

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

---

FACULTAD DE MEDICINA



## **Duración del tratamiento anticoagulante en la Enfermedad Tromboembólica Venosa asociada al cáncer**

Autor:

Aurora Solier López

Directores:

Dr. Luis Jara Palomares

Dra. Remedios Otero Candelera

TESIS DOCTORAL  
2024



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis, el Dr. Luis Jara y la Dra. Remedios Otero, sin los cuales este proyecto jamás habría visto la luz. Gracias por vuestra paciencia, ayuda y perseverancia, y por haber sabido animarme a continuar con el trabajo.

Al Dr. David Jiménez, gran experto en la materia, mi actual jefe y que me dio la oportunidad de trabajar junto a él desde que acabé la residencia. Sin él, nunca habría tenido la presión constante por ser mejor y conseguir terminar esta tesis.

A mi querida amiga y compañera, la Dra. Raquel Morillo, que ha llegado a ser como mi hermana mayor en la vida y en esto que es la Neumología y que ha visto mi crecimiento personal y profesional desde el comienzo de la especialidad hasta el día de hoy. Gracias por apoyarme en toda ocasión, ayudarme y animarme en los momentos oscuros y ser mi referente siempre.

A mis inestimables amig@s, de dentro y fuera del hospital. Especial mención a dos de ellas. Esther, que me incluyó en su vida desde el principio, haciendo que Madrid fuera un hogar, aún cuando todavía era residente y yo adjunta solitaria y recién aterrizada en el Hospital Ramón y Cajal, con la que he sufrido momentos duros durante una pandemia y con la que he disfrutado muchísimo de la vida en general. Tamara, mi amiga del alma y de toda la vida, que me ha acompañado en todos los momentos buenos y malos por los que he pasado, mostrando su apoyo incondicional que sin el cual, nada habría sido como es.

Y por último, mi especial e inmenso agradecimiento a mis padres y hermana. Papá, Mamá, sois mi ejemplo en la vida, el único motivo de que quisiera realizar la tesis doctoral desde el primer instante en el que tuve la oportunidad y por lo que he seguido luchando día tras día. Sin vuestro incalculable esfuerzo, cariño infinito y apoyo absoluto, no me habría convertido en la persona que soy ni habría llegado a dónde estoy. Gracias por seguirme en cada paso que doy. Hermana, mi mitad, mi soporte de vida, que sin estar cerca y presente la mayor parte del tiempo, haces que eso no se note, que sin hablarnos, nos entendemos. Continuaremos arreglando el mundo.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1.2 Fisiopatología .....	11
1.3 Dimensión del problema socio sanitario.....	12
1.3.2 Costes socio sanitarios .....	14
1.4 Diagnóstico.....	14
1.5 Factores de riesgo de ETV .....	22
1.6 Relación entre la enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer .....	27
1.7 Incidencia de la trombosis asociada al cáncer .....	28
1.7.1 Tipo de tumor.....	29
1.7.2 Estadío del cáncer .....	30
1.7.3 Tratamiento oncológico recibido .....	31
1.8 Tratamiento de la ETV en la población general .....	32
1.8.1 Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el paciente oncológico.....	33
1.8.2 Anticoagulantes de acción directa (ACOD) en el paciente oncológico .....	35
1.9 Hemorragias y recurrencias de ETV en pacientes con cáncer .....	37
1.10 Duración del tratamiento anticoagulante en el paciente con cáncer.....	42
1.11 Marcadores de recurrencia trombótica.....	44
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>53</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
3.1 Objetivos principales.....	59
3.2 Objetivos secundarios .....	59
<b>4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS ARTÍCULO 1.....</b>	<b>61</b>
Tratamiento con Tinzaparina en pacientes con trombosis asociada a cáncer más allá de 6 meses: estudio TiCAT.....	61
4.1 Material y métodos.....	63
4.1.1 Diseño del estudio.....	63
4.1.2 Programa de tratamiento.....	63
4.1.3 Seguimiento .....	64
4.1.4 Variables de resultado.....	64
4.1.5 Análisis estadístico .....	66
4.2 Resultados .....	67

4.2.1 Descripción general de la población de estudio .....	67
4.2.2 Resumen de resultados .....	70
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS ARTÍCULO 2 Y 3 .....</b>	<b>75</b>
Niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la recurrencia de ETV en la trombosis asociada al cáncer tras la retirada de la anticoagulación .....	75
Biomarcadores de recurrencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa tras la suspensión del tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la trombosis asociada al cáncer (estudio Híspalis) .....	75
5.1 Diseño de los estudios.....	77
5.2 Pacientes .....	77
5.3 Programa de anticoagulación y seguimiento.....	78
5.4 Muestras de sangre y evaluación de biomarcadores.....	79
5.5 Estudio de variables .....	80
5.6 Análisis estadístico .....	80
<b>6. RESULTADOS ARTÍCULO 2.....</b>	<b>83</b>
Niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la recurrencia de ETV en la trombosis asociada al cáncer tras la retirada de la anticoagulación .....	83
6.1 Resumen de resultados.....	85
<b>7. RESULTADOS ARTÍCULO 3.....</b>	<b>95</b>
Biomarcadores de recurrencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa tras la suspensión del tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la trombosis asociada al cáncer (estudio HÍSPALIS) .....	95
7.1 Descripción general de la población de estudio .....	97
7.2 Incidencia de las recurrencias de ETV tras la retirada de la anticoagulación. ....	101
7.3 Evolución de los biomarcadores después de suspender la anticoagulación. ....	102
7.4 Papel predictivo de los biomarcadores en la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa.....	106
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>109</b>
8.1 Tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con ETV y cáncer.....	111
8.2 Duración del tratamiento anticoagulante en la trombosis asociada al cáncer.....	115
8.3 Biomarcadores de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer.....	117
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>123</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>127</b>
<b>11. ANEXO.....</b>	<b>157</b>

## ABREVIATURAS

**ETV:** Enfermedad tromboembólica venosa

**TVP:** Trombosis venosa profunda

**TEP:** Tromboembolia de pulmón

**MMII:** Miembros inferiores

**IC:** Intervalo de confianza

**HPTEC:** Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

**US:** Ultrasonidos

**ECG:** Electrocardiograma

**TC:** Tomografía computarizada

**ETT:** Ecocardiografía transtorácica

**Gammagrafía pulmonar de V/Q:** Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión

**VD:** Ventrículo derecho

**IMC:** Índice de masa corporal

**FT:** Factor tisular

**FVIII:** Factor VIII

**RIETE:** Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica

**OR:** Razón de probabilidad o más conocida por su nombre en inglés, Odds Ratio

**HR:** Cociente de riesgos instantáneos o más conocido por su nombre en inglés, Hazard Ratio

**RR:** Riesgo relativo

**DE:** Desviación estándar

**RIQ:** Rango intercuartílico

**AUC:** Área bajo la curva

**HBPM:** Heparina de bajo peso molecular

**HNF:** Heparina no fraccionada

**s.c.:** Subcutánea

**i.v.:** Intravenosa

**AVK:** Antagonistas de la vitamina K

**ACODs:** Anticoagulantes orales de acción directa

**TIH:** Trombocitopenia inducida por heparina

**HNMCR:** Hemorragia no mayor clínicamente relevante

**Hb:** Hemoglobina

**EPO:** Eritropoyetina

**VPP:** Valor predictivo positivo

**VPN:** Valor predictivo negativo

**DD:** Dímero D

**PCR-as:** Proteína C Reactiva de alta sensibilidad

**FLP:** Fosfolípidos procoagulantes

**TGT:** Prueba de generación de trombina

**ROC:** Curva de características operativas del receptor (COR) o ROC mediante sus siglas en inglés (Receiver Operating Characteristic)

**SHR:** Cocientes de riesgo de subdistribución

# **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1 Generalidades**

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) engloba a la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia de pulmón (TEP), que comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y tratamiento.

La ETV tanto en su forma de TVP como de TEP, se define como una ocupación de la luz vascular por un trombo o coágulo sanguíneo. Más del 90% de las mismas se produce en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, mientras que la TVP de extremidades superiores supondría una localización menos frecuente, siendo entre el 1 – 4% de todos los casos (1). El resto de las trombosis correspondería a localizaciones infrecuentes como son los senos venosos cerebrales, venas de la retina, venas esplénicas y venas renales.

En el 90% de los casos, se ha demostrado que la TEP procede del sistema venoso profundo de los miembros inferiores (MMII) (2) (3), por lo que se ha considerado una de las principales complicaciones de la TVP a ese nivel. Se genera debido a la migración de un trombo desde el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores hasta la circulación pulmonar, produciendo una oclusión parcial o completa de las arterias pulmonares. También se ha evidenciado que en el 80% de las TEP sintomáticas, existe una TVP asociada (4) y el 50% aproximadamente de pacientes con TVP sintomática pueden presentar una TEP silente (5).

La ETV es ocasionada por un desequilibrio entre factores protrombóticos y antitrombóticos fisiológicos basado en el modelo fisiopatológico propuesto por Rudolf Virchow que defendía la presencia de tres características patogénicas fundamentales (triada de Virchow): estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad (6). Estas tres, aisladas o asociadas, promueven la aparición de la ETV.

Los síntomas de esta enfermedad dependerán de la localización de la obstrucción del flujo sanguíneo ocasionada por el coágulo y de los fenómenos inflamatorios desencadenados en el lecho vascular, en el sistema valvular y en los tejidos adyacentes (7). La intensidad del cuadro clínico será proporcional a la extensión de la trombosis y al grado de oclusión venosa. Además, influirá la suficiencia de la circulación colateral del territorio trombosado y la inflamación asociada a todo este proceso (8).

## **1.2 Fisiopatología**

En el siglo XIX, Rudolf Virchow realizó los principales avances en el conocimiento de la ETV y su patogenia (9).

El flujo sanguíneo del sistema venoso, tanto superficial como profundo, tiene una dirección caudocraneal (se dirige de distal a proximal), por lo que la sangre circula desde los MMII a las cavidades cardiacas derechas. Esta circulación antigravitatoria es debida a la contracción de los músculos de la pantorrilla y a las válvulas endovenosas unidireccionales que evitan el reflujo gravitatorio de la sangre, facilitando el retorno venoso desde las extremidades inferiores. Por lo que, la disminución del flujo venoso (estasis venosa) se favorece en situaciones de disminución de la movilidad o inmovilización prolongada. Esto ocasiona un estancamiento de la sangre, ayudando a que las plaquetas contacten con el endotelio vascular y a la desorganización del flujo laminar, formando finalmente el coágulo.

Este fenómeno se vería favorecido por la lesión del endotelio venoso que promueve la activación plaquetaria y la liberación del factor tisular al torrente sanguíneo, lo que iniciaría la cascada de la coagulación y la formación del trombo venoso. Además, se podría asociar un “estado de hipercoagulabilidad” del paciente que hace referencia a una serie de características, tanto hereditarias como adquiridas, que promueven la activación del sistema de coagulación y el desarrollo de eventos tromboembólicos permanentes o transitorios.

### **1.3 Dimensión del problema sociosanitario**

#### **1.3.1 Epidemiología**

La ETV, en su expresión de TVP y/o TEP, es un problema sanitario de considerables dimensiones. Es una enfermedad frecuente con una tasa de incidencia anual media superior a 1 por 1.000 habitantes, siendo la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular, detrás del síndrome coronario agudo y de los accidentes cerebrovasculares (10).

La escasa o nula expresividad clínica de la ETV en algunas ocasiones, hace que la incidencia exacta sea complicada de precisar. Por este motivo, es difícil conocer la epidemiología concreta de la ETV. Además, las fuentes de información usadas son muy heterogéneas y no se pueden universalizar los resultados obtenidos de los estudios de otras áreas geográficas, debido a que los factores de riesgo para presentar una ETV pueden ser diferentes de unas poblaciones a otras.

En Estados Unidos se estima una incidencia anual entre 7,1 y 10,4 casos de ETV por cada 10.000 habitantes/año (11). En Europa, por el contrario, esta incidencia varía entre 9,4 y 24,3 casos por 10.000 habitantes/año (10) (12). Esta incidencia puede ser mayor en personas afroamericanas y menor en asiáticos y nativos americanos (13) (14). En España, se estiman entre 6,3 a 12,4 episodios de ETV por cada 10.000 habitantes/año (15) (16).

Uno de los aspectos a tener en cuenta es la edad de los pacientes. Los datos en edad pediátrica son escasos, siendo muy poco frecuente en adolescentes. La incidencia va aumentando progresivamente con la edad, y a partir de los 70 años se detecta un pico máximo de incidencia (17) (18). Estudios adicionales han evidenciado un aumento exponencial de la incidencia de la ETV con la edad, con un aumento del riesgo en 1,7 veces por cada década de vida después de los 55 años [intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,5 – 2,0] (19).

Si la incidencia se analiza en base al sexo, es mayor en hombres que en mujeres (20), aumentando esta diferencia cuando la incidencia global se ajusta a la edad (la frecuencia de ETV es superior en varones mayores de 45 años) (17). Sin embargo, por debajo de esta edad, la diferencia no es tan significativa ya que las mujeres presentan un mayor número de episodios trombóticos en edad fértil debido al riesgo secundario del embarazo, puerperio y anticoncepción hormonal. Por otro lado, algunos estudios que analizan la frecuencia de ETV tras la realización de autopsias, objetivan que el 25% de las necropsias revelan la presencia de una ETV sin que existan diferencias en la incidencia en relación con el sexo (21).

También se ha observado un aumento en la incidencia de ETV en los últimos años que pudiera estar relacionado con la evolución tecnológica de los equipos diagnósticos, un mayor envejecimiento de la población con una incidencia aumentada de cáncer y de la esperanza de vida por los avances en estos tratamientos oncológicos. Por lo que, a partir de comienzos del siglo XXI, se aprecia un aumento en la incidencia de la ETV de manera global (22).

Si se analiza la etiología del episodio, se sabe que la incidencia de la ETV no provocada (sin factor de riesgo conocido) varía según los distintos grupos de estudio entre el 25% y el 40% (23) (24). Además, en este aumento de la incidencia también se engloban las recidivas trombóticas y es que hasta el 30% de las ETV sin factor de riesgo conocido (no provocadas), pueden presentar una ETV recurrente en los 10 años posteriores a la suspensión del tratamiento anticoagulante (25), siendo este riesgo de recurrencia mayor en los primeros 6 – 12 meses (26).

Con todo lo expuesto, se demuestra que la ETV es un problema sociosanitario grave que lleva a una alta morbimortalidad con importantes complicaciones. Las complicaciones a largo plazo de la TVP consisten en el síndrome postrombótico (27) y de la TEP en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (28). Si se compara con otras enfermedades cardiovasculares con elevada morbimortalidad como sería el síndrome coronario agudo y los accidentes cerebrovasculares, se aprecia que la incidencia de TEP es 4 veces menor que éstas, pero con una mayor mortalidad (29). Aunque como muestra un estudio español que analiza las

tendencias en los ingresos hospitalarios por TEP desde 2.002 a 2.011, sí se aprecia dicho aumento en la incidencia de pacientes hospitalizados por ETV, pero con una disminución progresiva de la estancia y de la mortalidad hospitalaria por esta patología (30), demostrando una mejoría en los procesos diagnósticos y en el abordaje terapéutico de la ETV en los últimos años.

### **1.3.2 Costes sociosanitarios**

El gasto sanitario es muy elevado cuando la ETV se asocia con sus complicaciones más importantes como serían la mortalidad por TEP, la recurrencia trombótica y complicaciones hemorrágicas graves, la enfermedad tromboembólica crónica incluyendo la hipertensión pulmonar posttrombótica crónica y el síndrome posttrombótico (31) (32). Concretamente en España, el gasto anual de la ETV fue más de 70.000 millones de pesetas en 1.992, lo que en la actualidad supondría casi 421 millones de euros (33). Además, fue responsable de un 2,5% de las bajas laborales totales y de una media de duración de la incapacidad laboral transitoria de unos 40 días (34). En 2.002 se realizó un estudio que llevó a cabo la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) que estimó el coste económico a nivel nacional de la ETV (35). Teniendo en cuenta solo costes directos, es decir, los que se derivan de la asistencia sanitaria tanto a nivel hospitalario como en el seguimiento a nivel de atención primaria, el coste sanitario anual de la ETV se estimó en 66,5 millones de euros. Esto supone un aumento anual medio del 8,4% entre los años 1.999 a 2.002. La TEP implicaba el 67,7% del coste (45 millones de euros) y la TVP el 33,3% restante (21,4 millones de euros). La mayor parte de este coste era secundario a la atención hospitalaria (90%, 60 millones de euros) y el resto a la atención primaria (10%, 6,7 millones de euros).

En otros estudios desarrollados en países occidentales (Estados Unidos, Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido) y Japón, el gasto para prevenir o tratar la ETV se ha estimado en 1.300 millones de dólares, con 1,2 millones anuales de casos diagnosticados y 52,7 millones de individuos con necesidad de trombopprofilaxis. En este contexto, el tratamiento o asistencia ambulatoria llevada a cabo por unidades de hospitalización a domicilio, podría suponer un ahorro importante de costes.

### **1.4 Diagnóstico**

El diagnóstico de la ETV, tanto en su forma de TVP como de TEP, puede ser complicado ya que las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas y similares a las de otras patologías

cardiorrespiratorias. En algunas ocasiones puede desarrollarse de manera asintomática o en pacientes que ya presenten síntomas anteriormente, lo que dificulta el proceso diagnóstico.

La sintomatología que condiciona la presencia de una TVP, al ser tan inespecífica, no es suficiente para llevar a cabo un diagnóstico de certeza. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en dolor a nivel de la región gemelar y estasis venosa con edema secundario del área afectada que puede ser con fovea al comienzo, evolucionando a endurecimiento con empastamiento final. Además, puede asociarse con signos locales de inflamación como el calor, rubor e impotencia funcional. Estos síntomas podrían aparecer en otras patologías distintas como la celulitis, trombosis venosa superficial, rotura de quiste de Baker, insuficiencia venosa crónica o edemas secundarios a insuficiencia cardíaca.

Por todo esto, se han realizado y validado escalas y modelos clínicos de predicción para facilitar el diagnóstico de la ETV. Además, se ha demostrado que seguir estos algoritmos diagnósticos mejora el pronóstico de estos pacientes con una posible ETV (36).

Los primeros modelos clínicos de predicción de TVP se empiezan a detallar en la década de los 80 y desde entonces, se han ido modificando progresivamente hasta una versión realizada en 2.003 que incluye 10 variables clínicas como predictores (37), reduciendo los grupos de probabilidad a “TVP probable” y “TVP improbable” para facilitar su utilización en la práctica clínica (Tabla 1) (38).

**Tabla 1. Modelo simplificado de Wells para la predicción clínica de TVP (38).**

Variable o predictor	Puntuación
Cáncer activo (6 meses previos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los MMII	1
Encamamiento reciente (> 3 días) o cirugía mayor (< 12 semanas) que requiera anestesia general o regional	1
Dolor localizado en el territorio del sistema venoso profundo	1
Hinchazón de toda la pierna, hasta raíz de miembro	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm comparada con el miembro asintomático	1
Edema con fóvea (limitado al miembro sintomático)	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
Antecedente previo de TVP	1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP	- 2
<b>Nivel de probabilidad</b>	
Baja probabilidad	< 1
Probabilidad intermedia	1 – 2
Alta probabilidad	> 2
<b>Modelo simplificado</b>	
TVP probable	< 1
TVP improbable	≥ 2

**Abreviaturas:** MMII: miembros inferiores; TVP: trombosis venosa profunda.

El objetivo de la estratificación de la sospecha clínica de TVP es prescindir de ciertas pruebas diagnósticas para facilitar la práctica clínica y reducir el gasto sanitario. Aunque siguen siendo necesarias las pruebas de imagen para confirmar o descartar el evento trombótico, ya que el modelo de probabilidad clínica de Wells no es suficiente por sí solo para realizar un diagnóstico de certeza en los casos de “TVP probable” (27,9% TVP confirmadas mediante técnicas de imagen; IC 95%, 23,9 – 31,8) (39). Por todo ello, las guías de práctica clínica recomiendan una valoración clínica inicial con la realización posterior de pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico de TVP (40).

Dentro de los métodos diagnósticos utilizados para la evaluación de una TVP, se encuentran el dímero D (un producto de la degradación de la fibrina), las técnicas ecográficas y otras técnicas como la flebografía.

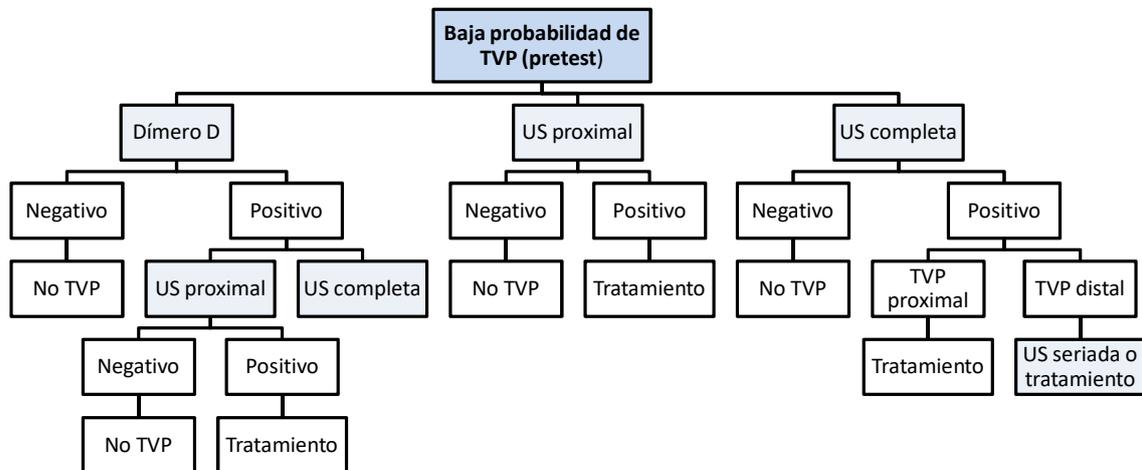
En relación con las pruebas de imagen, la ecografía ha cobrado más importancia en los últimos años para el diagnóstico de la TVP frente a la flebografía venosa (considerada siempre como el “gold standard”) (41), ya que la técnica mediante ultrasonidos es más sensible, fácil de realizar, menos cruenta y con menos complicaciones. Dentro de las técnicas ecográficas, hay distintas modalidades para evaluar el sistema venoso profundo que se ajustan mejor a las necesidades de cada momento. La ecografía venosa compresiva es una técnica no invasiva, fácil de realizar,

rápida y permite exploraciones seriadas. Durante el proceso diagnóstico, se verá la ausencia de colapsabilidad del territorio venoso examinado ante la presencia de un trombo cuando se realice presión a través del transductor. Actualmente es una de las técnicas de elección para la confirmación diagnóstica (42) (43), con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 94% para personas que presenten síntomas agudos sugestivos de TVP proximal que se acompaña de un valor predictivo positivo por encima del 92% y un valor predictivo negativo de más del 75% (44). Dos de las limitaciones más importantes que presenta es la baja sensibilidad para evaluar TVP distal (40 – 70%) y el no poder diferenciar con facilidad la trombosis aguda de la crónica (43). Por estos impedimentos, se amplía el uso de la ecografía compresiva al de la ecografía dúplex, donde existe el modo B en el examen doppler del flujo venoso y el modo doppler color, en el cual se incorpora la imagen en color según la dirección del flujo de sangre (rojo si se acerca al transductor y azul si se aleja). Esta ha mostrado una buena precisión en la evaluación de la TVP a cualquier nivel del recorrido venoso y en distinguir entre trombosis aguda o crónica (43) (45) (46).

Si se analizan las limitaciones globales de la ecografía para el diagnóstico de la TVP, su utilidad se puede ver alterada con la obesidad, la edematización del miembro explorado o la presencia de férulas u otros dispositivos de inmovilización. Tampoco sería útil para la evaluación del sistema venoso abdominal (venas ilíacas, cava) ni en zonas de difícil acceso, variantes anatómicas o en situaciones de pacientes asintomáticos ya que se podrían producir falsos negativos.

