acceder a participar en este estudio, consiente en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de sus datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Presta libremente su conformidad para participar en el estudio y que sus datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Recibirá una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

Nombre y apellidos del testigo imparcial (en mayúsculas)

Firma del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma del investigador: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