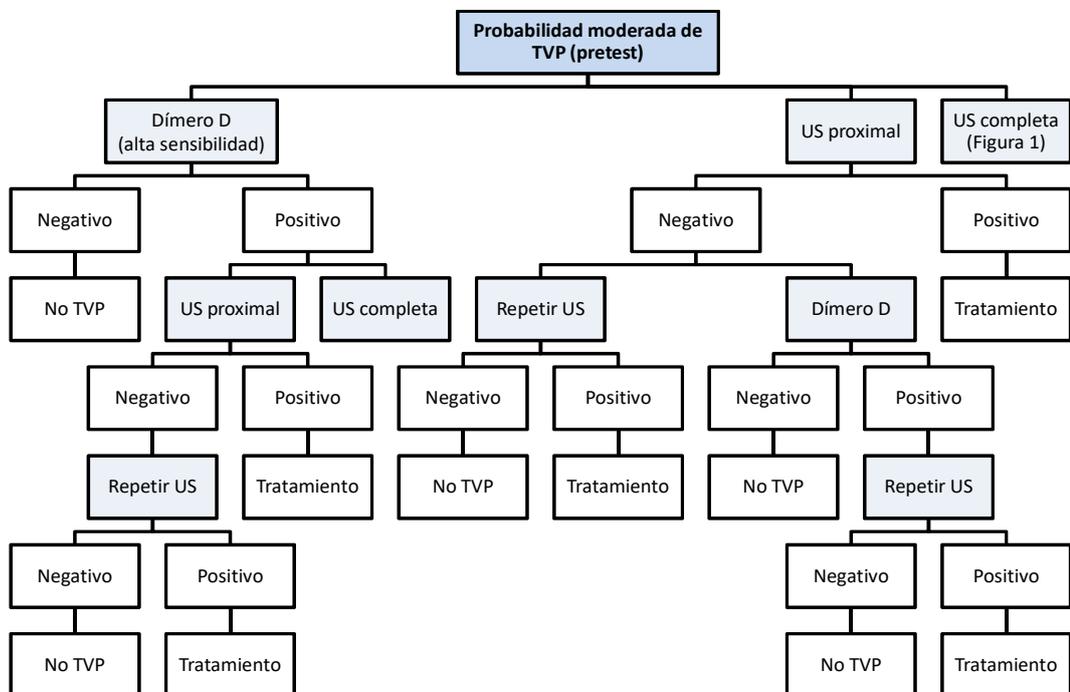
Se han desarrollado algoritmos diagnósticos para pacientes con sospecha de una TVP de MMII que incluyen una escala de probabilidad clínica, la determinación del dímero D y una ecografía compresiva que hace que este método diagnóstico sea coste-efectivo, más eficaz y más seguro para los pacientes, sin necesidad de generalizar el uso de pruebas diagnósticas de forma sistemática (47). Existen distintos algoritmos diagnósticos en función de que la probabilidad pretest de presentar una TVP sea baja (figura 1), moderada (figura 2) o alta (figura 3).

**Figura 1. Recomendaciones para el diagnóstico de una posible TVP de MMII con una probabilidad pretest baja (47).**



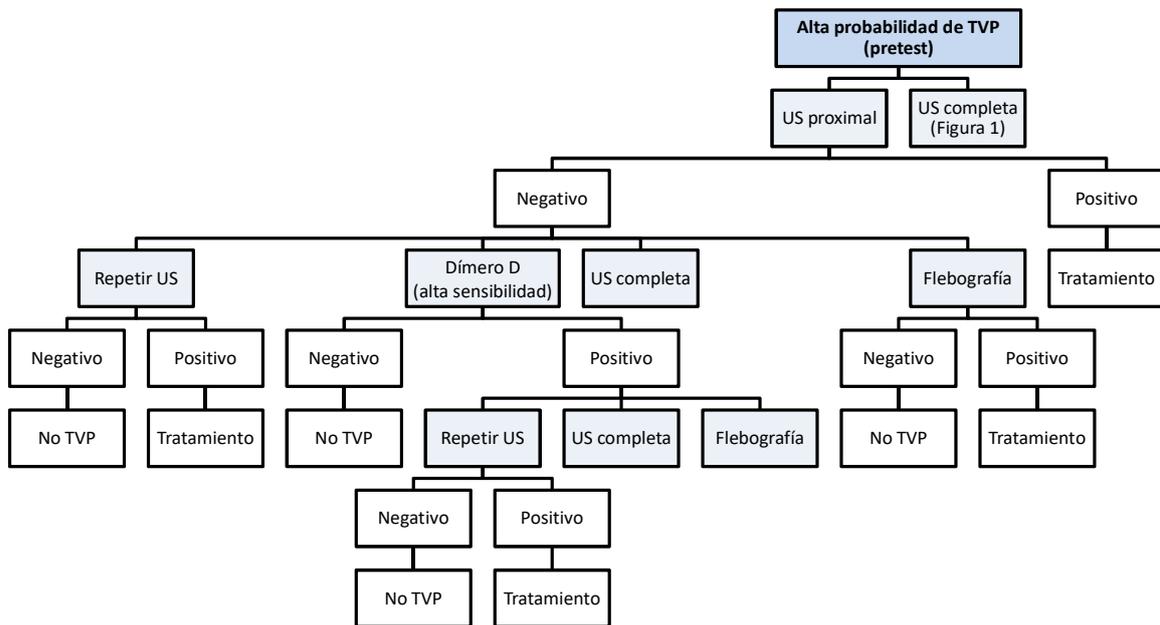
**Abreviaturas:** TVP: trombosis venosa profunda; MMII: miembros inferiores; US: ultrasonidos.

**Figura 2. Recomendaciones para el diagnóstico de una posible TVP de MMII con una probabilidad pretest moderada (47).**



**Abreviaturas:** TVP: trombosis venosa profunda; MMII: miembros inferiores; US: ultrasonidos.

**Figura 3. Recomendaciones para el diagnóstico de una posible TVP de MMII con una probabilidad pretest alta (47).**



**Abreviaturas:** TVP: trombosis venosa profunda; MMII: miembros inferiores; US: ultrasonidos.

Para el diagnóstico de la TEP, también es necesario tener una sospecha clínica inicial en relación con síntomas y signos. El síntoma principal es la disnea de aparición brusca que se suele asociar con dolor torácico opresivo o de tipo pleurítico, taquicardia o palpitaciones, expectoración hemoptoica, síncope y/o shock. Pruebas que ayudan a realizar un diagnóstico diferencial pueden ser la gasometría arterial, radiografía de tórax y el electrocardiograma (ECG). Otras más dirigidas a la búsqueda de la tromboembolia de pulmón son la determinación del dímero D, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC) y la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q). Para evaluar signos indirectos de TEP como la disfunción del ventrículo derecho o ante situaciones de inestabilidad hemodinámica en las que es necesario un diagnóstico precoz, se ha extendido el uso de la ecocardiografía transtorácica (ETT) (48).

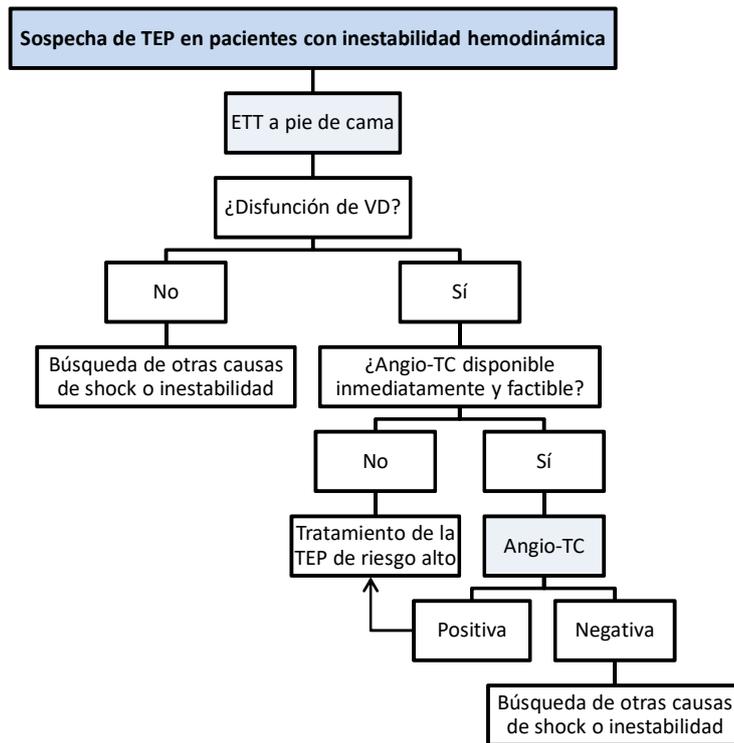
La técnica de elección para la confirmación de la TEP es la angio-TC de tórax ya que es la prueba que mejor visualiza toda la circulación pulmonar. Su sensibilidad es del 83% y su especificidad del 96% según se evaluó en el estudio PIOPEd-II (49). Aunque de forma general, la sensibilidad de la angio-TC es del 57 – 100% y su especificidad del 78 – 100%, aumenta significativamente cuando el evento trombótico es a nivel de las arterias lobares o principales. Pero existen limitaciones como son la necesidad de la administración de contraste yodado, la

exposición a la radiación ionizante y la dificultad para detectar TEP a nivel subsegmentario y para diferenciar el evento agudo del crónico (50).

La gammagrafía pulmonar de V/Q es otra prueba que se ha utilizado de forma alternativa a la angio-TC en el diagnóstico de la TEP, sobre todo en pacientes con alergia al contraste intravenoso, insuficiencia renal o en el caso de los que se nieguen a la realización de la angio-TC por la exposición a la radiación. En el estudio PIOPED se evidenció que la prevalencia de TEP cuando la gammagrafía de V/Q se informaba como normal era del 0%; cuando se informaba como de muy baja probabilidad, la prevalencia era del 2,5%, y cuando se informaba como de baja probabilidad, probabilidad intermedia o alta probabilidad, la prevalencia de una TEP era del 12%, 35% y 87%, respectivamente (51). Además, se comprobó que la probabilidad clínica de TEP y la interpretación de la gammagrafía pulmonar de V/Q eran concordantes.

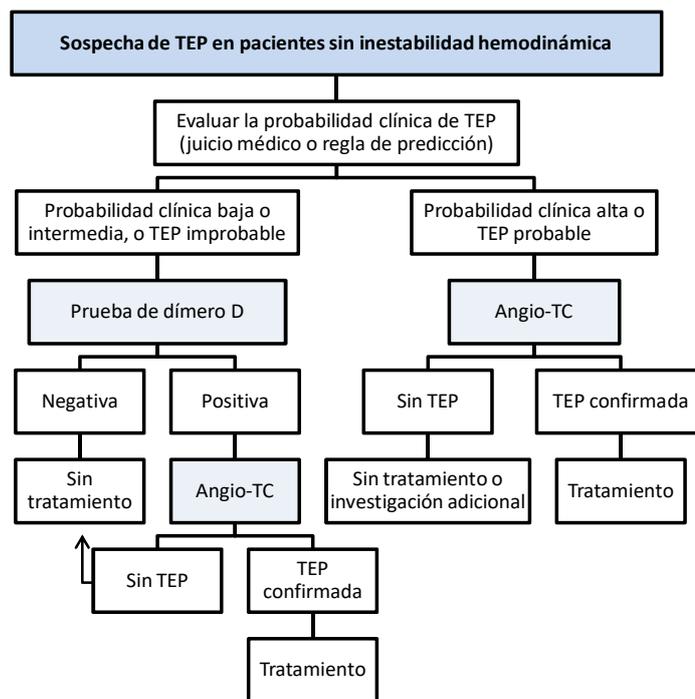
Para agilizar al máximo el diagnóstico de TEP y la toma de decisiones, se han creado algoritmos diagnósticos. Estos ayudan a iniciar rápidamente el tratamiento más adecuado para cada paciente incluyendo a los que presentan inestabilidad hemodinámica, en los que el tiempo de respuesta es crucial. Estos algoritmos se dividen en pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o una disminución de más de 40 mmHg durante más de 15 minutos de duración sin otra causa subyacente) (figura 4) y pacientes con TEP y estabilidad hemodinámica dónde la primera aproximación diagnóstica es con escalas de probabilidad clínica (figura 5) (52). Para evaluar la probabilidad clínica, se utilizan dos escalas que asocian posibles factores de riesgo de ETV y síntomas. Estas son la escala de Wells (53) y la escala de Ginebra modificada (54). En función de la puntuación obtenida, la probabilidad puede ser alta, intermedia o baja (55).

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de TEP inestable [Traducido de (52)].



**Abreviaturas:** TEP, tromboembolia de pulmón; ETT, ecocardiograma transtorácico; VD, ventrículo derecho; Angio-TC, angiotomografía.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de TEP estable [Traducido de (52)].



**Abreviaturas:** TEP, tromboembolia de pulmón; Angio-TC, angiotomografía.

## 1.5 Factores de riesgo de ETV

La ETV puede no estar asociada a ningún factor de riesgo, siendo considerada como una ETV sin factor precipitante. Pero en un 75% de los casos, suele existir un factor de riesgo asociado. Estos pueden ser adquiridos o hereditarios.

Los factores de riesgo hereditarios son menos frecuentes que los adquiridos. Los factores genéticos que promueven la aparición de la ETV se agrupan dentro de las trombofilias hereditarias (56). Estas incluyen la mutación G1691A del gen del Factor V (factor V Leiden) y la mutación G20210A del gen de la protrombina (Factor II). Otras trombofilias menos frecuentes serían los déficits de antitrombina, proteína C y proteína S, disfibrinogemias, homocistinuria en homocigosis y concentraciones elevadas del Factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B. Pero de entre todas estas, las mutaciones más frecuentes son las relacionadas con el Factor V de Leiden cuya prevalencia se estima en el 4 – 5% de pacientes con ETV (57) y las relacionadas con el gen de la protrombina con una prevalencia estimada del 2 – 4% (58). De hecho, los pacientes homocigotos para el Factor V de Leiden tienen un riesgo cuarenta veces mayor de presentar un evento trombótico que la población general.

Las trombofilias hereditarias son más frecuentes en pacientes con ETV (59) pero esto no justifica la realización de estudios de trombofilia de forma sistemática, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica actual, ya que no existen datos concluyentes sobre la repercusión de estas alteraciones genéticas en la duración de la anticoagulación como profilaxis secundaria (60) (61). En este sentido, se comparó la incidencia de la trombofilia de 197 pacientes con recurrencia de ETV con la de 324 pacientes sin recurrencia que estaban incluidos en un registro prospectivo de ETV (62). La tasa de recurrencias trombóticas fue superponible tanto en pacientes con trombofilia hereditaria como sin ella. Asimismo, las implicaciones clínicas de la mutación del gen de la protrombina, que es la segunda trombofilia más frecuente después del factor V de Leiden, son similares al resto de datos analizados (63).

La existencia de antecedentes de ETV en una misma familia, plantea la posibilidad de la presencia de alguna trombofilia hereditaria subyacente, sobre todo si los familiares son de primer grado. Esta etiología supone del 16% al 30% de los episodios de TVP en MMII con un aumento del riesgo estimado entre 2,4 y 4,5 veces (64).

Otros factores que pueden aumentar el riesgo de ETV son el aumento de niveles de anticuerpos antifosfolípidos (65) y ciertas enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anti- $\beta$ 2 glucoproteína I o

anticoagulante lúpico) favorece un estado de hipercoagulabilidad produciendo una elevación del riesgo de ETV de 5 a 8 veces más comparado con individuos no portadores, como se demuestra en determinadas series (66). Estos anticuerpos se pueden englobar dentro del síndrome antifosfolípido primario o asociarse a otras patologías reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias como la colitis ulcerosa o incluso asociarse a enfermedades neoplásicas.

Los factores de riesgo adquiridos incluyen factores relacionados con el estilo de vida, comorbilidades y procedimientos médicos o quirúrgicos. Se clasifican en factores de riesgo transitorios (mayores o menores) o persistentes (67). Los factores de riesgo adquiridos tienen una mayor frecuencia que las trombofilias hereditarias.

Los factores de riesgo persistentes tienen riesgo de forma indefinida. Sin embargo, los factores de riesgo transitorios se caracterizan por aumentar el riesgo trombótico durante un tiempo limitado y se resuelven después del episodio de ETV, aunque en ocasiones la resolución de estos factores desencadenantes es incompleta y es difícil establecer con exactitud la categoría a la que pertenecen, pudiendo ser secundarios a un factor de riesgo transitorio, persistente o a una combinación de ambos, lo que aumentaría el riesgo de ETV que le correspondería a cada uno por separado. Por este motivo, esta clasificación de los factores de riesgo es importante ya que es la que va a establecer la duración del tratamiento anticoagulante (68).

Los factores de riesgo que más frecuentemente se asocian a la ETV se recogen en la Tabla 2 (67):

**Tabla 2. Factores de riesgo de ETV [Traducido de (67)].**

<b>ETV con factor de riesgo asociado (provocada)</b>		
<b>Factor de riesgo transitorio</b>	<b>Mayor (en los 3 meses anteriores)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirugía con necesidad de anestesia general durante <math>\geq 30</math> minutos</li> <li>▪ Cesárea</li> <li>▪ Inmovilización secundaria a hospitalización durante <math>\geq 3</math> días</li> </ul>
	<b>Menor (en los 2 meses anteriores)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirugía con anestesia general durante <math>&lt; 30</math> minutos</li> <li>▪ Ingreso hospitalario durante <math>&lt; 3</math> días</li> <li>▪ Inmovilización por enfermedad fuera del hospital durante <math>\geq 3</math> días</li> <li>▪ Tratamiento hormonal, embarazo o puerperio</li> <li>▪ Viajes de larga duración (<math>&gt; 6 - 8</math> h)</li> <li>▪ Traumatismo en miembro inferior con movilización reducida durante <math>\geq 3</math> días</li> </ul>
<b>Factor de riesgo persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cáncer activo (sin tratamiento curativo, en progresión o en tratamiento activo)</li> <li>▪ Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>▪ Enfermedad autoinmune</li> </ul>	

Otros factores de riesgo adquiridos son la edad avanzada, ser portador de un catéter venoso central, enfermedad neurológica con paresia de extremidades o trombosis venosa superficial (69) (70) (24).

La cirugía puede condicionar un daño endotelial promoviendo la estasis venosa que lleva a la liberación de sustancias proinflamatorias. Lo mismo puede ocurrir en los grandes quemados y traumatismos ya que es posible que, secundariamente, se produzca un daño vascular. En este contexto se produce una descarga de citoquinas inflamatorias, que producen alteraciones en el proceso de coagulación al incidir en la fibrinólisis y los anticoagulantes endógenos, lo que incrementa el riesgo de ETV. Los pacientes con intervenciones quirúrgicas mayores, predominantemente las cirugías ortopédicas, neurocirugías y politraumatizados tienen un mayor riesgo de episodios trombóticos (71) (72) (73) (74). Las intervenciones ortopédicas que se asocian a un mayor riesgo de ETV son la fractura de cadera y la artroplastia con reemplazo total de rodilla y cadera (75). En los años en los que no se pautaba trombo profilaxis en este tipo de pacientes, la incidencia de ETV después de la cirugía era de un 15 – 30% (76). En la actualidad, esta incidencia en el postoperatorio inmediato de intervenciones ortopédicas

mayores, ha disminuido hasta un 2,7% aproximadamente debido a la generalización de la trombopprofilaxis (77).

Los eventos trombóticos también se consideran una complicación frecuente durante los ingresos hospitalarios por patología médica aguda, como serían los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (78). Además, estas hospitalizaciones se asocian a la inmovilización, que como ya se ha comentado previamente, se considera otro factor de riesgo adquirido que aumenta el riesgo de presentar una ETV. Se ha evaluado la presencia de eventos trombóticos en la población general, objetivando que hasta un 36% de los pacientes habían estado ingresados previamente, siendo diagnosticada la ETV en el primer mes después de la hospitalización y hasta un 23% tenían antecedentes de una cirugía en los 3 meses anteriores al episodio (79). Los viajes prolongados, sobre todo en avión, también aumentan hasta 3 veces el riesgo de padecer un evento trombótico, aunque el riesgo absoluto de un sujeto es relativamente bajo siendo de 4,8 casos por millón de pasajeros en viajes de avión de más de 10.000 km (80).

El embarazo y el puerperio también serían considerados como factores de riesgo transitorios menores para desarrollar una ETV. Durante la gestación se produce un estado protrombótico que llevaría a cabo la triada de Virchow previamente comentada: estasis venosa al existir una disminución del tono vascular de etiología hormonal y un enlentecimiento de la velocidad del flujo, lesión vascular a nivel de los vasos pélvicos y comienzo de una situación de hipercoagulabilidad con un aumento en la producción de fibrina y de factores de coagulación, disminuyendo la actividad fibrinolítica (81). Así que, debido a esto, el riesgo de ETV durante el embarazo es cinco veces mayor que en mujeres no embarazadas (82). Pero a pesar de que la incidencia de eventos trombóticos es baja durante la gestación (1,2 de cada 1.000 partos), representa una de las principales causas de morbimortalidad materna (83) (84) con una tasa de mortalidad de 1 de cada 100.000 nacimientos (85).

En la edad avanzada, se produciría una disminución de la producción de sustancias anticoagulantes de forma fisiológica como serían la proteína C y S, ocasionando un aumento de factores procoagulantes, lo que deriva en un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de esta edad avanzada, aumentando el riesgo de ETV. En este sentido, en un estudio realizado en Massachusetts donde se incluyeron pacientes dados de alta de distintos hospitales, se objetivó, para pacientes con una edad comprendida entre 40 – 49 años, una incidencia anual de ETV de 17 por cada 100.000 personas/año, aumentando a 232 por cada 100.000 personas/año para los que tenían entre 70 – 79 años (86). Asimismo, la obesidad

también aumenta el riesgo de presentar un evento trombótico, ya que se ha demostrado que existe hasta seis veces más riesgo en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) > 35 con respecto a personas sin obesidad (87).

Los catéteres intravasculares permanentes en el contexto de pacientes con necesidad de tratamientos prolongados como los oncológicos también aumentan el riesgo de ETV. Estos catéteres pueden llegar a lesionar la pared del vaso favoreciendo la adherencia de fibrina y que secundariamente, se produzca una activación de la cascada de la coagulación (88). En este sentido, un metaanálisis realizado por Chopra et al que incluyó a 29.503 pacientes, objetivó que la incidencia de ETV asociada a catéteres centrales fue casi del 14% en pacientes críticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y aproximadamente del 6,7% en pacientes que portaban este tipo de catéteres por alguna patología oncológica.

El cáncer como factor de riesgo persistente es el factor adquirido más importante, tanto de primeros episodios como de recidivas. Las neoplasias con frecuencia producen un estado de hipercoagulabilidad secundario a la liberación de sustancias con actividad procoagulante. Esta relación entre la ETV y el cáncer es bien conocida, siendo descrita por primera vez en el año 1.865 por Armand Trousseau (89). Desde entonces, se han realizado numerosos estudios que han confirmado este aumento del riesgo de ETV en pacientes con cáncer, objetivando, por ejemplo, que el riesgo de trombosis venosa en ellos es de 1,7 a 6,7 veces superior (90). La ETV en el paciente con cáncer supone la segunda causa de muerte (91). Por un lado, la incidencia absoluta de trombosis asociada a cáncer varía ampliamente según el tipo de tumor (elevado especialmente en los adenocarcinomas: tumores de páncreas, pulmón, próstata, colon, recto, ovario y mama) (92), el estadio y el grado de extensión de la enfermedad neoplásica (93), el tiempo transcurrido tras su diagnóstico (mayor riesgo en los seis primeros meses) (90) y el tratamiento oncológico recibido (94) (95) (96). Por otro lado, la incidencia de ETV está aumentando constantemente entre los pacientes con cáncer que tienen un riesgo más elevado de recurrencias tromboticas y hemorragias que la población sin enfermedad oncológica (97) (98) (99) (100) y estas complicaciones son factores de riesgo independientes de muerte (101). Además, más del 20% de los episodios de ETV están relacionados con un diagnóstico previo de cáncer (102), y es que estudios clínicos han demostrado que aproximadamente un 5 – 15% de todas las neoplasias desarrollan eventos tromboticos (103) (104). Es más, aproximadamente el 5% de los pacientes que inicialmente presentaban una ETV sin factor de riesgo conocido son diagnosticados posteriormente de cáncer en el primer año (61). Y aunque los estudios se han centrado inicialmente en la trombosis sintomática, se sabe que aproximadamente el 50% de las mismas son incidentales (95). Por todo ello, la asociación entre el cáncer y la ETV es un gran

área de investigación y de controversias en el momento actual, inicialmente por los posibles beneficios del diagnóstico precoz de un proceso neoplásico en los casos de ETV sin factor de riesgo conocido y secundariamente, porque estos pacientes con cáncer que sufren episodios de trombosis, son a menudo de difícil manejo clínico debido a que el riesgo de recidivas y fenómenos hemorrágicos es mucho mayor y hay que ajustar al máximo las medidas terapéuticas.

## **1.6 Relación entre la enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer**

La relación se conoce desde hace casi dos siglos, pero ha cobrado un especial interés con los nuevos avances en el conocimiento de los aspectos clínicos, de laboratorio y epidemiológicos del cáncer.

El cáncer activo es el factor de riesgo persistente más importante para el desarrollo de ETV debido a su alta incidencia y a una fuerte asociación con las recurrencias trombóticas (105), considerando como cáncer activo al cáncer diagnosticado en los seis meses previos; a la recidiva del cáncer, que esté regionalmente avanzado o sea metastásico; al cáncer en tratamiento activo en los seis meses anteriores o al cáncer hematológico sin remisión completa (106). En este tipo de pacientes, a menudo existe la incertidumbre de la curación de dicho proceso oncológico tras el tratamiento empleado y hay que esperar un periodo prolongado libre de enfermedad para que se considere curado. Sin embargo, no existe un intervalo estandarizado para considerar al paciente libre de enfermedad. Esta duración depende del tipo de tratamiento utilizado (quirúrgico frente a no quirúrgico, por ejemplo) y el tipo y estadio del cáncer (67).

Los procesos oncológicos facilitan la activación del sistema de coagulación, favoreciendo el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad. Además, múltiples vías promueven el crecimiento y progresión del cáncer. En este sentido, los factores esenciales de la hemostasia (proteínas fibrinolíticas y de la coagulación, plaquetas) además de tener efecto procoagulante, también juegan un papel directo en este proceso. La formación de fibrina es esencial como red de apoyo para la angiogénesis que asegura el aporte de oxígeno al tumor (107) (108). Las células tumorales producen determinados factores biológicos que pueden estar implicados en el mecanismo de la trombosis como es el factor tisular, microvesículas, moléculas de adhesión y citocinas. La proliferación de factores vasculares en el cáncer es promovida por una proteasa cisteína que se expresa en la superficie de muchas células cancerígenas e induce directamente la activación del factor X independientemente del factor VII activado (109). El factor tisular (tanto aislado como asociado con FVIIa) induce la expresión del factor de crecimiento derivado

de vasos (VEGF), estimulando la angiogénesis, la adhesión y la migración de las células. Por otro lado, la trombina mejora la expresión del factor tisular, VEGF y del receptor de VEGF, entre otros. Además las células tumorales liberan citocinas que inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por las células endoteliales. Esto conduce a cambios en la forma y proliferación de las células endoteliales, mayor permeabilidad vascular, migración y mayor supervivencia de las células cancerígenas (110). El factor tisular (FT) es uno de los nexos comunes entre la ETV y el cáncer ya que se une al Factor VIIa formando el complejo FT – FVIIa que lleva a la generación de trombina y fibrina tras activar a los factores X y IX (108). Las células tumorales también producen microvesículas relacionadas con el estado de hipercoagulabilidad. La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) intervienen en múltiples funciones relacionadas con la actividad de las células endoteliales, monocitos y macrófagos en la vía de la coagulación, así como en la expresión de factores procoagulantes y moléculas de adhesión. Este aumento de la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales vasculares favorece la unión de las células tumorales, plaquetas y macrófagos a la pared vascular, ayudando a la activación local de la coagulación y formación secundaria del trombo (111).

Las células cancerígenas además deterioran el sistema fibrinolítico, lo que da como resultado la conservación de la matriz de fibrina, la invasión tumoral, la proliferación celular y el desarrollo de metástasis. A la misma vez, la activación de las plaquetas por la trombina conduce a la liberación de factores de crecimiento como VEGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de fibroblastos. Estos factores de crecimiento contribuyen a la angiogénesis e inhiben la apoptosis (112). Además, la activación del sistema de coagulación se ha relacionado con la hipoxia que impulsa dicha sobreexpresión. En los glioblastomas se ha evidenciado que un gen supresor de tumores y la expresión del factor tisular regulada por hipoxia, pueden inducir la oclusión trombótica de un vaso (113).

## **1.7 Incidencia de la trombosis asociada al cáncer**

Muchos estudios han demostrado que la incidencia de ETV en pacientes oncológicos es alta y que ha aumentado progresivamente en las últimas décadas. Pero la información aportada en la literatura deja ver que esta incidencia varía entre los distintos estudios dependiendo de la población de pacientes, el inicio y la duración del seguimiento y los distintos métodos diagnósticos empleados para detectar los eventos trombóticos (105).

De los primeros episodios de ETV, se estima que entre el 20% y el 30% están asociados al cáncer. Un análisis del registro Tromsø en 2.010, realizó un seguimiento de 26.000 pacientes

durante 13 años y evidenció que de 462 pacientes que tuvieron un primer episodio trombótico, el 23% de ellos (106 pacientes) presentaban un cáncer activo (114). En el mismo sentido, un trabajo más reciente, basado en el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE), incluyó a 35.000 pacientes consecutivos con ETV sintomática desde 2.001 hasta 2.011, objetivando que en el 17% de los mismo existía un cáncer activo (6.075 pacientes) (101).

En el estudio realizado en el condado de Olmsted, se demostró que el cáncer aumentaba cuatro veces el riesgo de presentar una ETV [Razón de probabilidad o más conocida por su nombre en inglés, Odds Ratio (OR) 4,1; IC 95%, 1,9 – 8,5] (115). Walker et al (94), a través del análisis de cuatro bases de datos del Reino Unido, estimaron que los pacientes con cáncer frente a los controles sin cáncer tenían un riesgo de ETV de un 4,7 [Cociente de riesgos instantáneos o más conocido por su nombre en inglés, Hazard Ratio (HR) 4,7; IC 95%, 4,5 – 4,9]. Todos estos datos muestran que los pacientes oncológicos tienen un riesgo mayor de padecer un evento trombótico en comparación con la población general o los pacientes sin cáncer.

Un metaanálisis evaluó la tasa de incidencia de ETV en pacientes con cáncer estratificados por antecedentes con mayor riesgo de producir eventos trombóticos. Entre las cohortes con riesgo intermedio, la tasa de incidencia de ETV fue de 13 por 1.000 personas-año (IC 95%, 7 – 23). En las cohortes con alto riesgo (definido como pacientes con cáncer con enfermedad de alto grado o metastásica, o tratados con terapias que aumentan el riesgo trombótico), la tasa de incidencia general fue de 68 por 1.000 personas-año (IC 95%, 4 – 96) (116).

Pero el cáncer es una enfermedad heterogénea y sus distintos tipos y estadios deben tenerse en cuenta para determinar el riesgo trombótico asociado, así como los diferentes tratamientos ya que pueden aumentar por sí solos dicho riesgo de ETV.

### **1.7.1 Tipo de tumor**

En la literatura se ha documentado que los tumores con mayor riesgo trombótico son el cáncer de páncreas, pulmón, cerebral y de ovario. Walker et al (94) realizaron un estudio de cohortes incluyendo distintas bases de datos de Reino Unido, y evidenciaron que en los 83.203 pacientes incluidos con cáncer, la tasa absoluta de ETV era de 13,9 por 1.000 personas-año (IC 95%, 13,4 – 14,4) y estas tasas variaban según la localización del cáncer: 98 por 1.000 personas-año para el cáncer de páncreas (IC 95%, 80 – 119), 44 por 1.000 personas-año para el cáncer de pulmón (IC 95%, 39 – 48), 37 por 1.000 personas-año para el cáncer gástrico (IC 95%,

31 – 45) y 31 por 1.000 personas-año para el cáncer de ovario (IC 95%, 27 – 36). En un metaanálisis realizado para evaluar el riesgo de ETV en pacientes con cáncer (116), el riesgo se estimó en 13 por 1.000 personas-año (IC 95%, 7 – 23) en el grupo de pacientes oncológicos de riesgo medio, siendo mayor en aquellos con cáncer de páncreas (59 por 1.000 personas-año; IC 95%, 44 – 79), cerebro (48 por 1.000 personas-año; IC 95%, 24 – 94) y pulmón (27 por 1.000 personas-año; IC 95%, 18 – 41). Pero en los pacientes oncológicos considerados de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con metástasis), el riesgo de ETV era de 68 por 1.000 personas-año (IC 95%, 48 – 96) con mayor riesgo entre los que presentaban un tumor cerebral (200 por 1.000 personas-año; IC 95%, 162 – 247) o pancreático (155 por 1.000 personas-año; IC 95%, 128 – 188).

También existen datos de alto riesgo trombótico en pacientes con linfoma, mieloma, cáncer renal, gástrico u óseo. Khorana et al (117) realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes hospitalizados donde se evidenció una incidencia general de ETV del 4,1%, siendo los pacientes con cáncer uno de los subgrupos con la incidencia más alta. Entre ellos, las localizaciones del tumor con incidencias más altas de ETV fueron el páncreas (8,1%), riñón (5,6%), ovario (5,6%), pulmón (5,1%) y estómago (4,9%). Las neoplasias hematológicas con un mayor porcentaje de ETV fueron el mieloma, el linfoma Hodgkin y no Hodgkin, siendo del 5%, 4,6% y 4,8%, respectivamente. En otro estudio prospectivo danés, se evidenció que la incidencia de ETV era más alta en pacientes con cáncer de páncreas (40,9%; IC 95%, 29,5 – 56,7), cerebral (17,7%; IC 95%, 11,3 – 27,8), hepático (20,4%; IC 95%, 9,2 – 45,3) y mieloma múltiple (22,6%; IC 95%, 15,4 – 33,2) (118). Por el contrario, los tipos de cáncer con menor riesgo trombótico son el cáncer de próstata y de mama (105).

### **1.7.2 Estadio del cáncer**

El riesgo de eventos trombóticos también está altamente relacionado con el estadio del cáncer. Las fases más avanzadas de los procesos oncológicos tienen un riesgo más elevado de padecer una ETV. En estas situaciones es cuando el estadio del tumor puede ayudar a identificar pacientes oncológicos con alto riesgo de ETV. El estudio de Viena de cáncer y trombosis (119), incluyó pacientes recientemente diagnosticados de cáncer o de una progresión y los siguió en el tiempo hasta la aparición de un evento trombótico. Se evidenció que los pacientes con tumores de alto grado tenían un riesgo más elevado de padecer una ETV en comparación con aquellos que presentaban un tumor de bajo grado (HR 2,0; IC 95%, 1,1 – 3,5,  $p = 0,015$ ). Otro estudio, demostró que la incidencia de ETV era más alta en pacientes diagnosticados en etapa metastásica (120). La tasa de incidencia más alta de ETV ocurrió

durante el primer año de seguimiento en los pacientes con cáncer metastásico de páncreas (20% por 100 pacientes-año), gástrico (10,7% por 100 pacientes-año), vejiga (7,9% por 100 pacientes-año), útero (6,4% por 100 pacientes-año), riñón (6% por 100 pacientes-año) y pulmón (5% por 100 pacientes-año). El estudio danés comentado previamente también apoya estos resultados ya que comparó una cohorte de pacientes oncológicos ingresados por un episodio de ETV con la población general (118). El riesgo relativo ajustado según la edad, el sexo y diversas comorbilidades aumentó progresivamente en esta cohorte de acuerdo con el estadio del cáncer, siendo de 2,9 (IC 95%, 1,5 – 5,5) en tumores en estadio I, 7,5 (IC 95%, 6,0 – 9,4) en estadio III y llegando hasta 17,1 (IC 95%, 12,6 – 23,3) en pacientes oncológicos en estadios IV con respecto a la población general.

### **1.7.3 Tratamiento oncológico recibido**

Además del tipo y estadio del cáncer, las distintas terapias oncológicas pueden aumentar de manera significativa el riesgo trombótico. La cirugía, quimioterapia, terapia hormonal, fármacos antiangiogénicos, agentes inmunomoduladores, agentes estimuladores de la eritropoyesis y los catéteres venosos centrales están asociados con un mayor riesgo de ETV (121).

La quimioterapia se asocia con un riesgo de ETV de dos a seis veces mayor con respecto a la población general (122). La incidencia anual en pacientes que reciben quimioterapia se estima en un 11%. Este riesgo puede llegar al 20% o más, dependiendo del tipo de fármaco que se administre (123). Agentes quimioterápicos específicos pueden estar asociados con una mayor incidencia de eventos trombóticos o incluso, dentro de una misma clase, puede haber agentes que tengan incidencias más altas de ETV respecto a otros de su misma familia. Es el caso, por ejemplo, de pacientes que reciben cisplatino que tienen una mayor incidencia de eventos trombóticos que pacientes que reciben oxaliplatino (15,1% frente a 7,6%,  $p = 0,0003$ ) (124). Otros agentes quimioterápicos, como L-asparaginasa (incidencia de ETV notificada en adultos de 4% a 14%) y fluorouracilo (incidencia de ETV notificada de 15% a 17%), a menudo en combinación con otras formas de tratamiento oncológico, se han asociado también con un mayor riesgo de ETV (123). También la talidomida en pacientes con diagnóstico de melanoma, especialmente en combinación con dexametasona o doxorubicina, puede tener una incidencia de ETV de hasta el 20 – 35% con un riesgo 4 veces superior que pacientes sin este tipo de tratamiento (OR 4,3; IC 95%, 2,09 – 8,65) (125).

Además de la quimioterapia hay otros tratamientos frecuentemente utilizados para tratar el cáncer, como la terapia hormonal, los inhibidores de la angiogénesis y otras terapias de apoyo,

que tienen su propio riesgo de inducir un estado de hipercoagulabilidad. En un estudio dónde se aleatorizaron mujeres con cáncer de mama a dos grupos de tratamiento (tamoxifeno y tamoxifeno asociado a ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo), se evidenció que en el grupo de la terapia combinada existía un 13,6% más de eventos tromboticos en comparación con el 2,6% del grupo que recibió únicamente tamoxifeno ( $p < 0,0001$ ) (126). Igualmente, en una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de pacientes con cáncer tratados con agentes estimuladores de la eritropoyesis, además de transfusiones de hematíes, se objetivó que estos pacientes tuvieron un mayor riesgo de sufrir un evento trombotico que los pacientes que no recibieron tratamiento adicional con dichos agentes [Riesgo Relativo (RR) = 1,67; IC 95%, 1,35 – 2,06] (127). Otro metaanálisis analizó el posible potencial trombotogénico del agente antiangiogénico bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el factor de crecimiento del endotelio vascular), usado ampliamente en el tratamiento del cáncer. Se incluyeron ensayos clínicos donde se aleatorizaban a tratamiento oncológico estándar con y sin bevacizumab y entre los pacientes que recibieron bevacizumab, la incidencia de ETV fue del 11,9% (IC 95%, 6,8 – 19,9). Además, los pacientes tratados con este fármaco tuvieron un riesgo significativamente mayor de ETV en comparación con los controles (RR 1,33; IC 95%, 1,13 – 1,56;  $p < 0,001$ ) (128).

## **1.8 Tratamiento de la ETV en la población general**

La piedra angular del tratamiento de la ETV es el tratamiento anticoagulante. Esta anticoagulación se ha usado desde hace décadas para la prevención de eventos tromboticos y para el tratamiento de múltiples patologías cardiovasculares (129). En todo este tiempo, esta terapia ha ido presentando cambios tanto en las distintas opciones existentes como en la duración de éstas.

Según las guías de práctica clínica (40), el tratamiento de la ETV se puede clasificar en tratamiento de fase aguda y de mantenimiento o a largo plazo. Dentro de las posibles opciones de la anticoagulación en fase aguda considerada dentro de los 5 – 7 primeros días, se encuentran la heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, la heparina no fraccionada (HNF) tanto subcutánea (s.c.) como intravenosa (i.v.), el rivaroxabán y el apixabán.

Una vez iniciado el tratamiento de la fase aguda, comienza el tratamiento a largo plazo cuyo principal objetivo es evitar nuevos episodios de ETV. Este tratamiento se ha llevado a cabo normalmente con los antagonistas de la vitamina K (AVK) como son la warfarina y el acenocumarol que inhiben la actividad procoagulante de los factores que dependen de la propia vitamina K como son el factor II, VII, IX y X y de las proteínas C y S (130). Este

tratamiento tiene un inicio tardío de su acción (entre 2 y 5 días aproximadamente) además de otras limitaciones, como es su gran variabilidad intra e interindividual y la necesidad de monitorización periódica mediante análisis sanguíneos debido a su estrecha ventana terapéutica. Ante los inconvenientes de esta terapia, desde hace más de una década, se han ido desarrollando distintos anticoagulantes para poder sustituir a los AVK dadas sus limitaciones (131) (132). Estos son los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) que tienen una acción directa anti-Xa o anti-IIa, presentando un inicio de acción rápido, vida media relativamente corta y sin necesidad de monitorización continua (133). Hoy en día, existen tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina o factor II activado (dabigatrán). Se administran por vía oral, lo que beneficia su uso frente a las heparinas, y prácticamente no presentan interacciones farmacológicas a diferencia de los AVK. En la actualidad, son recomendados en las guías de práctica clínica como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con ETV, ya que son fármacos eficaces y seguros (134).

Existen otras terapias complementarias a la anticoagulación tradicional como son la trombolisis dirigida por catéter (TDC) +/- trombectomía, el tratamiento fibrinolítico sistémico y la trombectomía quirúrgica, dirigidas todas ellas a la recanalización precoz del trombo, por lo que se prefieren para situaciones de inestabilidad hemodinámica y alto riesgo. Estas terapias se encargan de deshacer el coágulo de forma más rápida al transformar el plasminógeno asociado al trombo en plasmina para conseguir restablecer el flujo sanguíneo pulmonar. La inserción transitoria o permanente de un filtro de vena cava inferior (FVCI), puede ser otra opción terapéutica que se reserva fundamentalmente para pacientes con un episodio de ETV y una contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante.

### **1.8.1 Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en el paciente oncológico**

Es el resultado de la despolimerización de la HNF y su objetivo es la inhibición de la actividad del factor Xa y de la trombina. Las ventajas de su uso, a pesar del elevado coste y la inyección subcutánea, son que se puede administrar una o dos veces al día sin necesidad de realizar controles de su concentración dada su biodisponibilidad subcutánea de más del 90% (135), tiene menos riesgo de provocar una trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y existe mucha más evidencia y experiencia en su utilización (usada en más del 95% de los casos) (136). En situaciones de TIH o antecedentes de la misma, el tratamiento de elección sería el fondaparinux. En procedimientos invasivos o en pacientes ingresados con riesgo de sangrado, la tendencia es usar HNF por su vida media corta.

En España existen comercializadas cinco tipos de HBPM como son enoxaparina, dalteparina, bemiparina, nadroparina y tinzaparina. No se puede catalogar a ninguna de ellas de superior frente a las demás ya que no hay ensayos que realicen esta comparación directa, pero sí se debe tener en cuenta en los escenarios en los que se ha utilizado cada una de ellas (profilaxis, tratamiento en población general o tratamiento en población oncológica).

La HBPM es una de las terapias anticoagulantes más usada para los eventos trombóticos. Supone una de las principales recomendaciones como tratamiento de elección en pacientes con cáncer y ETV. En el ensayo CLOT demostraron una eficacia superior de la HBPM frente a los AVK con un 9% de recurrencias de ETV a los 6 meses en el grupo de dalteparina frente al 17% en el grupo de AVK, con un riesgo hemorrágico similar demostrado por una incidencia de hemorragia mayor del 6% en el grupo de HBPM y del 4% en el grupo de AVK o de cualquier tipo de hemorragia (14% y 19%, respectivamente) (137). El ensayo clínico CANTHANOX (138), evaluó si la enoxaparina era superior frente a la warfarina en la profilaxis secundaria de este tipo de pacientes. Se analizó como evento de resultado el fracaso de tratamiento evaluado mediante recidiva sintomática de ETV y/o una hemorragia mayor durante el período de tratamiento. El 21% de los pacientes incluidos en el grupo de warfarina (IC 95% 12,3 – 32,4) presentó un evento de resultado frente al 10,5% (IC 95% 4,3 – 20,3;  $p = 0,09$ ) de los pacientes asignados al grupo de enoxaparina. Además hubo 6 muertes por hemorragia en el grupo de warfarina frente a ninguno en el grupo de enoxaparina. Por lo que la warfarina se asoció con una incidencia elevada de hemorragias mayores frente al grupo de la enoxaparina.

Otro ensayo clínico (ONCENOX) (139), evaluó el tratamiento único con enoxaparina frente a enoxaparina inicial seguida de warfarina para el tratamiento de los eventos trombóticos en pacientes oncológicos y concluyó que no existían diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mayor [2 episodios en el grupo de enoxaparina (6,5%) y 1 episodio en el grupo de enoxaparina seguida de warfarina (2,9%)] y hemorragia no mayor clínicamente relevante [19 episodios en el grupo de enoxaparina (61,3%) y 17 episodios en el grupo de enoxaparina seguida de warfarina (50%)] entre los dos grupos de tratamiento.

El ensayo CATCH incluyó al mayor número de pacientes con cáncer y eventos trombóticos tratados con HBPM y mostró que la administración de tinzaparina frente a warfarina durante 6 meses condujo a una reducción significativa de la hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCr) [49 de 449 pacientes para tinzaparina frente a 69 de 451 pacientes para warfarina; HR 0,58 (IC 95%, 0,40 – 0,84),  $p = 0,004$ ] además de una tendencia a la disminución, aunque no

significativa, de la incidencia acumulada a los 6 meses de recurrencias de ETV [7,2% frente a 10,5%, respectivamente; HR 0,65 (IC 95%, 0,41 – 1,03), p = 0,07] (140).

En la misma línea, un metaanálisis realizado para comparar la eficacia y seguridad de la HBPM frente a AVK en pacientes con ETV (141), evidenció que no existía ningún beneficio del uso de los derivados cumarínicos frente a la HBPM. La HBPM prevenía mejor frente a las recurrencias de ETV con una disminución de las mismas en un 38% en comparación con el grupo de AVK (OR 0,62; IC 95%, 0,46 – 0,83), así como de las hemorragias no mayores clínicamente relevantes con una disminución del 44% (OR 0,56; IC 95%, 0,43 – 0,73). Además, en pacientes con cáncer y ETV asociada, se objetivó que el tratamiento con HBPM reducía en un 53% los episodios de recurrencias trombóticas en comparación con AVK (OR 0,47; IC 95%, 0,31 – 0,71) durante el periodo de tratamiento.

Pero este tratamiento a largo plazo no está exento de complicaciones y molestias ya que las inyecciones de HBPM pueden llegar a ser una carga debido al dolor local o hematomas relacionados con la inyección subcutánea, reacciones alérgicas o TIH. Un estudio observacional realizado en colaboración entre el grupo holandés y español (142), evaluó la tasa de continuación y las complicaciones de las inyecciones diarias de HBPM en pacientes con ETV asociada al cáncer. Tras incluir a 372 pacientes con un seguimiento durante 180 días, se objetivó que existía una incidencia acumulada de finalización precoz de la terapia de un 21% (IC 95%, 17 – 25) después de una media de 90 días (RIQ 60 – 120 días). Por lo que concluían que uno de cada cinco pacientes con ETV y cáncer asociado, interrumpía las inyecciones de HBPM debido a los efectos secundarios.

### **1.8.2 Anticoagulantes de acción directa (ACOD) en el paciente oncológico**

En la actualidad existen cuatro anticoagulantes de acción directa comercializados: rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán.

Rivaroxabán es un inhibidor selectivo del factor Xa que presenta una vida media de 7 – 11 horas. Se administra por vía oral sin que sea necesaria la anticoagulación parenteral previa, pudiéndose iniciar desde la fase aguda, a dosis de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas y posteriormente 20 mg una vez al día. Los estudios más importantes realizados para valorar su eficacia y seguridad son dos ensayos clínicos que analizaron este tratamiento anticoagulante para la fase aguda y a largo plazo (3, 6 o 12 meses) de pacientes con TVP y TEP (58%) (143). En ellos se evidenciaba que rivaroxabán presentaba una eficacia similar a la anticoagulación con

HBPM solapada y seguida de AVK (HR 0,87; IC 95%, 0,66 – 1,19) y una disminución del 50% de hemorragias graves (HR 0,54; IC 95%, 0,37-0,79).

Apixabán tiene una vida media de 8 – 15 horas y también se administra por vía oral sin necesidad de tratamiento anticoagulante parenteral previo. Su dosis es de 10 mg dos veces al día los siete primeros días de la fase aguda y posteriormente, 5 mg dos veces al día. Para el tratamiento a largo plazo, es decir, más allá de los primeros 3 – 6 meses y siempre que se haya realizado una correcta anticoagulación, se puede disminuir a una dosis de 2,5 mg dos veces al día. El ensayo clínico AMPLIFY también analizó la eficacia y seguridad de apixabán frente a tratamiento habitual en más de cinco mil pacientes incluidos con TEP (34%) o TVP, durante los primeros seis meses de tratamiento tras el episodio trombótico (144). El estudio evidenció una eficacia similar (RR 0,84; IC 95%, 0,60 – 1,18), con una disminución significativa de las hemorragias mayores (RR 0,31; IC 95%, 0,17 – 0,55) y las hemorragias no mayores clínicamente relevantes (RR 0,48; IC 95%, 0,38 – 0,60).

Edoxabán tiene una vida media de 9 – 11 horas y su posología es de 60 mg una vez al día, disminuyendo la dosis a 30 mg al día en pacientes con un filtrado glomerular de 30 – 50 mL/min, menos de 60 kg de peso o con tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P. El ensayo clínico Hokusai-VTE (145) comparó la eficacia y seguridad de edoxabán frente a warfarina en el tratamiento a largo plazo (3 a 12 meses) en pacientes con TEP y TVP que ya habían realizado anticoagulación con HBPM durante la primera semana. Los resultados mostraron la no inferioridad de edoxabán frente a warfarina en relación con la eficacia, analizada como incidencia de recurrencias de ETV fatal o no fatal (HR 0,89; IC 95%, 0,70 – 1,13). En el grupo que recibió tratamiento con edoxabán, se demostró una disminución significativa de la incidencia de hemorragias mayores o hemorragias no mayores clínicamente relevantes (HR 0,81; IC 95%, 0,71 – 0,94).

Un metaanálisis realizado en 2.015 englobó los datos de los 6 ensayos clínicos más relevantes (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RE-COVER, RE-COVER II, Hokusai-VTE y AMPLIFY) (146). En él se evidencia la no inferioridad de la eficacia de los ACODs frente a los AVK (RR 0,90; IC 95%, 0,77 – 1,06) con un mayor perfil de seguridad ya que reducen las hemorragias mayores en un 39% (RR 0,61; IC 95%, 0,45 – 0,83). Por otro lado, este tratamiento no se recomienda en pacientes embarazadas, lactantes, síndrome antifosfolípido triple positivo o cuando existe insuficiencia renal grave con un filtrado glomerular por debajo de 30 mL/min. En estos casos se opta por la HBPM como terapia anticoagulante dada la mayor evidencia científica.

Además, desde hace no mucho, existen antídotos que revierten el efecto anticoagulante de forma precoz. En el caso de apixabán, edoxabán y rivaroxabán, se ha aprobado el uso de andexanet alfa por parte de la Agencia Española del Medicamento.

Pero hasta 2.018, no ha habido ningún ensayo clínico publicado en el que se realice una comparación directa entre los anticoagulantes de acción directa y la HBPM en relación con la eficacia y seguridad en el tratamiento anticoagulante de pacientes oncológicos con ETV asociada.

### **1.9 Hemorragias y recurrencias de ETV en pacientes con cáncer**

Las principales complicaciones de los pacientes con ETV son las recurrencias de la enfermedad tromboembólica y los episodios hemorrágicos en el contexto del tratamiento anticoagulante. Otro evento analizado en los estudios de ETV es la mortalidad por el evento trombótico. En casos de TVP no tratada, a los pocos días de este evento inicial puede desarrollarse un episodio de TEP con desenlace mortal aproximadamente en el 11% de los casos (147). Por eso, una vez que se inicia una terapia anticoagulante correcta, los episodios fatales se reducen de una forma significativa (148) y disminuye la mortalidad al 5% en comparación con la población general (149). Es inevitable que algunos pacientes fallezcan a pesar de un diagnóstico adecuado y un tratamiento correcto, pero esta mortalidad es de cuatro a seis veces más elevada en casos en los que no se sospecha dicho diagnóstico. Pero la mortalidad por todas las causas difiere en cada serie publicada. La mortalidad en un estudio realizado por Prandoni et al en 1.995 (150) fue de 4%, pudiendo ser explicada esta cifra tan baja al excluir a pacientes con una expectativa de vida disminuida. En 2.006, se publica otra serie con una mortalidad de 31,4% que difiere mucho de la mortalidad del estudio de Prandoni (27). Pero hay otras series publicadas en donde la mortalidad llega incluso a un 39% a los cinco años de seguimiento (151), siendo la causa cardiovascular y neoplásica las más frecuentes. Pero estudios publicados más recientemente, muestran cómo la mortalidad ha presentado un descenso en sus cifras. Por lo que es fundamental una mejora en las medidas preventivas existentes, así como en el tratamiento, para asegurar la eficacia y disminuir así la carga de ETV (152). Además, un examen sistemático de las tendencias a largo plazo en la mortalidad es importante para esto y para conseguir identificar determinados factores modificables que puedan ayudar a mejorar estas cifras (153). Pero realmente estos estudios que evalúan las tendencias de cambios en las tasas de mortalidad de la ETV son muy escasos (154).

En relación con los episodios hemorrágicos, los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de hemorragia que los pacientes sin cáncer ya que tienen riesgo de invasión vascular o de la

mucosa, además de un mayor riesgo de trombocitopenia inducida por la quimioterapia o el propio cáncer (155). Estos pacientes también pueden tener una alta prevalencia de otras comorbilidades que también se asocian con un riesgo incrementado de hemorragia, como son la edad avanzada, fragilidad, insuficiencia renal y disfunción hepática. La localización más frecuente de las hemorragias en los pacientes con cáncer es a nivel del tracto genitourinario y gastrointestinal (156).

En la práctica clínica habitual, los episodios de hemorragia mayor posiblemente son más prevalentes que en los ensayos clínicos donde la población ha sido más seleccionada. En un análisis retrospectivo de la base de datos Humedica (157), que informaba de la práctica clínica real, se incluyeron 72.224 pacientes con ETV y cáncer de los que 8.222 pacientes presentaban cáncer activo. La tasa de incidencia de hemorragia mayor en estos pacientes fue de 31,2 por 100 pacientes-año durante el seguimiento. No se informó sobre el momento de estos eventos o si se produjeron durante el tratamiento anticoagulante. Otra base de datos que incluyó pacientes de vida real con ETV y cáncer fue la del Proyecto de Epidemiología de Rochester de la población del condado de Olmsted de la Clínica Mayo, donde se evidenció un riesgo acumulado de episodios de hemorragia mayor del 4% al año para este tipo de pacientes (la mayoría, durante los 3 primeros meses de tratamiento) (158). Esta información se correlaciona con la aportada por el registro RIETE, donde se objetiva que el 4,1% de los pacientes incluidos con cáncer y ETV asociada presentaron un episodio de hemorragia mayor en los 3 primeros meses de tratamiento (102).

En los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, donde se incluyeron pacientes con cáncer exclusivamente, la incidencia de los eventos hemorrágicos mayores osciló entre el 4,6% y el 11,6% durante los 3 a 6 meses de tratamiento (159). El ensayo clínico CATCH que ha sido uno de los que ha incluido el mayor número de pacientes con cáncer y ETV (900 pacientes), mostró una incidencia de hemorragia mayor del 2,7% en los pacientes que recibieron tinzaparina y del 2,4% en aquellos tratados con warfarina. Sí que hubo diferencias en relación con los episodios de hemorragia no mayor clínicamente relevante con un 0,9% en el grupo tratado con tinzaparina y un 15,3% en el grupo de warfarina (140). En el estudio DALTECAN, se evaluó la seguridad del tratamiento con dalteparina en pacientes con cáncer y ETV y se analizaron las hemorragias mayores durante los primeros 12 meses de tratamiento (160). Tras incluir a 334 pacientes con cáncer activo y ETV asociada, se evidenció que el 3,6% de los pacientes presentaron una hemorragia mayor en el primer mes de tratamiento. Durante los meses 2 a 6, la incidencia fue de 1,1% por paciente-mes y durante los meses 7 a 12, la incidencia fue de

0,7% por paciente-mes, y aunque se observó una disminución de las hemorragias, ésta no llegó a ser estadísticamente significativa.

En la actualidad, no existen escalas de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados en el contexto de un episodio de ETV que presenten una validación externa adecuada. El registro RIETE, a partir del análisis de 19.274 pacientes diagnosticados de TVP o TEP, elaboró una escala de predicción del riesgo hemorrágico en los 3 primeros meses de anticoagulación (Tabla 3) (161). Según la puntuación obtenida con esta escala, en función de las variables presentes en cada paciente, se clasificaban en 3 grupos de riesgo de hemorragia: bajo, intermedio y alto. En la cohorte de validación interna, la incidencia de hemorragias mayores en los 3 primeros meses fue del 0,1%, 2,8% y 6,2% en los pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.

**Tabla 3. Escala RIETE de riesgo hemorrágico en pacientes con ETV durante los 3 primeros meses de anticoagulación [Traducido de (161)].**

Variable	Puntuación	
Hemorragia mayor reciente (< 15 días previo a la ETV)	2	
Creatinina > 1,2 mg/dL	1,5	
Anemia (Hb < 13 g/dL en varones o < 12 g/dL en mujeres)	1,5	
Cáncer	1	
Presentación clínica como TEP (frente a TVP)	1	
Edad > 75 años	1	
Total puntuación	Hemorragia mayor (%)	Nivel de riesgo
0	0,1	Bajo
1	1,4	Intermedio
1,5 – 2	2,2	
2,5 – 3	4,4	
3,5 – 4	4,2	
4,5 – 5	4,9	Alto
5,5 – 6	11	
> 6	20	

La guía de práctica clínica de la American College of Chest Physicians (ACCP) de 2.016 (40), plantea una escala para evaluar el riesgo hemorrágico a partir de distintas variables asociadas a hemorragias en otros estudios, para decidir si suspender el tratamiento anticoagulante a los 3 meses o mantener el tratamiento de forma extendida según el riesgo de cada paciente. En este modelo, el riesgo de hemorragia mayor se considera bajo (0,8%) cuando no existe ningún factor de riesgo, moderado (1,6%) cuando existe al menos un factor de riesgo y alto ( $\geq 6,5\%$ )

en presencia de 2 o más factores de riesgo (Tabla 4). Este modelo no tiene validación externa lo que supone una limitación para su uso.

**Tabla 4. Escala ACCP de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por ETV.**

<b>Factores de riesgo</b>			
Edad > 65 años			
Edad > 75 años			
Hemorragia previa			
Cáncer			
Cáncer metastásico			
Insuficiencia renal			
Insuficiencia hepática			
Trombocitopenia			
Ictus previo			
Diabetes			
Anemia			
Terapia antiagregante			
Mal control de la anticoagulación			
Comorbilidades y capacidad funcional reducida			
Cirugía reciente			
Caídas frecuentes			
Abuso de alcohol			
Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)			
<b>Riesgo absoluto estimado de hemorragia mayor</b>			
<b>Categorización del riesgo hemorrágico</b>	<b>Riesgo bajo (0 factor riesgo)</b>	<b>Riesgo moderado (1 factor riesgo)</b>	<b>Riesgo alto (≥ 2 factores riesgo)</b>
<b>Anticoagulación 0 – 3 meses</b>			
Riesgo basal (%)	0,6	1,2	4,8
Aumento de riesgo (%)	1	2	8
Riesgo total (%)	1,6	3,2	12,8
<b>Anticoagulación &gt; 3 meses</b>			
Riesgo basal (%/año)	0,3	0,6	2,5
Aumento de riesgo (%/año)	0,5	1	4
Riesgo total (%)	0,8	1,6	6,5

En relación con las recurrencias de ETV, el riesgo de recurrencia es mayor en los casos en los que el episodio trombótico inicial no tiene un factor de riesgo conocido (sin precipitante conocido), o cuando es debido a factores de riesgo persistentes como es el cáncer. La incidencia de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer activo es alta. Incluso cuando la anticoagulación inicial se hace de manera correcta y es efectiva, puede existir un riesgo de recidiva en los 3 primeros meses del 3,6%. Prandoni et al (100), llevaron a cabo un estudio prospectivo para determinar si pacientes con cáncer y ETV tenían mayor riesgo de presentar una recurrencia de ETV o una hemorragia durante el tratamiento anticoagulante que aquellos

sin cáncer. Se observó que existía una incidencia acumulada de recurrencias de ETV a los 12 meses de 20,7% (IC 95%, 15,6 – 25,8) en pacientes con cáncer frente al 6,8% (IC 95%, 3,9 – 9,7) en aquellos sin cáncer. En otro estudio posterior, donde se analizó una cohorte de pacientes durante 12 años (162), se evidenció que en los pacientes con cáncer y ETV asociada, la incidencia estimada de recurrencias tromboticas era del 33,8% a los 5 años a pesar del tratamiento anticoagulante, en comparación con la incidencia de recurrencias en episodios sin factor de riesgo conocido que fue del 26,2% y en no oncológicos, donde fue del 16,8%. El estudio CLOT (137), con 336 pacientes incluidos con cáncer y un episodio agudo de ETV, mostró una probabilidad de recurrencia a los 6 meses del 17% en el grupo de los derivados cumarínicos frente al 9% en el grupo de tratamiento con dalteparina. El estudio CATCH (140), evidenció una incidencia acumulada a los 6 meses del 7,2% en el grupo de tinzaparina frente al 10,5% en el grupo de warfarina (0,65; IC 95%, 0,41 – 1,03; p = 0,07). El estudio DALTECAN que analizó durante 12 meses el tratamiento con dalteparina en pacientes con cáncer, demostró que la probabilidad acumulada de recurrencia de ETV era del 9% y del 14% a los 6 y 12 meses, respectivamente (160). Pero, actualmente, la única herramienta disponible para predecir específicamente la recurrencia de ETV en pacientes con cáncer y eventos tromboticos es la escala de Ottawa (163). Esta puntuación, en su versión original o modificada, clasifica a estos pacientes en riesgo alto o bajo de desarrollar una recurrencia de ETV durante los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante y comprende las siguientes variables: sexo, tipo de tumor, historia previa de ETV y estadio del tumor. Sin embargo, no hay herramientas disponibles para evaluar el riesgo de recurrencias tromboticas en pacientes con cáncer y ETV después de la suspensión de la anticoagulación.

En los pacientes oncológicos con una ETV asociada, también existe un alto riesgo de recurrencia después de detener la terapia. En un estudio dirigido por Prandoni et al (164), donde se realizó un seguimiento durante 8 años de pacientes diagnosticados de TVP a los que se suspendía la anticoagulación, se observó que la tasa de recurrencias tras esta finalización era de 17,5%, 24,6% y 30,3% a los dos, cinco y ocho años, respectivamente. Se objetivó también que el RR de una recurrencia era de 1,72 entre los pacientes con cáncer frente a 0,36 en los pacientes con TVP secundaria a una intervención quirúrgica. Otro estudio realizado en el año 2.000 evaluó la tasa de recurrencias de ETV tras un episodio de TVP de MMII (165). Para esto, se realizó un seguimiento a 738 pacientes con diagnóstico de TVP sintomática y se observó que la tasa de recurrencia tras un primer episodio de TVP ascendía hasta un 7% tras el primer año de seguimiento y hasta un 21,5% a los 5 años. Además, se evidenció que los factores que influyeron en un mayor riesgo de recurrencias eran pacientes con TVP proximal

(RR 2,40; IC 95%, 1,48 – 3,88;  $p < 0,001$ ), cáncer diagnosticado (RR 1,97; IC 95%, 1,20 – 3,93;  $p < 0,001$ ) o antecedentes de ETV previa (RR 1,71; IC 95%, 1,16 – 2,52;  $p < 0,01$ ), mientras que los pacientes con TVP tras una cirugía tenían una tasa de recurrencias más baja. En un ensayo clínico desarrollado en la misma línea, se incluyeron a 898 pacientes con un primer episodio de TEP o TVP y se aleatorizaron a recibir anticoagulación oral durante 6 semanas frente a 6 meses (166). Los resultados mostraron que la tasa de recurrencia era de 18,1% a los 2 años en el grupo de pacientes tratados durante 6 semanas (IC 95%, 14,5 – 21,6) y se reducía aproximadamente a la mitad (9,5%) en el grupo de pacientes que recibían tratamiento anticoagulante durante 6 meses (IC 95%, 6,8 – 12,2). Pero no existen datos más recientes sobre la incidencia de las recurrencias de ETV en pacientes con cáncer tras completar un periodo de tratamiento anticoagulante. Una estimación indirecta del riesgo de recurrencias tromboticas tras suspender la anticoagulación procede del Proyecto de Epidemiología de Rochester ya comentado previamente (158). En este estudio, la tasa de recurrencias de ETV fue de 12,8 por 100 personas-año del mes 6 al 12, 6,1 del primer año al segundo, 5,8 del segundo año al quinto y 1,7 del quinto año al décimo. La gran mayoría de pacientes había suspendido el tratamiento con warfarina a los 6 meses.

Tal y como se ha comentado, los pacientes con cáncer y ETV asociada tienen un mayor riesgo de recurrencias tromboticas que la población general. A pesar de esto, es posible que en algunos pacientes con cáncer y trombosis se pueda plantear la retirada del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, no hay herramientas para la identificación de pacientes con bajo riesgo de recurrencias de ETV ya que existe poca evidencia al respecto. El estudio que evaluó la duración de la anticoagulación en pacientes con cáncer mediante la Ultrasonografía de Compresión (Cancer-DACUS), valoró la TVP residual para decidir si se retiraba o continuaba el tratamiento anticoagulante. Pero los hallazgos de este estudio no cambiaron las recomendaciones de las guías para el tratamiento de este grupo de pacientes (167).

### **1.10 Duración del tratamiento anticoagulante en el paciente con cáncer**

Se desconoce la duración óptima de la anticoagulación en pacientes con cáncer y ETV asociada, siendo este tema motivo de controversia. Las guías de práctica clínica recomiendan la anticoagulación como mínimo durante 3 a 6 meses, mientras el cáncer esté activo o reciban tratamiento oncológico. No existen estudios bien diseñados que evalúen la eficacia, seguridad y beneficio clínico neto de continuar con la terapia anticoagulante más de 3 a 6 meses. Más allá de este periodo, es necesario individualizar la suspensión o mantenimiento de la anticoagulación en base al tipo de evento trombotico, riesgo de recurrencia, riesgo de

hemorragia con el tratamiento y preferencias del paciente (40). Actualmente se sugiere que, tras suspender el tratamiento anticoagulante, el riesgo de recidiva va a depender del riesgo individual de cada paciente y de la eficacia de la terapia del episodio agudo. La circunstancia que predominantemente va a condicionar el riesgo de recurrencia de cada individuo es la presencia de un factor de riesgo desencadenante. En este sentido, se suele recomendar suspender la anticoagulación después de 3 meses al menos de tratamiento correcto en los episodios de ETV provocada secundaria a un factor de riesgo transitorio mayor, como sería el caso de una cirugía mayor, donde el riesgo de recidiva es muy bajo. Pero en los casos de ETV no provocada o de ETV debida a un factor de riesgo persistente, es el clínico el que tiene que tomar la decisión de mantener o suspender el tratamiento anticoagulante, aunque esta sugerencia se basa en opiniones de expertos (52).

En este sentido, la duración de la anticoagulación en los pacientes con cáncer y ETV asociada es otro punto de debate. Este grupo de pacientes tiene un alto riesgo de recurrencias de ETV, así como una incidencia más alta de episodios hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante (100), por lo que es muy importante llegar a un equilibrio entre el riesgo y el beneficio de este tipo de terapia. Pero con la escasa información publicada de la epidemiología de la ETV asociada al cáncer más allá de los 6 primeros meses, esto resulta bastante difícil. En el contexto de disminuir el riesgo de recurrencias de estos pacientes, se ha demostrado que el tratamiento anticoagulante con HBPM durante 3 a 6 meses es seguro y eficaz para este grupo de pacientes (137) (138) (140) (168) (169). También se ha demostrado que el tratamiento con HBPM a largo plazo (6 – 12 meses) es igualmente seguro y eficaz, como se ha visto en el estudio DALTECAN (160). Sin embargo, hay datos limitados sobre el uso prolongado (> 12 meses) de HBPM en pacientes oncológicos.

Además, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan que el tratamiento anticoagulante se mantenga de forma indefinida en pacientes seleccionados con un tumor sólido activo, en tratamiento oncológico activo o con factores de riesgo persistentes (170). Pero no existe ninguna revisión sistemática o ensayo clínico en pacientes con cáncer y ETV asociada que responda a la pregunta de si mantener una anticoagulación indefinida, dado el elevado riesgo de recurrencias que presentan, o suspender dicho tratamiento tras un periodo de tiempo (171).

Tampoco existe prácticamente evidencia a la hora de evaluar la seguridad de suspender la anticoagulación en determinados pacientes oncológicos. Un ensayo realizado con este objetivo

fue el estudio Longheva, que se finalizó prematuramente debido al bajo reclutamiento de pacientes (NCT01164046).

En este mismo contexto, se realizó recientemente una revisión sistemática y metaanálisis (172) cuyo objetivo fue evaluar la incidencia de recurrencias de ETV tras la interrupción del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer. Tras incluir 14 estudios con 1.922 pacientes con ETV y cáncer, se evidenció una tasa acumulada de recurrencias de ETV del 28,3% en el primer año (IC 95%, IC 15,6 – 39,6), 31,1% en el segundo año (IC 95%, IC 16,5 – 43,8) y 35% a los 5 años (IC 95%, IC 16,8 – 47,4) tras la suspensión de la anticoagulación en estos pacientes. Por lo que, cuando la ETV es provocada por un factor de riesgo persistente como es el cáncer, existe un riesgo de recurrencia elevado tras el primer año de finalización del tratamiento, siendo mayor este riesgo cuando existen metástasis o tratamiento oncológico activo (173).

En cualquier caso, tanto el tipo de tratamiento anticoagulante utilizado como la duración del mismo (3, 6 meses o más extendido) según las últimas Guías Clínicas, es una decisión individualizada que se toma en función de las características específicas de cada paciente, en ausencia de evidencias que sustenten otro tipo de actuación.

### **1.11 Marcadores de recurrencia trombótica**

En la actualidad, existe muy poca evidencia en relación a la presencia de biomarcadores que puedan ayudar a identificar o predecir las posibles recurrencias de ETV tras la finalización del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer.

En este sentido, sí se han intentado identificar distintos marcadores que pueden estar asociados al diagnóstico de un primer evento trombótico y que podrían ser extrapolados a la evaluación del riesgo de recurrencias trombóticas una vez se finalice la anticoagulación.

También existen distintas escalas de evaluación clínica para estratificar el riesgo de ETV en pacientes con cáncer que incluyen factores relacionados con el tumor, subtipo de cáncer y determinados valores de laboratorio como biomarcadores. La más conocida es el modelo predictivo de Khorana (174), que es el único validado para evaluar una posible ETV sintomática en pacientes con cáncer que están en tratamiento oncológico activo. Se llevó a cabo en una población de 4.066 pacientes oncológicos de 115 hospitales de Estados Unidos. Se valoraron distintas variables clínicas y las que se asociaron de forma significativa con un episodio sintomático de ETV fueron: tipo de tumor, niveles de hemoglobina (Hb) y/o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis [eritropoyetina (EPO)], niveles de plaquetas y leucocitos

prequimioterapia e IMC elevado. Se asignó una determinada puntuación a estas variables, permitiendo categorizar a los pacientes en tres grupos: riesgo bajo (0 puntos), riesgo intermedio (1 – 2 puntos) y riesgo alto ( $\geq 3$  puntos) (Tabla 5). En la categoría de riesgo alto el valor predictivo positivo (VPP) fue de un 7,1% y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 98,5%, con una sensibilidad del 40% y una especificidad del 88%, lo que demuestra ciertas limitaciones en la capacidad de predicción.

**Tabla 5. Escala de predicción de riesgo de Khorana** [Traducido de (174)].

Variables clínicas			Puntos
Localización	Muy alto riesgo	Estómago, páncreas	2
	Alto riesgo	Pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular	1
Hb y/o uso de EPO	< 10 g/dL		1
Plaquetas prequimioterapia	$\geq 350.000/\text{mm}^3$		1
Leucocitos prequimioterapia	$> 11.000/\text{mm}^3$		1
IMC	$\geq 35 \text{ kg/m}^2$		1

**Abreviaturas:** EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

Una revisión realizada posteriormente por Khorana et al (121) evaluó la validez del Dímero D, Proteína C Reactiva (PCR), factor tisular y selectina P soluble como biomarcadores predictores de un primer episodio de ETV en pacientes con cáncer, donde se evidenció una asociación positiva entre el aumento de sus niveles y el desarrollo de una ETV.

Por lo que, de aquí surge el modelo ampliado de Khorana, propuesto en la validación externa del modelo de predicción de Khorana en el estudio de Cáncer y Trombosis de Viena (CATS), un estudio observacional prospectivo de 819 pacientes (175). Este estudio propone una ampliación de dicho modelo añadiendo dos biomarcadores adicionales a la escala, como son el Dímero D y la selectina P soluble, mejorando la predicción del riesgo de ETV. Aunque este modelo no ha sido validado interna ni externamente ya que la selectina P no se encuentra disponible de forma habitual en la práctica clínica.

En el caso de querer evaluar el riesgo de recurrencias, existen otros modelos predictivos del riesgo de ETV en pacientes con cáncer tras un primer evento. La escala que valora de forma específica el riesgo de recurrencia trombótica en pacientes con cáncer es la escala de Ottawa (176). Se propuso en un estudio retrospectivo que incluyó a 543 pacientes oncológicos siendo la edad, tipo de tumor primario, el sexo y el estadio tumoral, las variables clínicas evaluadas. Se estableció una escala con una puntuación entre - 3 y 3, elaborando dos grupos de riesgo: riesgo bajo ( $\leq 0$ ) (4,5% de riesgo de recurrencia de ETV) y riesgo alto ( $> 1$ ) (19% de riesgo de recurrencia) (Tabla 6). La mayor limitación de este modelo es que no incluye biomarcadores

como predictores independientes de riesgo. Durante la validación interna, se desarrolló la escala modificada de Ottawa (Tabla 7) categorizando a los pacientes en riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto de recurrencias de ETV ya que se amplió la variable de estadio tumoral para que incluyera a estadios iniciales I y II en vez de solo incluir a estadios I.

**Tabla 6. Escala de Ottawa** [Traducido de (176)].

Variable	Puntos
Sexo femenino	1
Cáncer de pulmón	1
Cáncer de mama	- 1
Estadio I TNM	- 2
ETV previa	1
<b>Probabilidad clínica</b>	
Probabilidad baja ( $\leq 0$ )	- 3 a 0
Probabilidad alta ( $> 1$ )	1 a 3

**Abreviaturas:** TNM: Sistema de estadificación (tumor, ganglio linfático, metástasis).

**Tabla 7. Escala modificada de Ottawa** [Traducido de (176)].

Variable	Puntos
Sexo femenino	1
Cáncer de pulmón	1
Cáncer de mama	- 1
Estadio I y II TNM	- 1
ETV previa	1
<b>Probabilidad clínica</b>	
Probabilidad baja ( $\leq -1$ )	- 3 a - 1
Probabilidad intermedia ( $= 0$ )	0
Probabilidad alta ( $\geq 1$ )	1 a 3

**Abreviaturas:** TNM: Sistema de estadificación (tumor, ganglio linfático, metástasis).

Esta escala ha sido validada en un estudio holandés que incluyó a 419 pacientes con cáncer activo y ETV asociada (177). Se realizó un seguimiento durante 180 días tras el diagnóstico del primer episodio trombótico, con evidencia de un 8,4% de recurrencias (IC 95%, 5,9 – 11,4). Cuando se aplicó la escala de Ottawa modificada a la cohorte de pacientes, 50 pacientes (12%; IC 95%, 9 – 15) se clasificaron como de riesgo bajo, 182 (43%; IC 95%, 39 – 48) de riesgo intermedio y 185 (44%; IC 95%, 39 – 49) de riesgo alto. Los riesgos acumulados de las recurrencias de ETV en estos tres grupos de riesgo, fueron de 2,4%, 8,8% y 15,9%, respectivamente ( $p = 0,03$ ). Más adelante, en 2017, el grupo RIETE realizó un estudio cuyo objetivo fue validar la escala modificada de Ottawa con datos del registro RIETE (178). Se incluyeron a 11.123 pacientes con cáncer y ETV con una tasa de incidencia de recurrencias de

6,88% pacientes-año en el grupo de riesgo bajo (IC 95%, 5,31 – 8,77), 11,8% pacientes-año en el grupo de riesgo intermedio (IC 95%, 10,1 – 13,6) y 21,3% pacientes-año en el grupo de riesgo alto (IC 95%, 18,8 – 24,1). Esto llevó a una precisión y poder de discriminación modestos para la escala modificada de Ottawa con una sensibilidad, especificidad y VPP bajos, y un estadístico C de 0,58 (IC 95%, 0,56 – 0,61), dificultando su uso en la práctica clínica.

Aunque los distintos biomarcadores han sido estudiados ampliamente en el contexto del diagnóstico de un episodio trombótico, no ha sido así en el caso de recurrencias de ETV. Por lo que se procederá a evaluarlos individualmente en los siguientes párrafos.

El dímero D (DD) es un producto liberado durante la degradación de la fibrina que se origina específicamente a partir de la fibrina polimerizada (179). La elevación de estos niveles suele indicar una activación de la coagulación global y un aumento de la fibrinólisis sobre la fibrina ya formada y estabilizada. Los métodos que más frecuentemente se utilizan para su determinación son la inmunofiltración e inmunturbidimetría y el análisis mediante test de ELISA rápido y cuantitativo. Es de utilidad en el algoritmo diagnóstico de pacientes con ETV (180). Se ha validado la fiabilidad de unos niveles negativos de DD asociados a una probabilidad clínica baja o intermedia de ETV para descartar la presencia de trombosis, siendo recomendada su realización por las guías de práctica clínica (181) (182). A pesar de que es una determinación que tiene una alta sensibilidad (VPN de 98%), es muy poco específico ya que sus niveles pueden estar elevados con la edad, traumatismos, inmovilización, obesidad y otros procesos inflamatorios (183) (184). Más concretamente, en pacientes con cáncer que no presentan trombosis, pueden existir niveles elevados de DD ya que, en este grupo, se produce una activación global de la coagulación y fibrinólisis (185) (186). Por lo que la utilidad de esta determinación en pacientes con cáncer está más restringida dado los niveles normalmente elevados de DD que presentan estos pacientes. En aquellos con edad avanzada, la utilidad de los valores habituales de DD también es limitada, ya que normalmente suelen tener cifras más elevadas, pudiendo dar falsos positivos. Por este motivo, Righini M et al, en 2.014, validaron el uso de niveles de dímero D ajustados a la edad de cada paciente (187). Por lo que, en la actualidad, se utiliza un punto de corte de dímero D en pacientes menores de 50 años de 500 mg/dL y en pacientes mayores de 50 años se realiza el ajuste validado del dímero D por la edad, siendo dicho punto de corte 10 x la edad de cada paciente.

La Proteína C Reactiva (PCR) se considera un marcador no específico de inflamación de fase aguda. Es una globulina de la familia de las pentatexinas, expresada en el proteinograma en el grupo de las betaglobulinas (188), producida de forma principal en los hepatocitos. Su

expresión y liberación se ve inducida por la Interleucina-6 (IL-6) y algunas citoquinas como respuesta de las células inmunocompetentes. La PCR participa en la inmunidad innata al activar la vía clásica del complemento que determina la dinamización de la cascada de las citoquinas. Es un importante marcador de inflamación y de daño tisular. Se libera durante los procesos inflamatorios y puede aumentar hasta 1.000 veces en los sitios de infección o inflamación (189). Actualmente puede ser determinada de forma más precisa, gracias a la introducción de técnicas de alta sensibilidad (PCR-as). La concentración sérica normal en adultos sanos habitualmente es inferior a 1 mg/L. La PCR en suero se incrementa en todo proceso que cursa con inflamación, sea infecciosa, inmunitaria o tóxica. Es conocida la relación entre la elevación de sus niveles y un mayor riesgo de eventos aterotrombóticos, ya que se han encontrado niveles más elevados en los individuos sanos que posteriormente desarrollaron un evento coronario que en aquellos que no lo presentaron (190). Pero a pesar de que parece existir una relación entre la enfermedad cardiovascular y los niveles de PCR, y sabiendo que la enfermedad cardiovascular y la ETV están estrechamente vinculadas y comparten determinados factores de riesgo (191) (192), existen controversias en relación con la PCR y su posible implicación en el desarrollo de la ETV debido al papel incierto de la inflamación sistémica como posible causa del evento trombotico (193) (194). Hay estudios prospectivos que analizan la asociación que puede existir entre los niveles de PCR y el riesgo de presentar un evento trombotico, pero los resultados han sido contradictorios. Otras investigaciones no han demostrado ninguna asociación. Es el caso de Hald EM et al (195), que analizaron la relación de los niveles de PCR-as y el riesgo de presentar un evento trombotico a través de la cohorte del estudio Tromsø de 6.426 pacientes de los que 209 habían presentado una ETV. Los autores concluyeron que no había una asociación entre los niveles séricos de PCR-as y el desarrollo de una ETV en el tiempo de seguimiento (HR 1,08; IC 95%, 0,95 – 1,23). Lo mismo ocurrió en el estudio realizado por Zacho J et al (196), donde evaluaron cerca de 47.000 participantes de la población general de los que 1.387 presentaron una ETV. Evidenciaron que existía una asociación sólida entre los niveles aumentados de PCR y el riesgo elevado de presentar una ETV pero descartando una posible relación causal en esta asociación, ya que la PCR que se encontraba genéticamente elevada no se asociaba con este aumento del riesgo de ETV. Por el contrario, otros estudios han informado de una discreta asociación entre la elevación de los niveles de PCR y un mayor riesgo de ETV. Olson et al (197) examinaron la asociación de cuatro biomarcadores (PCR, albúmina sérica, recuento de glóbulos blancos y recuento plaquetario) con el desarrollo de una ETV. Analizaron la cohorte del estudio REGARDS (30.239 participantes) con evidencia de 268 episodios de ETV después de más de 4 años de seguimiento. Tras el ajuste según los factores de riesgo de ETV, se evidenció que los niveles

elevados de PCR se asociaron con un mayor riesgo de ETV (HR 1,25; IC 95%, 1,09 – 1,43). Folsom AR et al (198) evaluaron, dentro de la cohorte del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) con 10.505 participantes y 221 episodios de ETV, el aumento de la PCR con la incidencia de ETV durante 8 años de seguimiento. Se objetivó que la elevación de los niveles de PCR por encima de 8,55 mg/L se asociaba de forma independiente a un mayor riesgo de ETV (HR 2,07; IC 95%, 1,47 – 2,94). También se evidenció dicha asociación cuando se evaluó este biomarcador en pacientes oncológicos como los 1.560 incluidos en un estudio de casos y controles de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzados III o IV, donde se analizaron los factores de riesgo para presentar un evento trombótico (199). En este estudio, se registraron 32 episodios de ETV (2%) en los que se evidenció una elevación de la PCR en 29 de ellos (90,6%). Tanto en el análisis univariante como en el multivariante que se realizó tras la recogida de datos, se observó que el aumento de la PCR por encima de 8 mg/dL estaba significativamente relacionado con una mayor incidencia de ETV en estos pacientes (OR 38,551; IC 95%, 5,511 – 269,679;  $p < 0,001$ ).

La selectina P soluble se encuentra directamente implicada en la formación del trombo ya que es una molécula de adhesión celular que está presente en las membranas de los compartimentos granulares de las plaquetas (gránulos  $\alpha$ ) y de las células endoteliales (cuerpos de Weibel Palade), con una forma soluble también presente en el plasma (200). Su degranulación provoca un aumento de la expresión sobre la superficie plaquetaria y su presencia consiguiente en plasma. Su incremento en diferentes modelos animales de trombosis y en una variedad de enfermedades trombóticas y cardiovasculares, ha desarrollado la hipótesis de su potencial, no solo como marcador clínico de inflamación y de activación plaquetaria, sino también como inductor directo de la actividad procoagulante asociada con enfermedades vasculares y trombóticas (201). En un estudio observacional prospectivo de 687 pacientes con cáncer recién diagnosticado o en fase de recaída, se encontró que los niveles elevados de selectina P soluble en plasma ( $> 53,1$  ng/mL, que representaba el percentil 75) podían predecir el desarrollo de una ETV (HR 2,6; IC 95%, 1,4 – 4,9;  $p = 0,003$ ) (202). Por lo que, en relación con los procesos trombóticos, parece que puede llegar a tener una sensibilidad del 99% siendo, potencialmente, un biomarcador superior al DD, ya que cuando se le combina con la escala de Wells, establece el diagnóstico de TVP con un valor predictivo positivo del 100% (203). Pero no está disponible en la práctica clínica habitual ya que no existe un método rápido para su determinación.

Otro biomarcador que también se está estudiando es el factor tisular (FT). Promueve el inicio de la coagulación. Se expresa habitualmente en distintas neoplasias y parece que puede tener

un papel importante en el desarrollo de los eventos trombóticos durante dichos procesos oncológicos (204). Se puede medir mediante el estudio del grado de expresión de FT en las células tumorales a través de la inmunohistoquímica, midiendo niveles sistémicos del antígeno de FT o analizando su actividad. En un estudio retrospectivo que incluyó muestras de tejidos de 250 pacientes (205), se analizó la expresión del FT en pacientes con cáncer pancreático y se evidenció que en los que existía una alta expresión de FT, tenían una incidencia de ETV posterior del 26,3% en comparación con el 4,5% de pacientes con baja tasa de expresión ( $p = 0,04$ ). Pero la contribución exacta en el desarrollo de ETV puede ser muy variable entre los distintos tipos de neoplasia y la asociación con el cáncer de páncreas puede reflejar el alto nivel de expresión de FT en este tipo de neoplasia en relación con otros tipos de cáncer y/o la edad más tardía de presentación de la enfermedad (206).

Además de estos biomarcadores expuestos, existe una multitud de vesículas extracelulares circulantes en plasma procedentes de diversos orígenes celulares, que podrían llegar a tener una actividad procoagulante. Los fosfolípidos cargados negativamente y la fosfatidilserina (FS), expuestos en la cara externa de la membrana que rodea a las vesículas extracelulares (VEs), son fundamentales para el proceso de la coagulación. La FS se localiza tanto en la superficie de las plaquetas activadas como en las vesículas extracelulares, facilitando la unión de los factores de coagulación (VII, IX, X y protrombina) en sangre (207). La actividad de los fosfolípidos procoagulantes (FLP) de las muestras de plasma se puede medir mediante un ensayo de coagulación dependiente del factor Xa (FXa) ya que se establece una correlación inversa entre FLP y los niveles plasmáticos de las vesículas extracelulares que contienen en su superficie a la FS (208) (209). La mayoría de los estudios de casos y controles han recogido un aumento de la actividad de FLP en plasma relacionada con las vesículas extracelulares en pacientes con ETV en comparación con los controles. En un estudio de casos y controles con 45 pacientes incluidos en cada grupo, evaluaron si estas vesículas circulantes procoagulantes contribuían a una mayor hipercoagulabilidad en pacientes con diagnóstico de TEP en comparación con controles con y sin factores de riesgo cardiovascular y sin antecedentes de ETV (210). Las concentraciones de dichas vesículas extracelulares fueron significativamente más elevadas en pacientes con TEP (mediana 4,7 nmol/L, RIQ 2,9 – 11,1;  $p = 0,01$ ) que en aquellos controles sin factores de riesgo cardiovascular (mediana 3,2 nmol/L, RIQ 2,3 – 4,6;  $p = 0,01$ ). Otro estudio de casos y controles que incluyó a 36 pacientes con ETV (15 mujeres y 21 hombres) y 51 controles (27 mujeres y 23 hombres) (211), observó que en los pacientes varones diagnosticados de ETV existía el doble de actividad de FLP que en las mujeres, medida por la tasa de generación de trombina, existiendo una correlación significativa con la edad (212) (213) (214). Pero en

general, la evidencia existente en el caso del análisis de las vesículas extracelulares y su actividad procoagulante en pacientes con ETV y cáncer es muy escasa.

Además de la utilidad diagnóstica demostrada de estos biomarcadores, algunos de ellos también se han intentado utilizar para predecir la aparición de una recurrencia de ETV tras la suspensión de la anticoagulación.

En los casos de ETV no provocada, el riesgo de recurrencia es mayor durante el primer año tras la retirada del tratamiento anticoagulante, habiéndose propuesto el uso tanto de la determinación aislada del DD como de escalas predictivas para determinar si se puede suspender el tratamiento anticoagulante con seguridad (40) (215). Otros estudios prospectivos también han demostrado que unos niveles elevados de DD tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, pueden predecir la recurrencia de ETV en pacientes sin cáncer (216) (217) (218). Palareti et al (215) evaluaron los niveles de DD tras un mes de la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes que habían presentado un primer episodio de ETV sin factor de riesgo conocido después de haber realizado al menos 3 meses de tratamiento con AVK. Los pacientes que presentaban niveles elevados se aleatorizaron a reanudar la anticoagulación o a mantenerla interrumpida. Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento anticoagulante que presentaban cifras elevadas de DD, se observó que existía el doble de riesgo de presentar una recurrencia de ETV en comparación con aquellos que tenían niveles normales de DD (HR 2,27; IC 95%, 1,15 – 4,46; p = 0,02). Tal y como hemos comentado, existe una elevada evidencia sobre la utilidad del DD tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, pero normalmente en el contexto de pacientes sin cáncer.

En esta misma línea, pero basando su análisis en la determinación de la PCR en pacientes con cáncer, Kröger K et al (219) examinaron de forma prospectiva a 507 pacientes oncológicos que presentaron una incidencia de ETV del 12% (60 pacientes). Observaron que, aparte de otros factores de riesgo existentes en este grupo de pacientes, la PCR con cifras mayores a 5 mg/L determinada en los 30 días anteriores a un segundo episodio de ETV, elevaba el riesgo de recurrencias.

En cuanto a la selectina, se realizó un seguimiento prospectivo de 544 pacientes con un primer episodio de ETV no provocado tras la retirada de la anticoagulación y se evidenció un 12% de recurrencias trombóticas, evaluándose la selectina P como biomarcador de recurrencias de ETV. Los pacientes que presentaron una recurrencia de ETV tuvieron niveles de selectina P significativamente más altos que los que no recidivaron (45,8 mg/dL  $\pm$  16,4 frente a 40,1 mg/dL  $\pm$  13,3; p = 0,006), con una probabilidad de recurrencia a los 4 años de 20,6% en pacientes con

niveles de selectina P por encima del percentil 75 frente a 10,8% entre los que presentaban valores más bajos ( $p = 0,046$ ) (220). Pero en la práctica clínica habitual, no existe un método rápido para la determinación de este marcador como ya se ha comentado previamente.

En cambio, el factor tisular no se ha evaluado en la recurrencia de ETV en pacientes con cáncer tras la retirada de la anticoagulación.

Por lo que, ante la falta de evidencia de la seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y ETV tratados más allá de 6 meses (duración establecida por las guías de práctica clínica) y la ausencia de biomarcadores que puedan predecir las recurrencias de ETV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, se plantea esta tesis. Esta información se analiza en un intento de evaluar la seguridad de la anticoagulación a largo plazo (más allá de los 6 meses) e identificar a los pacientes oncológicos que se podrían beneficiar de la retirada de dicho tratamiento.

Durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral se han publicado 3 artículos:

- Artículo 1. Tratamiento con Tinzaparina en pacientes con trombosis asociada a cáncer más allá de 6 meses: estudio TiCAT.
- Artículo 2. Niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la recurrencia de ETV en la trombosis asociada al cáncer tras la retirada de la anticoagulación.
- Artículo 3. Biomarcadores de recurrencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa tras la suspensión del tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la trombosis asociada al cáncer (estudio Híspalis).

El protocolo de cada estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de cada hospital participante y cumplió con la normativa expresada en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

## **2. HIPÓTESIS**



Las guías de práctica clínica de Enfermedad Tromboembólica Venosa recomiendan prolongar la anticoagulación más allá de tres meses en pacientes diagnosticados de ETV secundaria a enfermedad neoplásica. Pero actualmente no está bien definida y se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante en este tipo de pacientes y si es lo suficientemente seguro cómo para mantenerlo a largo plazo.

Además, la duración extendida de la anticoagulación en estos pacientes se podría individualizar en base a las características propias de cada paciente y en función de algunos biomarcadores, como la determinación en sangre del Dímero D, de la proteína C reactiva y de otros parámetros relacionados con la coagulación. Esto podría tener un valor predictivo de las recurrencias de ETV en pacientes con cáncer y por tanto, podrían llegar a ser marcadores útiles para determinar la duración óptima del tratamiento anticoagulante, lo que ayudaría en la toma de decisiones.



## **3. OBJETIVOS**



### **3.1 Objetivos principales**

- Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con tinzaparina a largo plazo (más allá de los 6 meses) en pacientes oncológicos con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) asociada.
- Evaluar los niveles de Dímero D y Proteína C Reactiva (PCR) para predecir el riesgo de recurrencias de ETV tras la retirada de la anticoagulación en pacientes con cáncer y ETV asociada.
- Identificar un perfil de variables clínicas y parámetros relacionados con la coagulación para definir aquellos pacientes oncológicos con bajo riesgo de recurrencias de ETV tras la retirada del tratamiento anticoagulante.

### **3.2 Objetivos secundarios**

- Evaluar el riesgo de hemorragias mayores y hemorragias no mayores clínicamente relevantes durante el tratamiento anticoagulante.
- Evaluar la incidencia de recurrencias sintomáticas de ETV y el tiempo hasta la misma.
- Evaluar la mortalidad por todas las causas y la mortalidad relacionada con la ETV.



# **4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS ARTÍCULO 1**

**Tratamiento con Tinzaparina en pacientes con trombosis asociada a cáncer más allá de 6 meses: estudio TiCAT**



## **4.1 Material y métodos**

### **4.1.1 Diseño del estudio**

Estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo que incluyó pacientes oncológicos con diagnóstico de ETV (sintomática o incidental) en forma de TVP y/o TEP confirmada mediante pruebas objetivas: ultrasonografía de compresión o venografía de contraste en casos de TVP y tomografía computarizada helicoidal, gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o angiografía para la TEP.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes  $\geq 18$  años diagnosticados de TVP proximal, TEP o ambos, con cáncer activo definido como: 1) diagnóstico oncológico en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio (se excluye el carcinoma de piel basocelular o de células escamosas), 2) haber recibido algún tratamiento oncológico en los 6 meses anteriores, o 3) presencia de metástasis o recidiva del cáncer.

Los criterios de exclusión incluían: necesidad de hemodiálisis, contraindicación o hipersensibilidad conocida a la HBPM, pacientes embarazadas, hipertensión no controlada o cualquier condición que el investigador considerase que podía impedir completar el seguimiento por parte del paciente. A los pacientes con recurrencias de ETV se les permitió participar en el estudio.

### **4.1.2 Programa de tratamiento**

Los pacientes fueron reclutados en el momento del diagnóstico de la ETV estando en tratamiento con HBPM durante al menos 3 meses, siguiendo las últimas recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (181). Todos los pacientes recibieron tratamiento con tinzaparina (Innohep, LEO Pharma A/S) (175 UI/kg) por vía subcutánea una vez al día. A los pacientes o familiares se les enseñó cómo administrarse la medicación.

Durante el seguimiento, la dosis de tinzaparina se mantuvo sin cambios excepto en las siguientes situaciones:

- Recurrencia de ETV.
- Hemorragia que requiriese suspensión definitiva o a corto plazo del tratamiento anticoagulante.
- Cualquier evento adverso que necesitase la suspensión de tinzaparina.
- Por decisión del paciente.

La dosis de tinzaparina se redujo o se suspendió transitoriamente cuando fue necesario desde el punto de vista médico. En los casos que presentaron un recuento de plaquetas entre 50.000 y 100.000  $m^3$ , se redujo la dosis de tinzaparina un 25% hasta recuperar un recuento  $> 100.000 m^3$ . En los casos con un recuento de plaquetas  $< 50.000 m^3$  se suspendió el tratamiento con tinzaparina hasta que se recuperaron los niveles (221) (222). A los pacientes se les permitió tomar otros medicamentos si eran necesarios. Se solicitó determinación de anti-Xa en pacientes que presentaron: 1) una recurrencia de ETV; 2) un episodio de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante (HNMCR) en los que se consideró reintroducir tinzaparina tras el periodo de hemorragia aguda; y 3) en los casos de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina  $< 30 mL/min$ . El nivel objetivo de anti-Xa a las 4 horas de la administración de tinzaparina fue de 0,85 unidades/mL (223). Se intentó mantener niveles de anti-Xa por debajo de 0,85 si el motivo era un episodio de hemorragia y por encima de 0,85 si el motivo era una recurrencia de ETV.

#### **4.1.3 Seguimiento**

Tras el diagnóstico de ETV y el inicio de tratamiento con tinzaparina, los pacientes fueron seguidos inicialmente con visitas al mes y luego cada 3 meses hasta el fallecimiento o el final del estudio para evaluar criterios clínicos de seguridad y eficacia.

Los pacientes a los que se les realizó una determinación de anti-Xa, fueron vistos semanalmente hasta establecer la dosis óptima. A todos ellos se les facilitaron teléfonos de contacto con la consulta de ETV y con los investigadores del proyecto, pudiendo acudir ante los síntomas y signos que se les explicaban en consulta (proporcionando información por escrito).

#### **4.1.4 Variables de resultado**

La variable principal de seguridad fue la tasa de hemorragias clínicamente relevantes (hemorragia mayor o HNMCR) comparando los dos períodos de seguimiento: 1 a 6 meses y 7 a 12 meses. La variable secundaria de seguridad fue el tiempo hasta la primera HNMCR o hasta cualquier evento hemorrágico. La tolerancia al tratamiento prolongado con tinzaparina se midió por la adherencia al mismo.

Los episodios de hemorragia mayor se definieron según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) como (224) (225):

- Hemorragia fatal.

- Amenazante para la vida.
- Con necesidad de cirugía.
- Con anemia de 2 g/dL de hemoglobina.
- Con necesidad de transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes.
- Afectación de algún área u órgano crítico: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental.

Los criterios para definir los episodios de hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron (225):

1. Cualquier signo o síntoma de hemorragia (más sangrado del que se esperaría para una circunstancia clínica, incluido la hemorragia encontrada solo por imágenes) que no se ajusta a los criterios para la definición de hemorragia mayor de la ISTH pero cumple al menos uno de los siguientes:
  - Requieren intervención médica por parte de un profesional de la salud.
  - Lleva a la hospitalización o a un mayor nivel de atención.
  - Necesidad de una evaluación presencial, no solo telefónica.

La variable principal de eficacia fue la tasa de recurrencias sintomáticas de ETV demostradas objetivamente mediante pruebas de imagen (TVP proximal y/o TEP) y el tiempo hasta la recidiva de ETV. Estas fueron diagnosticadas con los mismos métodos que los utilizados para el diagnóstico inicial de ETV.

La recurrencia en forma de TEP se definió con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- Un nuevo defecto de llenado intraluminal en las ramas subsegmentarias o más proximales que se detectaron durante la tomografía computarizada.
- Un nuevo defecto de llenado intraluminal, extensión de un defecto existente o una nueva oclusión repentina de vasos con un diámetro de > 2,5 mm que se detectó durante la angiografía pulmonar.
- Un nuevo defecto de perfusión ( $\geq$  75% de un segmento) con un resultado de ventilación local normal (alta probabilidad) en la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.
- Hallazgos no concluyentes en tomografía computarizada, angiografía pulmonar o gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión pero con ultrasonografía de

compresión o venografía que revelan una nueva TVP o extensión de la existente en las extremidades inferiores.

La recurrencia en forma de TVP se evaluó mediante ecografía de compresión, ecografía Doppler color o venografía y se definió con al menos uno de los siguientes hallazgos (226):

- Hallazgos anormales en la ecografía de compresión con previa normal.
- Un aumento sustancial en el diámetro ( $\geq 4$  mm) del trombo durante la compresión completa, para áreas previamente no comprimibles.
- Extensión de un defecto de llenado intraluminal, aparición de un nuevo defecto de llenado intraluminal o una extensión de la ausencia de visualización venosa con un corte repentino durante la venografía.

#### **4.1.5 Análisis estadístico**

Para el análisis del tratamiento con tinzaparina, se consideraron necesarios 287 pacientes para que 135 completaran al menos 12 meses de tratamiento anticoagulante, asumiendo un 47% de muertes a los 12 meses, como se observó en el estudio LITE (168).

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la precisión deseada (con una amplitud del intervalo de confianza del 95%) para la estimación de la tasa de hemorragia mayor durante 12 meses de tratamiento anticoagulante. Se utilizaron los datos del estudio LITE para asignar una tasa bruta esperada de episodios hemorrágicos mayores del 7% a los 12 meses. Por lo que se necesitaron 135 pacientes que hubieran completado 6 meses de tratamiento con tinzaparina para un nivel de precisión del 5%, utilizando una aproximación normal. La inclusión de pacientes se detuvo cuando 135 completaron 12 meses de anticoagulación.

Las variables cuantitativas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes. El análisis primario de seguridad de la tinzaparina se realizó comparando las tasas de hemorragia de los pacientes por mes a los 1 – 6 meses y a los 7 – 12 meses con un IC del 95% usando el método exacto de Clopper-Pearson. La tasa se definió como el número de pacientes con sangrado dividido por el número total de pacientes y mes en riesgo de sangrado. Se analizó el tiempo hasta la primera hemorragia clínicamente relevante mediante el método de Kaplan-Meier (test de Mantel-Cox Log Rank). La proporción de pacientes con recurrencia sintomática de ETV durante el periodo de estudio de 12 meses con anticoagulación activa, se resume con IC del 95%. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró como estadísticamente significativo.

Los análisis de los resultados se realizaron mediante el paquete de software estadístico IBM SPSS (versión 19) para Windows.

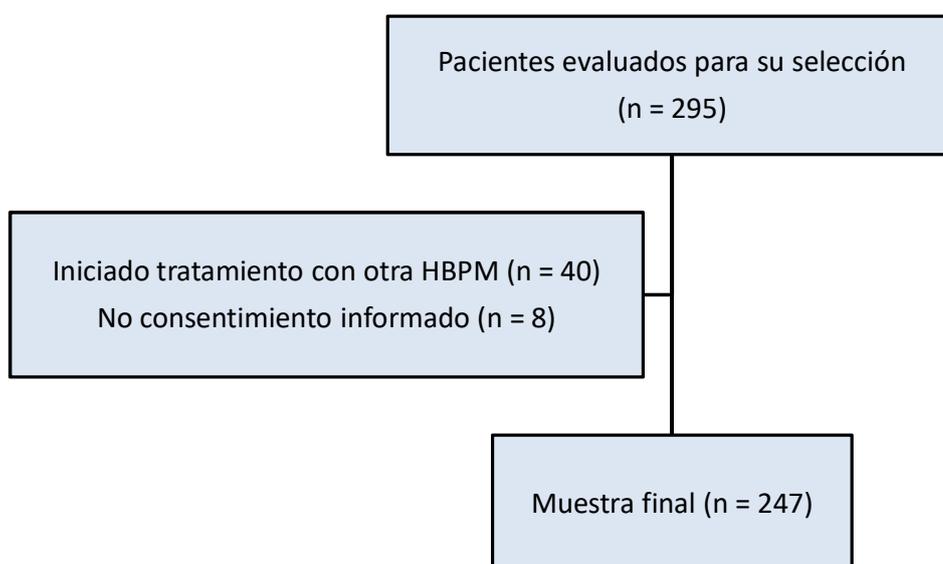
## 4.2 Resultados

Teniendo en cuenta los datos limitados disponibles en el tratamiento de pacientes con cáncer y episodios de ETV más allá de los 6 meses, se diseñó un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, para evaluar la seguridad a largo plazo de la Tinzaparina en el tratamiento de la ETV en pacientes oncológicos.

### 4.2.1 Descripción general de la población de estudio

Desde enero de 2.009 hasta septiembre de 2.015, se evaluaron 295 pacientes en total, con una muestra final de 247 pacientes, de los cuales 198 (80,2%) y 136 (55,1%) completaron el seguimiento de 6 y 12 meses, respectivamente (figura 6):

**Figura 6. Diagrama de flujo.**



La edad media de los pacientes fue de  $62,4 \pm 13,4$  años, siendo el 55% hombres. De los pacientes incluidos, el 91,9% (227/247) presentaban tumores sólidos, siendo los más frecuentes el de pulmón (16,6%), mama (14,2%), colorrectal (10,9%), riñón (10,1%) y vejiga (5,7%). La histología más frecuente fue el adenocarcinoma (38,1%). Un tercio de los pacientes (31%) fueron diagnosticados de ETV más de un año después del diagnóstico de la neoplasia,

siendo el resto de pacientes diagnosticados en menos de un mes (15,5%), de 1 a 3 meses (10,5%), de 3 a 6 meses (21%) y de 6 a 12 meses (22%). En el momento del diagnóstico de la ETV, el 66% de los pacientes (161/247) presentaba una enfermedad metastásica y el 62% (154/247) de los pacientes recibía tratamiento oncológico activo. El tratamiento oncológico más frecuente fue con citostáticos clásicos (52,2%). Un tercio de los pacientes estaban bajo 2 o 3 tratamientos oncológicos simultáneos. El siete por ciento tenía insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) al inicio del estudio. La duración media del tratamiento con tinzaparina fue de 15,6 ± 13,2 meses. La adherencia a la terapia durante el estudio fue del 97%, existiendo 7 pacientes que decidieron suspender el tratamiento con tinzaparina. En la tabla 8 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.**

<b>Características</b>	<b>Cohorte total (n = 247)</b>
Edad, media ± DE (años)	62,4 ± 13,4
Hombres, n (%)	135 (54,7)
Peso, media ± DE (kg)	75,8 ± 14,1
Cáncer hematológico, n (%)	20 (8,1)
Tumor sólido, n (%)	
• Pulmón	41 (16,6)
• Mama	35 (14,2)
• Colorrectal	27 (10,9)
• Riñón	25 (10,1)
• Vejiga	14 (5,7)
• Ovario	12 (4,9)
• Próstata	10 (4)
• Páncreas	7 (2,8)
• Cerebro	6 (2,4)
Histología, n (%)	
• Adenocarcinoma	94 (38,1)
• Ductal	22 (8,9)
• Epidermoide	21 (8,5)
• Linfoma	14 (5,7)
• Urotelial	13 (5,3)
• Sarcoma	6 (2,4)
• Células claras	6 (2,4)
• Glioblastoma	4 (1,6)
• Leucemia	3 (1,2)
• Mieloma	3 (1,2)
• Otros	61 (24,7)

**Tabla 8 (Continuación). Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.**

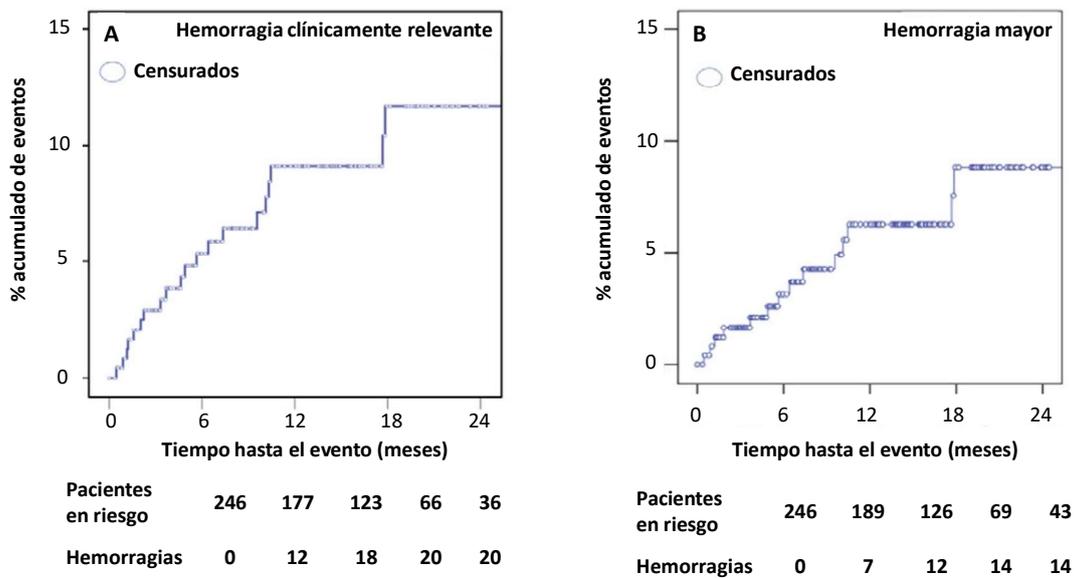
<b>Características</b>	<b>Cohorte total (n = 247)</b>
ECOG, escala de calidad de vida, n (%)	
• 0	57 (23,6)
• 1	149 (61,6)
• 2	28 (11,6)
• 3	6 (2,5)
• 4	2 (0,8)
Presentación de ETV, n (%)	
• TVP	128 (51,8)
• TEP	75 (30,4)
• TVP + TEP	44 (17,8)
ETV incidental, n (%)	81 (32,8)
Disfunción renal, n (%)	
• ClCr 30 – 50 mL/min	16 (6,5)
• ClCr < 30 mL/min	1 (0,4)
Tratamiento oncológico, n (%)	
• Citostáticos clásicos	129 (52,2)
• Derivados de platino	49 (19,8)
• Anticuerpos monoclonales	26 (10,6)
• Inhibidores de la angiogénesis	14 (5,7)
• No inhibidores de la angiogénesis	12 (4,9)
• Inhibidores de la anti-tirosín quinasa	9 (3,6)
• mTORi	3 (1,2)
• Tratamiento hormonal	13 (5,3)
• Factores de estimulación del crecimiento	7 (2,8)
• Corticosteroides	6 (2,4)
• Radioterapia	11 (4,5)
• Sin tratamiento oncológico	79 (32)
• Desconocido	14 (5,7)
Número de tratamientos oncológicos simultáneos, n (%)	
• 1	53 (21,5)
• 2	59 (23,9)
• 3	31 (12,6)
• 4	11 (4,5)

**Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa; DE: desviación estándar; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolia de pulmón; mTORi: inhibidor del objetivo de la rapamicina en mamíferos; ClCr: aclaramiento de creatinina.

#### 4.2.2 Resumen de resultados

Se evidenciaron veintidós episodios de hemorragia (8,5%) durante el seguimiento. A los 12 meses, el número de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes, expresados como la suma de los eventos hemorrágicos mayores y los eventos hemorrágicos no mayores clínicamente relevantes (HNMCRC), fue de 18 (7,3%), de los que 12 (4,9%) se consideraron como una hemorragia mayor y 6 (2,4%) como una HNMCRC. Siete hemorragias mayores se produjeron durante los primeros 6 meses, 12 dentro de los 12 primeros meses y dos cuyo desenlace fue la muerte. El porcentaje de hemorragia mayor y clínicamente relevante a los 6 y 12 meses fue del 3,1% y 5,4%, y del 6,3% y 9,1%, respectivamente (figura 7).

**Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para la estimación del tiempo hasta la aparición de la primera hemorragia clínicamente relevante (A) y hemorragia mayor (B).**



La tasa de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes en los primeros 6 meses en comparación con el período de 7 a 12 meses, fue del 0,9% paciente-mes (IC 95%, 0,5 – 1,6) frente al 0,6% paciente-mes (IC 95%, 0,2 – 1,4) ( $p = 0,5$ ), respectivamente (Tabla 9). En la Tabla 10 se muestran los tipos de hemorragia, localización y el desenlace del mismo.

**Tabla 9. Tasas de hemorragia mayor y hemorragia clínicamente relevante.**

Total (n = 247)	Tasa de hemorragia mayor			Tasa de hemorragia clínicamente relevante			
	Periodo de tiempo	Tasa (n/sujetos por mes en riesgo <sup>b</sup> )	%	IC 95% <sup>a</sup>	Tasa (n/sujetos por mes en riesgo <sup>b</sup> )	%	IC 95% <sup>a</sup>
	1 – 6 meses	7/1320	0,5	0,2 – 1,1	12/1320	0,9	0,5 – 1,6
	7 – 12 meses	5/933	0,5	0,2 – 1,2	6/933	0,6	0,2 – 1,4
	1 – 12 meses	12/2253	0,5	0,3 – 0,9	18/2253	0,8	0,5 – 1,3
	2 – 6 meses	5/1073	0,5	0,2 – 1,1	10/1073	0,9	0,4 – 1,7
	2 – 12 meses	10/2006	0,5	0,2 – 0,9	16/2006	0,8	0,5 – 1,3
Por mes <sup>c</sup>							
	1º mes	2/247	0,8	0,1 – 2,9	2/247	0,8	0,1 – 2,9
	2º mes	2/241	0,8	0,1 – 3	3/241	1,2	0,3 – 3,6
	3º mes	0/232	0	0 – 1,6	2/232	0,8	0,1 – 3,1
	4º mes	1/222	0,5	0 – 2,5	2/222	0,9	0,1 – 3,2
	5º mes	1/206	0,5	0 – 2,7	2/206	1	0,1 – 3,5
	6º mes	1/198	0,5	0 – 2,8	1/198	0,5	0 – 2,8
	7º mes	1/183	0,5	0 – 2,7	1/183	0,5	0 – 2,7
	8º mes	1/174	0,6	0 – 3,2	1/174	0,6	0 – 3,2
	9º mes	0/164	0	0 – 2,2	0/164	0	0 – 2,2
	10º mes	1/152	0,7	0 – 3,6	1/152	0,7	0 – 3,6
	11º mes	2/147	1,4	0,2 – 4,8	3/147	2	0,4 – 5,8
	12º mes	0/136	0	0 – 2,7	0/136	0	0 – 2,7

Hemorragia clínicamente relevante: hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante.

<sup>a</sup> IC 95%, intervalo de confianza al 95% mediante el método exacto de Clopper-Pearson.

<sup>b</sup> El denominador fue el total de sujetos por mes en riesgo durante el periodo de tiempo establecido.

<sup>c</sup> Los eventos adjudicados fueron aquellos que se habían revisado y confirmado por el Comité Central de Adjudicación. Los eventos registrados durante el estudio pero después de 365 días de tratamiento, se incluyeron en el recuento de los 12 meses.

**Tabla 10. Sitios de hemorragia y desenlace en pacientes con cáncer y trombosis asociada.**

Tipo de hemorragia	Sitio	Desenlace
HNMCR	Disminución de plaquetas (50.000) y petequias	Vivo
HNMCR	Hematoma en el muslo	Vivo
HNMCR	Hematuria intermitente (n = 2)	Vivo
HNMCR	Hematuria	Vivo
HNMCR	Hemorragia secundaria a trauma y trombocitopenia (70.000)	Vivo
Hemorragia mayor	Disminución > 2 puntos de hemoglobina (n = 5)	Vivo
Hemorragia mayor	Hemorragia intermitente con necesidad de transfusión	Vivo
Hemorragia mayor	Hematoma intraabdominal secundario que requirió intervención quirúrgica	Vivo
Hemorragia mayor	Hemorragia vaginal grave por dehiscencia de sutura	Vivo
Hemorragia mayor	Hemorragia digestiva alta más disminución > 2 puntos en cifras de hemoglobina	Vivo
Hemorragia mayor	Hemorragia digestiva alta	Vivo
Hemorragia mayor	Hemorragia digestiva alta	Muerto
Hemorragia mayor	Hemoptisis masiva	Muerto

**Abreviatura:** HNMCR: Hemorragia no mayor clínica relevante.

A los 12 meses, hubo 13 recurrencias de ETV (5,3%; IC 95%, 2,8 – 8,8). De los meses 7 a 12, 2 pacientes presentaron una recurrencia de ETV, con una incidencia de 1,1% (IC 95%, 0,1 – 3,9) en comparación con el periodo de 1 a 6 meses, en los que 11 pacientes tuvieron una recurrencia con una incidencia de 4,5% (IC 95%, 2,2 – 7,8) ( $p = 0,08$ ) (Tabla 11).

**Tabla 11. Incidencia de recurrencias de ETV (TVP/TEP).**

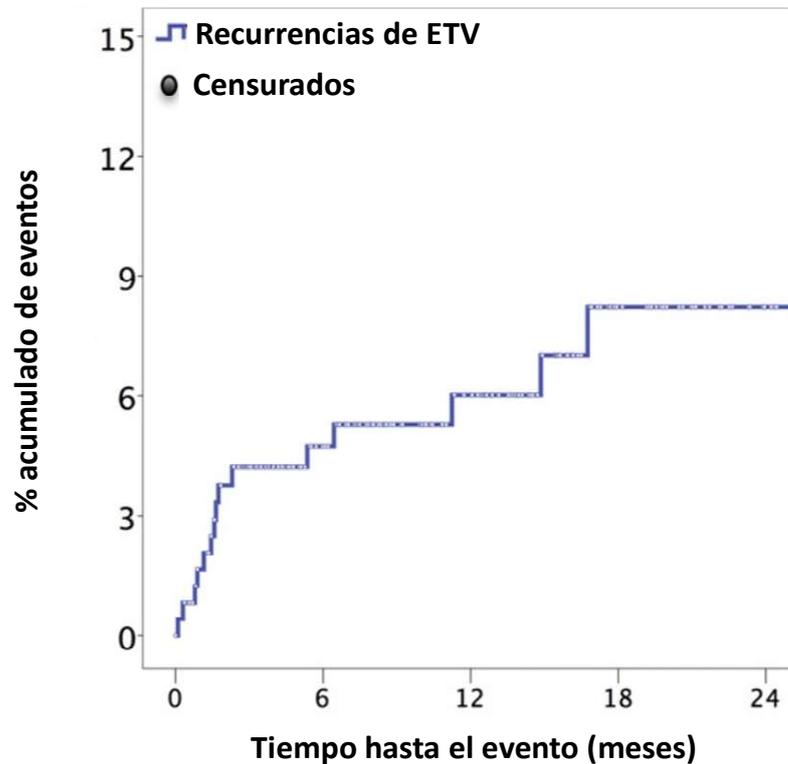
Total (n = 334)			
Periodo de tiempo	Incidencia n/N <sup>a</sup>	(%)	IC 95% <sup>b</sup>
1 – 6 meses	11/247	4,5	2,2 – 7,8
7 – 12 meses	2/184	1,1	0,1 – 3,9
1 – 12 meses	13/247	5,3	2,8 – 8,8
2 – 6 meses	7/240	2,9	1,2 – 5,9
2 – 12 meses	9/240	3,8	1,7 – 7

<sup>a</sup> El denominador es el número de pacientes en riesgo durante ese periodo de tiempo.

<sup>b</sup> IC 95%: intervalo de confianza al 95% mediante el método exacto de Clopper-Pearson.

El porcentaje de recurrencias de ETV a los 6 y 12 meses fue del 4,7% y 6%, respectivamente (figura 8). Cinco pacientes tuvieron trombocitopenia; un sujeto presentó una hemorragia digestiva alta y en otro caso hubo que suspender el tratamiento anticoagulante por trombocitopenia grave. Este paciente presentó una recurrencia sintomática en forma de TVP a los 3 meses de finalizar la anticoagulación.

Figura 8. Tiempo hasta la recurrencia tromboembólica. Estimación de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio de ETV.



<b>Número de pacientes en riesgo</b>	<b>246</b>	<b>175</b>	<b>126</b>	<b>68</b>	<b>40</b>
--------------------------------------	------------	------------	------------	-----------	-----------

Treinta y nueve pacientes (15,8%; IC 95%, 11,5 – 21) fallecieron durante los primeros 6 meses y 62 (25,1%; IC 95%, 19,8 – 31) durante los primeros 12 meses, respectivamente. El proceso oncológico subyacente fue la principal causa de muerte en un 90% de los casos, mientras que otro paciente falleció por una recidiva de ETV en forma de TEP y otros 2 pacientes fallecieron por una hemorragia. Se comparó la mortalidad por cualquier causa, los episodios de hemorragia mayor y las recurrencias trombóticas entre ETV sintomática e incidental y no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de pacientes.



# **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **ARTÍCULO 2 Y 3**

**Niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la recurrencia de ETV en la trombosis asociada al cáncer tras la retirada de la anticoagulación**

**Biomarcadores de recurrencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa tras la suspensión del tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la trombosis asociada al cáncer (estudio Híspalis)**



## 5.1 Diseño de los estudios

Se trata de dos estudios de carácter prospectivo, longitudinal y multicéntrico que incluyeron pacientes con cáncer diagnosticados de ETV (sintomática o incidental) en forma de TVP y/o TEP que mantuvieron tratamiento con HBPM durante al menos 3 meses, siguiendo las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (181). La duración del tratamiento fue según criterio médico y práctica clínica habitual e independiente de la participación de los pacientes en los estudios.

Un comité de adjudicación central revisó toda la información relacionada con los casos de sospecha de recurrencia de ETV. Este comité adjudicó estas recurrencias y evaluó la fidelidad y el cumplimiento del protocolo.

## 5.2 Pacientes

Los pacientes fueron reclutados de los tres hospitales universitarios de Sevilla (Hospital Virgen Macarena, Hospital de Valme y Hospital Virgen del Rocío) entre diciembre 2.013 y septiembre 2.016. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión y fueron tratados por especialistas de Urgencias, Neumología, Oncología, Cirugía Vasculare y Medicina Interna de estos tres hospitales.

Para que los pacientes fueran incluidos en los estudios, debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico objetivo de una tromboembolia pulmonar y/o trombosis venosa profunda en pacientes con cáncer activo de cualquier origen (excluyendo carcinoma de piel basocelular o de células escamosas).
2. Tratamiento con HBPM desde su diagnóstico y con una duración de al menos 3 meses.
3. Ausencia de factores predictores de recurrencia: trombosis residual en miembros inferiores o miembros superiores definida como menos de 0,3 cm de diámetro transversal de la vena mediante compresión con el transductor de ultrasonidos.
4. Ausencia de anticoagulante lúpico positivo (determinación repetida en dos ocasiones con un intervalo de 12 semanas).
5. Ausencia de sospecha de Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC). Se sospechaba si los pacientes respondían afirmativamente a alguna de las siguientes preguntas: (a) ¿Ha presentado disnea al intentar realizar tareas que podía realizar sin problemas antes del episodio de TEP? (b) ¿Se ha recuperado por completo de la disnea

desde el episodio de TEP? (c) ¿Ha presentado palpitaciones, opresión en el pecho o desvanecimiento sin justificación conocida? (d) ¿Ha tenido signos de insuficiencia cardíaca congestiva sin etiología o justificación conocida (ingurgitación yugular, edemas periféricos o ascitis)?

6. Ausencia de alguna circunstancia que favoreciera el mantenimiento del tratamiento, considerada por el médico del paciente.
7. Aceptación y firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión consistían en: expectativa de vida inferior a 6 meses, presencia de metástasis cerebrales, pacientes embarazadas y negación a la firma del consentimiento informado.

### **5.3 Programa de anticoagulación y seguimiento**

Los pacientes fueron tratados desde el diagnóstico del episodio agudo de la ETV con HBPM ajustada al peso, según las recomendaciones del fabricante durante el tiempo necesario. Este tratamiento se mantuvo durante al menos 3 meses según criterio médico y siguiendo las Guías de Práctica Clínica. Después de 3 meses de tratamiento anticoagulante, el clínico podía decidir suspender el tratamiento en función de unos criterios predeterminados (Tabla 12).

**Tabla 12. Criterios para la retirada del tratamiento anticoagulante en los pacientes con cáncer y ETV asociada.**

Al menos 3 meses de anticoagulación
Ausencia de trombosis venosa residual a nivel de MMII confirmada mediante ultrasonidos (definida como < 0,3 cm)
Ausencia de progresión del cáncer o signos que sugieran inestabilidad de la enfermedad
Ausencia de anticoagulante lúpico (prueba repetida dos veces en un intervalo de 12 semanas)
Ausencia de sospecha de HPTEC
Ausencia de cualquier circunstancia que favoreciera el mantenimiento del tratamiento a criterio médico
Consentimiento informado recibido del paciente

Una vez retirado el tratamiento con HBPM, se obtuvieron muestras de sangre de todos los pacientes incluidos en el estudio para analizar los distintos biomarcadores, el día de la suspensión de la anticoagulación (determinación basal), a los 21 días posteriores y en la revisión programada a los 3 meses (90 días). Todas las muestras de sangre fueron analizadas en el mismo laboratorio (Instituto de Biomedicina de Sevilla), usando los mismos procedimientos.

Tras la retirada de la anticoagulación, los pacientes tuvieron un seguimiento posterior durante 6 meses (visita a los 3 y 6 meses) para evaluar su estado clínico y complicaciones (recurrencias de ETV, hemorragias o muerte por todas las causas). Estos episodios fueron registrados para su análisis desde la inclusión del paciente en el estudio (en el momento de la retirada de la anticoagulación). Los pacientes fueron instruidos para detectar síntomas de recurrencias trombóticas y seguidos mediante vigilancia clínica hasta 6 meses después de haber suspendido el tratamiento con HBPM. Cuando algún paciente del estudio presentaba una recurrencia, suponía el final del seguimiento, reiniciando el tratamiento anticoagulante y suspendiendo las determinaciones analíticas posteriores que estuvieran programadas.

#### **5.4 Muestras de sangre y evaluación de biomarcadores**

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante venopunción antecubital con mínima compresión y con una aguja de calibre 21, descartando los tres primeros mililitros. Para la realización de los estudios, se extrajo un tubo de suero y dos tubos Vacuette® de coagulación 9 NC con citrato de sodio al 3,2% (Greiner Bio-One, NC, EE. UU.). Las muestras de sangre con citrato se centrifugaron a 1.500 × g durante 30 minutos a 4°C en la hora siguiente a la venopunción. Las alícuotas de plasma se almacenaron a - 80°C hasta su uso posterior.

Las determinaciones de biomarcadores se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante: PCR-as (N High Sensitivity CRP, Dade Behring®; rango normal: < 5 mg/L) en un sistema Behring de Nefelometría II; Dímero D [Innovance® D-Dimer Siemens Medical Solutions Diagnostics, Deerfield, IL, EE.UU., rango normal: < 500 µg/L, límite inferior de detección 0,099 mg/L de unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU)]; Selectina P soluble (Inmunoensayo de sP-selectina humana/CD62P, sensibilidad: 0,121 ng/mL, especificidad: selectina P recombinante y humana, R&D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.); y FT (Imubind® human Tissue Factor ELISA, sensibilidad: 10 pg/mL aproximadamente, especificidad: complejo TF-apo, TF y TF-VII, estando diseñado para que no haya interferencia de otros factores de coagulación o inhibidores de la actividad procoagulante, American Diagnostica, Stanford, CT, EE.UU.). La actividad del factor (F) VIII se midió por método coagulométrico en un analizador Sysmex CA 7.000 usando plasma con déficit de FVIII y reactivos APTT (todos de Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, DE, EE. UU.). Se usó la técnica de actividad procoagulante de fosfolípidos (STA-Procoag-PPL, Diagnostica Stago, Asnieres, Francia) para evaluar la actividad de FLP. Los resultados se expresaron como tiempo de coagulación (s): cuanto más corto era el tiempo de coagulación, mayor era la actividad de FLP.

La prueba de generación de trombina (TGT) se realizó mediante el Trombograma Calibrado Automatizado a 37°C en un lector Fluoroskan Ascent (Thermo LabSystems) con filtros 390/460. Las curvas de TGT y de los diferentes parámetros se obtuvieron mediante el software Thrombinoscope (Thrombinoscope BV). Una reacción típica de TGT consistió en 80 µL de plasma pobre en plaquetas, 20 µL de reactivo PPP (Thrombinoscope BV) que incluía 5 pM de FT, 4 µM de fosfolípidos y 20 µL de sustrato fluorogénico FluCa-Kit (Thrombinoscope BV) en presencia de CaCl<sub>2</sub> (cloruro cálcico). Cada reacción se realizó por duplicado. Paralelamente, también se realizó una reacción adicional que contenía 20 µL de calibrador de trombina (Thrombinoscope BV) para la normalización.

### **5.5 Estudio de variables**

En los dos estudios se recogieron datos en el momento de la inclusión en relación con las características demográficas de los pacientes, los factores de riesgo de ETV, su diagnóstico (TVP y/o TEP) y tratamientos antes de la inclusión, tanto la terapia anticoagulante como la oncológica.

Se recogieron los resultados de los biomarcadores al inicio, a los 21 días y a los 3 meses (90 días).

La variable principal de resultado fue la capacidad de los biomarcadores de predecir recurrencias de ETV a los 6 meses de suspender la anticoagulación. Las variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera recurrencia trombótica tras la retirada del tratamiento anticoagulante, la mortalidad por todas las causas y la relacionada con la ETV. La mortalidad por todas las causas y la relacionada con la ETV se determinaron usando métodos objetivos o mediante consenso clínico entre oncólogos, neumólogos o internistas.

### **5.6 Análisis estadístico**

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según siguieran una distribución normal o no normal, respectivamente. Las variables cualitativas o categóricas se expresaron como valores absolutos y frecuencias.

Se determinaron los niveles óptimos de DD, PCR-as y Selectina P soluble para predecir las recurrencias de ETV utilizando la curva de características operativas del receptor (COR) o ROC mediante sus siglas en inglés (*Receiver Operating Characteristic*) y se evaluó si el área bajo la curva (AUC) era mayor a 0,5 según el error estándar obtenido utilizando el método de DeLong.

En un segundo tiempo, se evaluó el valor predictivo de estos biomarcadores utilizando un modelo de regresión logística multivariante con la recurrencia de ETV como variable dependiente y la presencia de metástasis como covariable. Se realizó un análisis de regresión de riesgo competitivo del tiempo hasta la recurrencia de ETV (ajustado por enfermedad metastásica) para biomarcadores con resultados significativos (prueba exacta de Fisher,  $p < 0,05$ ). Se utilizó la prueba de Wald para evaluar el efecto de una variable dentro del modelo de regresión de riesgos competitivos.

Todos los análisis de los resultados se realizaron mediante el paquete de software estadístico IBM SPSS (versión 20) para Windows, el software EPIDAT (versión 4.1) y el software R (versión 3.0.1) con los paquetes "survival" y "cmprsk".

Se asumió una tasa de recurrencias del 10% durante los primeros 6 meses después de la suspensión del tratamiento anticoagulante. Asumiendo un nivel de seguridad del 95% ( $1 - \alpha$ ), un poder estadístico del 90% y una tasa de mortalidad del 15%, el tamaño muestral mínimo requerido fue de 113 pacientes.

En todos los análisis realizados se consideró la prueba estadísticamente significativa cuando el valor de  $p$  era menor de 0,05.



## **6. RESULTADOS ARTÍCULO 2**

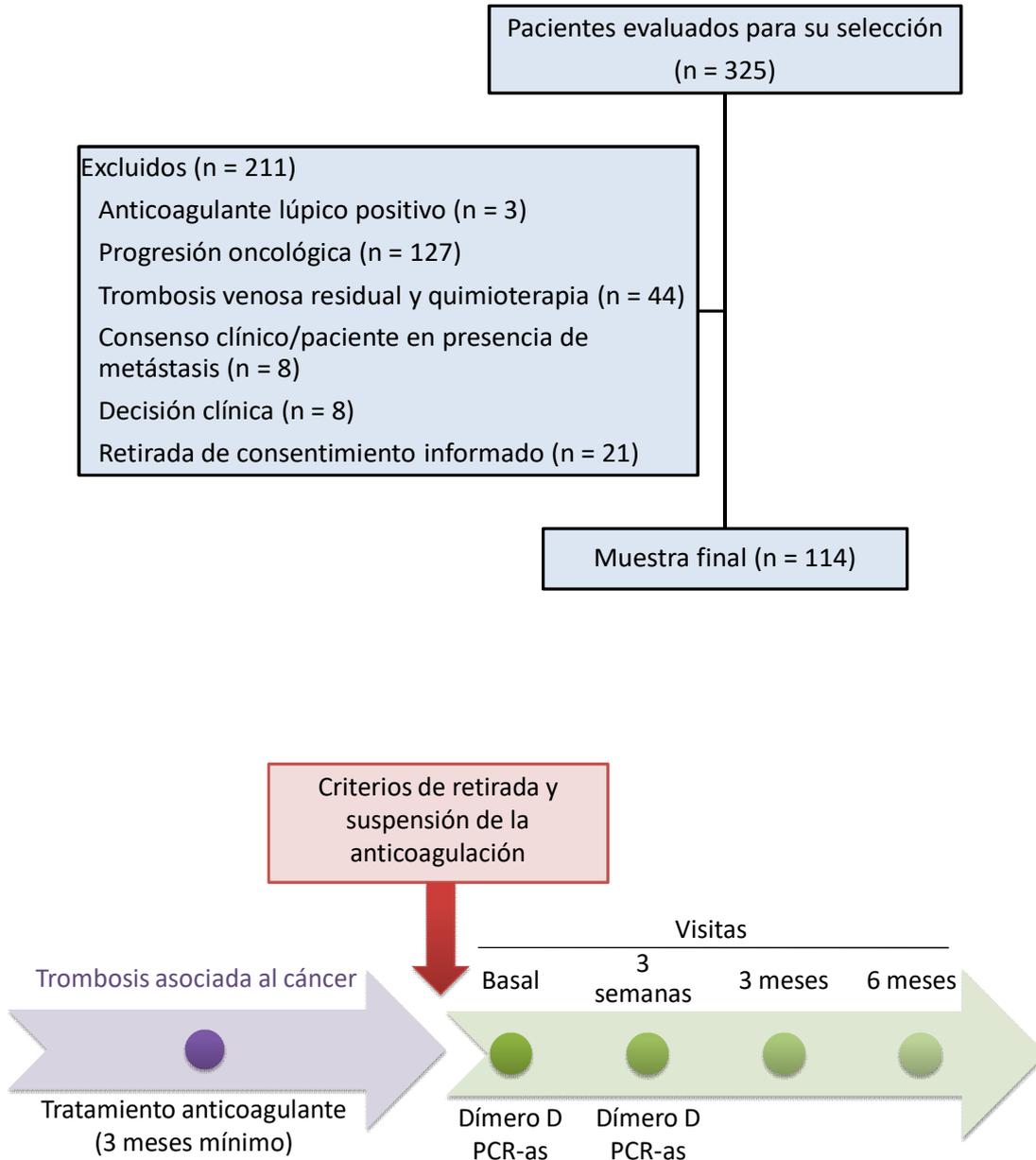
**Niveles de dímero D y proteína C reactiva de alta sensibilidad para predecir la recurrencia de ETV en la trombosis asociada al cáncer tras la retirada de la anticoagulación**



## 6.1 Resumen de resultados

Entre diciembre de 2.013 y octubre de 2.015, se evaluaron 325 pacientes, incluyéndose 114 pacientes finalmente en el estudio (figura 9).

Figura 9. Diagrama de flujo.



Las características de los pacientes excluidos se pueden ver en la Tabla 13.

**Tabla 13. Características basales de pacientes excluidos del estudio.**

	<b>Cohorte total (n = 211), n (%)</b>
Edad, media $\pm$ DE (años)	62,8 $\pm$ 13,3
Hombres, n (%)	109 (55,3)
Peso, media $\pm$ DE (kg)	76,2 $\pm$ 15,24
Cáncer hematológico, n (%)	16 (7,6)
Tumor sólido, n (%):	
• Colorrectal	39 (18,5)
• Pulmón	31 (14,7)
• Mama	25 (11,8)
• Vejiga	12 (5,7)
• Páncreas	7 (3,3)
• Próstata	6 (2,8)
• Riñón	6 (2,8)
• Cerebro	3 (1,4)
• Otros	47 (22,3)
ECOG, escala de calidad de vida, n (%)	
• 0	47 (22,3)
• 1	106 (50,2)
• 2	25 (11,8)
• 3	4 (1,9)
• 4	11 (5,2)
Presentación de ETV, n (%)	
• TVP	77 (36,5)
• TEP	55 (26,1)
• TVP + TEP	43 (20,4)
• ETV atípica	21 (10,0)
ETV incidental, n (%)	59 (28,0)

**Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa, DE: desviación estándar, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia de pulmón.

La edad media de los participantes incluidos en el estudio fue de 61,7  $\pm$  13,7 años, y casi el 40% de los pacientes tenían metástasis. Cuando se analizó la forma de presentación de la ETV, en el 53,5% de casos (n = 61) fue en forma de TVP, 28,9% (n = 33) como TEP, 11,4% (n = 13) fue en forma de TEP y TVP y 6,1% (n = 7) tuvieron una presentación atípica de ETV (4 pacientes en el territorio de la vena cava inferior e ilíaca, 2 pacientes como TVP de miembro superior y un episodio de trombosis de la vena esplénica). Las características basales de los pacientes, las características clínicas relacionadas con el cáncer y los tipos de cáncer se muestran en la Tabla 14.

**Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos.**

	<b>Cohorte total (n = 114), n (%)</b>	<b>No recurrencia de ETV (n = 104), n (%)</b>	<b>Recurrencia de ETV (n = 10), n (%)</b>
Edad, media $\pm$ DE (años)	61,7 $\pm$ 13,7	61,8 $\pm$ 13,7	59,9 $\pm$ 14,3
Hombres, n (%)	58 (51,3)	51 (50)	7 (70)
Cáncer hematológico, n (%)	16 (14,3)	14 (13,9)	2 (20)
Tumor sólido, n (%):			
• Mama	20 (17,9)	18 (17,8)	2 (20)
• Colorrectal	20 (17,9)	20 (19,8)	0 (0)
• Pulmón	12 (10,7)	9 (8,9)	3 (30)
• Próstata	9 (8)	9 (7,9)	1 (10)
• Vejiga	6 (5,4)	6 (5,9)	0 (0)
• Riñón	3 (2,7)	2 (2)	1 (10)
• Páncreas	2 (1,8)	1 (1)	1 (10)
• Cerebro	2 (1,8)	2 (2)	0 (0)
• Otros	22 (19,6)	21 (20,7)	0 (0)
Metástasis	45 (39,8)	39 (37,9)	6 (60)
ECOG, escala de calidad de vida, n (%)			
• 0	56 (49,1)	52 (50,5)	4 (40)
• 1	51 (44,7)	46 (44,5)	5 (50)
• 2	3 (2,6)	3 (2,9)	0 (0)
• 3	1 (0,9)	1 (1)	0 (0)
• 4	3 (2,6)	2 (1,9)	1 (10)
Presentación de ETV, n (%)			
• TVP	61 (53,5)	55 (53,4)	6 (60)
• TEP	33 (28,9)	33 (32)	0 (0)
• TVP + TEP	13 (11,4)	9 (8,6)	4 (40)
• ETV atípica	7 (6,1)	7 (6,8)	0 (0)
ETV incidental, n (%)	33 (29)	33 (32)	0 (0)
Recurrencia de ETV	10 (8,8)	--	--
Muerte	10 (8,8)	6 (5,9)	2 (20)

**Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa, DE: desviación estándar, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo cooperativo de Oncología del Este), TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia de pulmón.

Seis pacientes presentaron una hemorragia previa a la suspensión del tratamiento anticoagulante, teniendo dos de ellas características de hemorragia mayor. La mediana  $\pm$  rango de duración de la anticoagulación en todos los pacientes fue de 11,6  $\pm$  54,7 meses, sin diferencias entre aquellos con o sin recurrencias de ETV (10,8  $\pm$  33,38 vs. 11,7  $\pm$  54,7 meses; p = 0,88). Tampoco se encontró ninguna asociación entre la duración del tratamiento

anticoagulante y las recurrencias de ETV: menos de 12 meses (6/61) o 12 meses o más (4/53) ( $p = 0,75$ ).

En los 6 meses de seguimiento posteriores a la retirada de la anticoagulación, 10 pacientes desarrollaron una recurrencia de ETV (8,8%; IC 95%, 4,3 – 15,5). Sin embargo, ninguna de estas recidivas ocurrió en los primeros 21 días tras la suspensión. Las recurrencias de ETV se asociaron significativamente con los niveles de DD a los 21 días (486 ng/mL frente a 1.701 ng/mL;  $p = 0,002$ ) y con los de PCR-as (2,5 mg/L frente a 8,4 mg/L;  $p = 0,002$ ) (Tabla 15).

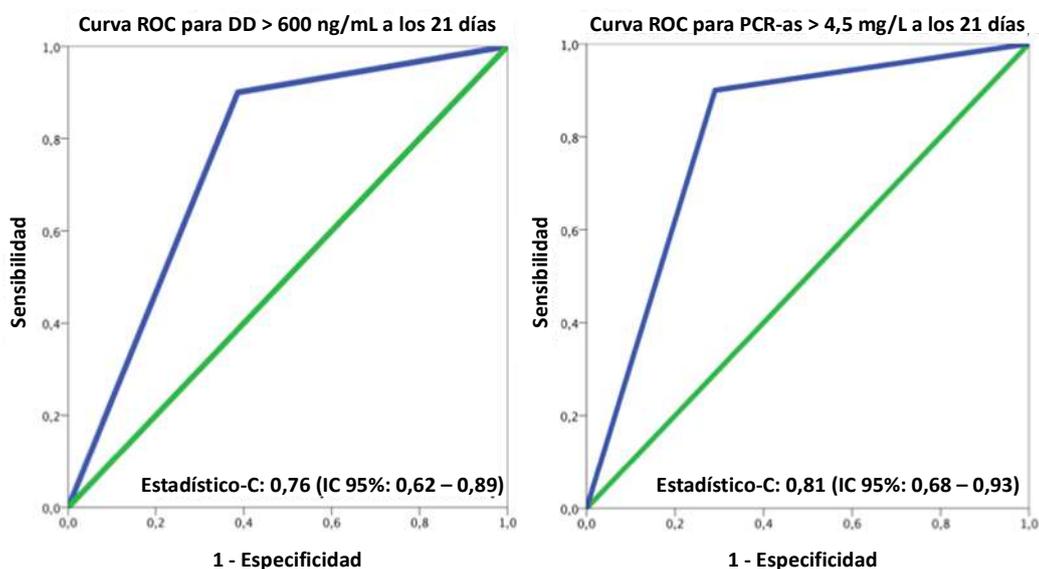
**Tabla 15. Biomarcadores según las recurrencias de ETV a los 6 meses.**

	<b>Cohorte total (n = 114), n (%)</b>	<b>No recurrencia de ETV (n = 104), n (%)</b>	<b>Recurrencia de ETV (n = 10), n (%)</b>	<b>p</b>
Metástasis	45 (39,8)	39 (37,9)	6 (60)	0,170
Biomarcadores, mediana (RIQ)				
• DD basal	333 (217 – 696)	327 (215 – 644)	615 (246 – 1.112)	0,22
• DD 21 días	524 (374 – 1.126)	486 (352 – 1.046)	1701 (827 – 4.034)	0,002
• PCR-as basal	2,7 (1,4 – 7)	2,4 (1,3 – 7,2)	4,6 (2,3 – 7,1)	0,28
• PCR-as 21 días	2,6 (1,5 – 7)	2,5 (1,4 – 6,4)	8,4 (5,6 – 16,2)	0,002

**Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa, RIQ: rango intercuartílico, DD: dímero D medido en ng/mL, PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad medida en mg/L.

Los datos respecto a los niveles de DD estaban disponibles para 111 pacientes (97%), con un valor medio a los 21 días de 524 ng/mL (rango intercuartílico: 374 – 1.126 ng/mL). Los datos acerca de los niveles de PCR-as estaban disponibles para 99 pacientes al comienzo y 103 pacientes (90%) a los 21 días, con un valor medio a los 21 días de 2,6 mg/L (rango intercuartílico: 1,5 – 7 mg/L). Después de los 21 días, se observaron valores normales para DD en el 56% de los pacientes (62/111) y para PCR-as en el 65% de los pacientes (67/103). El análisis de la curva ROC determinó que los valores de corte para predecir la recurrencia de ETV a los 6 meses eran de 600 ng/mL para DD y de 4,5 mg/L para PCR-as. Las curvas ROC para niveles de DD > 600 ng/mL y para niveles de PCR-as > 4,5 mg/L a los 21 días después de la suspensión del tratamiento anticoagulante, se muestran en la figura 10.

**Figura 10. Curva ROC para niveles de Dímero D > 600 ng/mL y niveles de PCR-as > 4,5 mg/L a los 21 días tras suspender la anticoagulación.**



Las recurrencias de ETV a los 6 meses tras la finalización de la terapia anticoagulante en pacientes que en la visita de los 21 días presentaban niveles de DD  $\leq$  600 ng/mL ( $n=62$ ) frente a los que presentaban niveles superiores a 600 ng/mL ( $n=48$ ), fueron del 1,6% (IC 95%, 0,04 – 8,7) frente al 18,8% (IC del 95%, 9 – 32,6), respectivamente ( $p < 0,0001$ ). En relación con los valores de PCR-as, las recurrencias de ETV a los 6 meses de la retirada de la anticoagulación en pacientes que a los 21 días de dicha suspensión presentaban niveles de PCR-as  $\leq$  4,5 mg/L frente a niveles superiores a 4,5 mg/L, fueron del 1,5% (IC 95%, 0,03 – 8,2) frente al 33,3% (IC 95%, 16,5 – 54), respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y cociente de probabilidad positiva y negativa se muestran en la Tabla 16. También se calculó la precisión de los biomarcadores para predecir las recurrencias de ETV 3 meses después de la interrupción del tratamiento anticoagulante y se evidenció que los valores de DD y PCR-as a los 21 días pudieron predecir todas las recurrencias ( $n=9$ ; 100%, IC 95%, 66 – 100).

**Tabla 16. Predicción de recurrencias de ETV usando valores de DD y PCR a las 3 semanas tras la retirada del tratamiento anticoagulante.**

	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VP positivo % (IC 95%)	VP negativo % (IC 95%)	LHR positivo % (IC 95%)	LHR negativo % (IC 95%)
<b>Recurrencias de ETV a los 3 meses de suspender la anticoagulación</b>						
<b>DD ajustado por edad</b>	100 (61 – 100)	61 (51,4 – 69,7)	12,8 (6 – 25,2)	100 (94,3 – 100)	2,56 (2,02 – 3,25)	0
<b>DD &gt; 600</b>	100 (61 – 100)	60 (50,4 – 68,7)	12,5 (6,59 – 24,7)	100 (94,3 – 100)	2,5 (1,98 – 3,16)	0
<b>PCR-as &gt; 4,5</b>	100 (61 – 100)	69,1 (59,3 – 77,4)	16,7 (7,9 – 31,9)	100 (94,6 – 100)	3,23 (2,4 – 4,35)	0
<b>DD &gt; 600 y/o PCR-as &gt; 4,5</b>	100 (61 – 100)	50 (40,6 – 59,4)	10,2 (4,7 – 20,5)	100 (93,2 – 100)	2 (1,65 – 2,42)	0
<b>DD ajustado por edad y/o PCR-as &gt; 4,5</b>	100 (61 – 100)	59,1 (42,5 – 61,2)	10,5 (4,9 – 21,1)	100 (93,5 – 100)	2,08 (1,71 – 2,53)	0
<b>Recurrencias de ETV a los 6 meses de suspender la anticoagulación</b>						
<b>DD ajustado por edad</b>	90 (59,6 – 98,2)	62 (52,2 – 70,9)	19,1 (10,4 – 32,5)	98,4 (91,5 – 99,7)	2,37 (1,71 – 3,28)	0,16 (0,02 – 1,05)
<b>DD &gt; 600</b>	90 (59,6 – 98,2)	61 (51,2 – 70)	18,8 (10,2 – 31,9)	98,4 (91,5 – 99,7)	2,31 (1,67 – 3,18)	0,16 (0,03 – 1,07)
<b>PCR-as &gt; 4,5</b>	90 (59,6 – 98,2)	71,7 (61,8 – 79,9)	25,7 (14,2 – 42,1)	98,5 (92 – 99,7)	3,18 (2,17 – 4,68)	0,14 (0,02 – 0,91)
<b>DD &gt; 600 y/o PCR-as &gt; 4,5</b>	90 (59,6 – 98,2)	51,5 (41,9 – 61)	15,5 (8,4 – 26,9)	98,1 (90,1 – 99,7)	1,86 (1,39 – 2,47)	0,19 (0,03 – 1,27)
<b>DD ajustado por edad y/o PCR-as &gt; 4,5</b>	90 (59,6 – 98,2)	53,5 (43,8 – 62,9)	16,1 (8,7 – 27,8)	98,2 (90,4 – 99,7)	1,93 (1,44 – 2,59)	0,19 (0,03 – 1,22)

**Abreviaturas:** IC: Intervalo de confianza, VP: valor predictivo, LHR: cociente de probabilidad, DD: dímero D, PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Las recurrencias de ETV se produjeron en forma de TVP aislada (n= 8), TEP (n= 1) y trombosis venosa superficial (n= 1) con afectación de la vena de seguridad próxima a la vena femoral común. Las características clínicas de estos pacientes se muestran en la Tabla 17. Los tipos de cáncer de estos pacientes fueron pulmón (n= 3), hematológico (n= 2), mama (n= 2), riñón (n= 1), próstata (n= 1) y páncreas (n= 1).

**Tabla 17. Características clínicas de los pacientes con recurrencias de ETV.**

Paciente	Tiempo hasta evento <sup>a</sup>	Edad	Sexo	Tipo ETV	Tipo Cáncer	Metástasis	ECOG	PCR 21 días	DD 21 días	Tipo de recurrencia de ETV
1	21	66	Masculino	TVP	Pulmón	Sí	1	4,7	5.015	TVP
2	26	76	Masculino	TVP	Hematológico	Sí	1	48,3	18.668	TVP
3	34	80	Masculino	TVP TEP	Renal	Sí	1	9,7	1.216	TVP
4	42	53	Femenino	TVP	Mama	No	0	6,1	3.708	TVP
5	42	61	Masculino	TVP TEP	Pulmón	No	0	7,0	2.177	TVP
6	91	41	Masculino	TVP	Hematológico	Sí	0	16,2	621	TVS <sup>b</sup>
7	102	67	Femenino	TVP TEP	Mama	No	0	5,9	896	TVP
8	117	34	Femenino	TVP	Pulmón	Sí	1	16,0	1.226	TVP
9	125	61	Masculino	TVP	Próstata	No	1	2,4	266	TVP
10	203	60	Masculino	TVP TEP	Páncreas	Sí	3	16,3	3.151	TEP

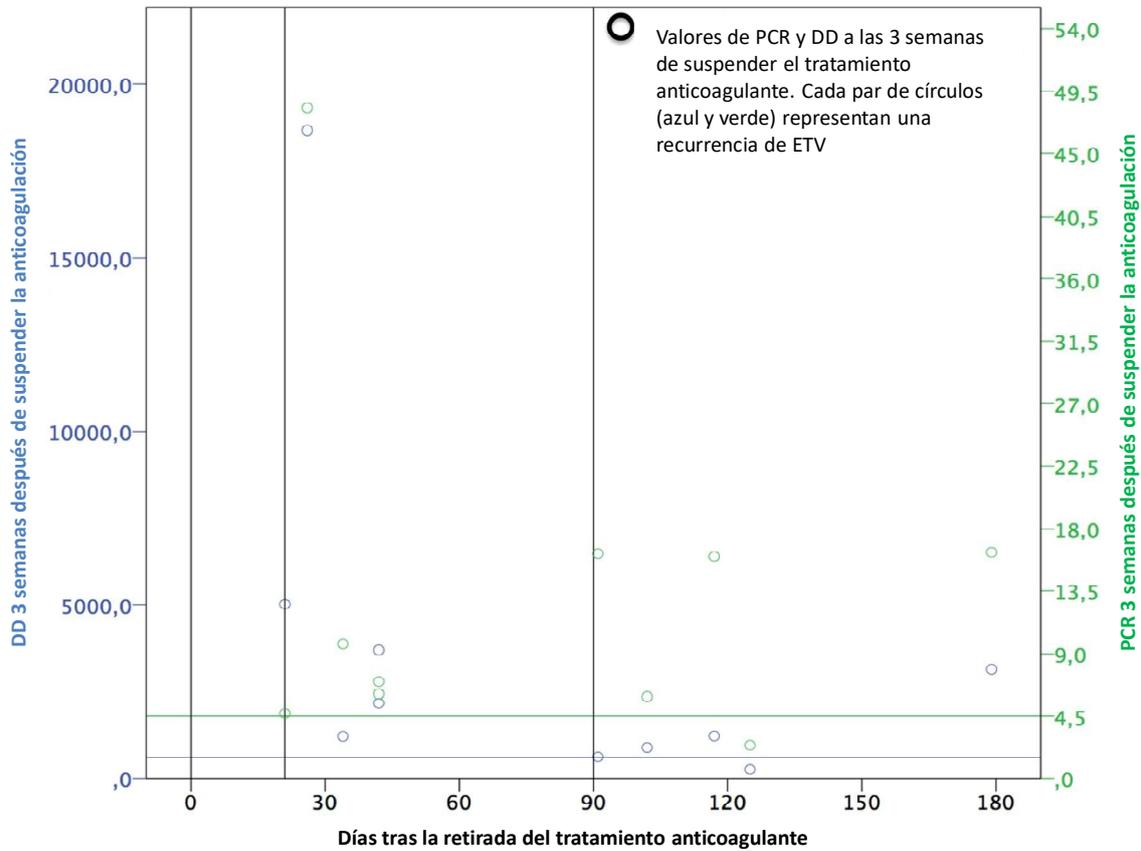
**Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo cooperativo de Oncología del Este), PCR: proteína C reactiva, DD: dímero D, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia de pulmón, TVS: trombosis venosa superficial.

<sup>a</sup> Días transcurridos entre la retirada de la anticoagulación y la recidiva.

<sup>b</sup> Trombosis venosa superficial con afectación de la vena de seguridad próxima a la vena femoral común.

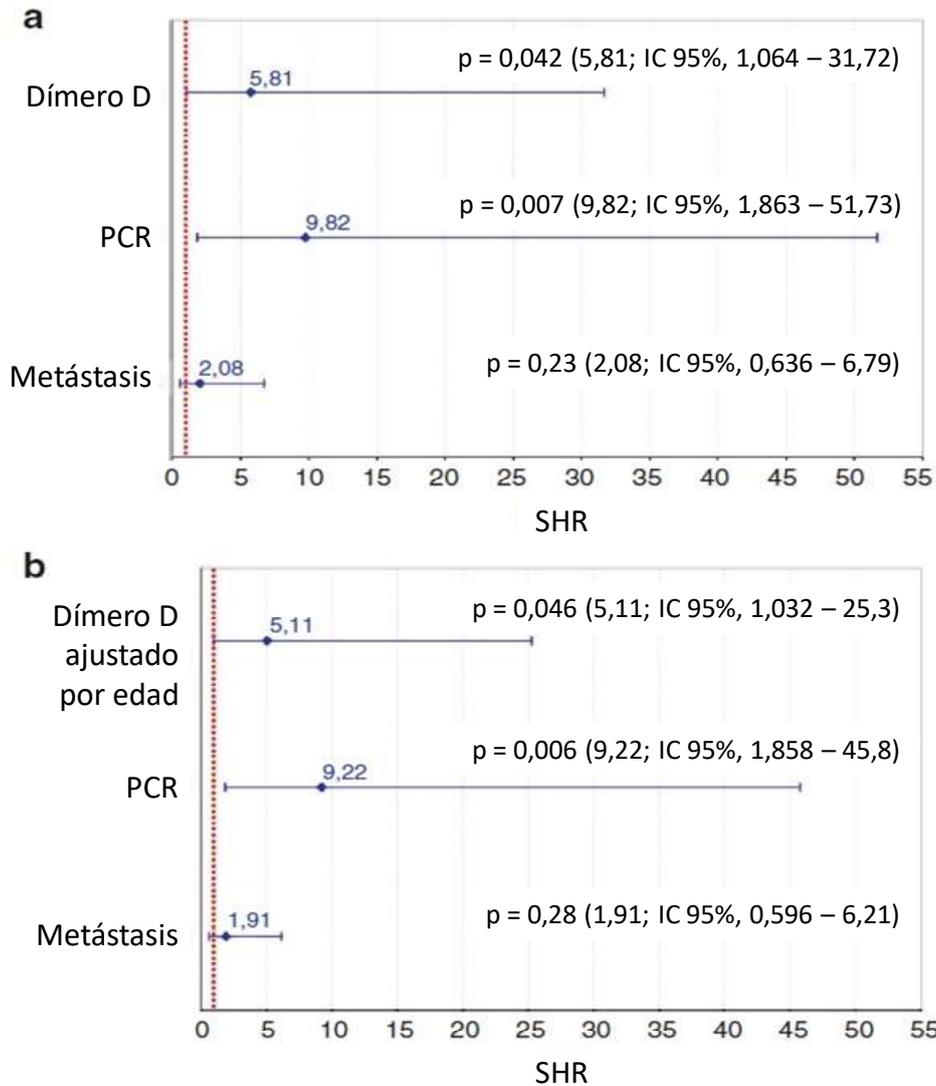
La figura 11 muestra un gráfico de doble eje de las recurrencias de ETV con los valores correspondientes de DD y PCR-as a los 21 días. Después de la finalización del tratamiento anticoagulante, dos pacientes tuvieron un episodio de hemorragia, siendo uno de ellos una hemorragia mayor.

**Figura 11. Gráfico de doble eje que muestra los valores de PCR y dímero D a las 3 semanas de suspender el tratamiento anticoagulante. Cada par de círculos azules y verdes representan un caso único de recurrencia de ETV.**



El análisis de riesgo competitivo del tiempo hasta la recurrencia de ETV, que se ajustó para la enfermedad metastásica, reveló que los valores de PCR-as y DD a los 21 días, estaban significativamente asociados con el riesgo de recurrencia de ETV. Los cocientes de riesgo de subdistribución (SHR) fueron 9,82 para PCR-as > 4,5 mg/L (IC 95%, 1,86 – 51,7; p= 0,007) y 5,81 para DD > 600 ng/mL (IC 95%, 1,06 – 31,72; p = 0,042). También se calculó el SHR para los niveles de DD ajustados por edad (edad × 10 ng/mL), manifestando un resultado similar (figura 12).

**Figura 12. Cocientes de riesgo de subdistribución (IC del 95%) en el modelo de regresión combinado de riesgos competitivos. Se realizó un análisis de regresión de riesgo competitivo del tiempo hasta la primera recurrencia de ETV, después de tener en cuenta las variables de diseño del estudio y los predictores significativos de los análisis individuales.**



**a** SHR para metástasis cuando PCR-as > 4,5 mg/L y DD > 600 ng/mL.

**b** SHR para metástasis cuando PCR-as > 4,5 mg/L y DD ajustado por la edad (500 ng/mL para ≤ 50 años o edad × 10 ng/mL para > 50 años).

**Abreviaturas:** SHR: Cociente de riesgo de subdistribución, IC: intervalo de confianza, PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.



# **7. RESULTADOS ARTÍCULO 3**

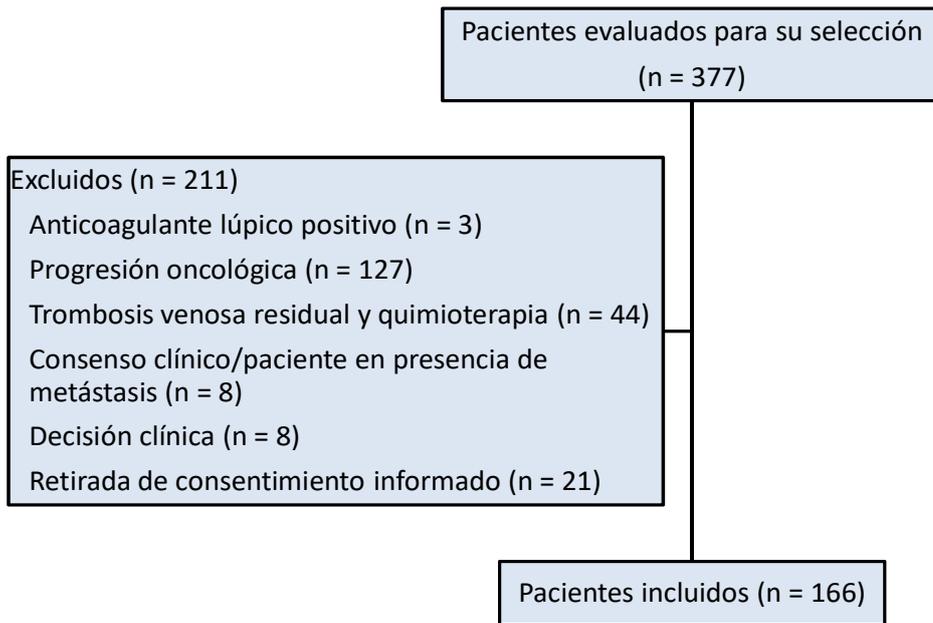
**Biomarcadores de recurrencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa tras la suspensión del tratamiento con heparina de bajo peso molecular para la trombosis asociada al cáncer (estudio HÍSPALIS)**



## 7.1 Descripción general de la población de estudio

Se analizaron un total de 377 pacientes oncológicos con un episodio de ETV y en tratamiento anticoagulante durante más de 6 meses. Finalmente, se incluyeron 166 pacientes en el estudio. La figura 13 muestra el diagrama de flujo de estos pacientes incluidos en el estudio HÍSPALIS.

**Figura 13. Diagrama de flujo del estudio HÍSPALIS.**



Las características clínicas de los pacientes incorporados en el estudio, se resumen en la Tabla 19, mientras que las características clínicas de los pacientes excluidos se pueden ver en la Tabla 18.

**Tabla 18. Características clínicas de los pacientes excluidos comparadas con las de los pacientes incluidos.**

	<b>Finalización de anticoagulación (Pacientes incluidos) (n = 166), n (%)</b>	<b>No finalización de anticoagulación (Pacientes excluidos) (n = 211), n (%)</b>
Edad (años), mediana (RIQ)	64 (17,0)	63,6 (16,0)
Hombres, n (%)	89 (53,6)	121 (57,4)
Peso (kg), mediana (RIQ)	71 (20,0)	75 (20,0)
Localización del cáncer, n (%):		
• Gastrointestinal	35 (21,1)	59 (28,0)
• Mama y ovario	30 (18,1)	33 (15,5)
• Hematológico	28 (16,9)	13 (6,0)
• Urinario	26 (15,6)	33 (15,5)
• Pulmón	19 (11,4)	40 (19,0)
• Cerebro	3 (1,8)	5 (2,4)
• Otros	25 (15,1)	28 (13,0)
Presentación de ETV, n (%)		
• TVP	89 (53,6)	113 (53,4)
• TEP	47 (28,3)	51 (24,0)
• TVP + TEP	18 (10,8)	33 (15,5)
• ETV atípica	12 (7,2)	14 (6,8)
ETV incidental	50 (30,0)	89 (42,2)
PT g.20210G>A, n (%)	6 (5,0)	5 (11,0)
FV Leiden, n (%)	10 (6,0)	5 (11,0)
Anticuerpos antifosfolípidos, n (%)	2 (1,7)	1 (2,2)
Situación al suspender la terapia anticoagulante:		
• ECOG $\geq$ 2	16 (9,6)	38 (18,1)
• Metástasis	65 (39,2)	147 (70,0)
• Tratamiento oncológico activo	56 (33,7)	125 (59,4)
• Catéter VC	12 (7,2)	29 (13,7)
Meses de anticoagulación, mediana (RIQ)	10 (11,0)	38 (18,0)
Resolución TVP, n (%)	72/107 (67,2)	45/145 (31,0)
Resolución TEP, n (%)	53/65 (81,5)	58/84 (69,0)

Los análisis de la mutación del gen de la protrombina g.20210G>A, FV Leiden y anticuerpos antifosfolípidos fueron realizados en 120 pacientes en el grupo de finalización del tratamiento y en 45 pacientes del grupo de no finalización del mismo. **Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa, RIQ: rango intercuartílico, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia de pulmón, PT: protrombina, VC: venoso central.

La edad media de los participantes incluidos fue de  $64 \pm 17$  años y el 53,6% (n = 89) eran hombres. Hubo una mayor incidencia de recurrencias en hombres (11/89, 12,4%) que en mujeres (5/77, 6,5%) pero esta diferencia no fue significativa. Los tumores se localizaron a nivel gastrointestinal (n = 35, 21,1%), mama y ovario (n = 30, 18,1%), hematológico (n = 28, 16,9%), urinario (n = 26, 15,6%), pulmón (n = 19, 11,4%), cerebral (n = 3, 1,8%) y otros sitios (n = 25, 15,1%). Casi el 40% de los pacientes tenían metástasis. La ETV se presentó en forma de TVP en el 53,6%, de TEP en el 28,3%, de TVP asociada a TEP en el 11,4% y en el 6,1% en forma de ETV atípica (n = 4 en vena cava inferior y territorio ilíaco, n = 2 TVP en miembros superiores y n = 1 trombosis de vena esplénica).

**Tabla 19. Características clínicas de los pacientes incluidos.**

	<b>Cohorte total (n = 166), n (%)</b>	<b>Recurrencia de ETV a los 3 meses (n = 8), n (%)</b>	<b>Recurrencia de ETV a los 6 meses (n = 16), n (%)</b>
Edad (años), mediana (RIQ)	64 (17,0)	64,5 (23,5)	63,5 (16,0)
Hombres, n (%)	89 (53,6)	6 (75,0)	11 (68,8)
Peso (kg), mediana (RIQ)	71 (20,0)	82 (19,0)	79,5 (14,0)
Localización del cáncer, n (%):			
• Gastrointestinal	35 (21,1)	0 (0,0)	1 (6,2)
• Mama y ovario	30 (18,1)	1 (12,5)	3 (18,8)
• Hematológico	28 (16,9)	1 (12,5)	2 (12,5)
• Urinario	26 (15,6)	1 (12,5)	3 (18,8)
• Pulmón	19 (11,4)	3 (37,5)	5 (31,2)
• Cerebro	3 (1,8)	1 (12,5)	1 (6,2)
• Otros	25 (15,1)	1 (12,5)	1 (6,2)
Presentación de ETV, n (%)			
• TVP	89 (53,6)	6 (75,0)	11 (68,8)
• TEP	47 (28,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
• TVP + TEP	18 (10,8)	2 (25,0)	5 (31,2)*
• ETV atípica	12 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)*
PT g.20210G>A, n (%)	6 (5,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
FV Leiden, n (%)	10 (6,0)	2 (25,0)	2 (20,0)
Anticuerpos antifosfolípidos, n (%)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Situación al suspender la terapia anticoagulante:			
• ECOG $\geq$ 2	16 (9,6)	1 (12,5)	3 (18,8)
• Metástasis	65 (39,2)	5 (62,5)	9 (56,2)
• Tratamiento oncológico activo	56 (33,7)	4 (50,0)	9 (56,2)*
• Hormonoterapia	20 (12,0)	2 (25,0)	3 (18,8)
• Agentes alquilantes	3 (1,8)	1 (12,5)	1 (6,3)
• Antimetabolitos	15 (9,0)	0 (0,0)	3 (18,8)
• Inhibidores de puntos de control inmunitario	5 (3,0)	2 (25,0)	2 (12,5)
• Anticuerpos monoclonales	8 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
• Catéter VC	12 (7,2)	1 (12,5)	1 (6,2)
Meses de anticoagulación, mediana (RIQ)	10 (11,0)	18 (15,0)	12 (13,0)
Resolución TVP, n (%)	72/107 (67,2)	5/8 (62,5)	9/16 (56,2)
Resolución TEP, n (%)	53/65 (81,5)	2/2 (100,0)	3/5 (60,0)

\*  $p < 0,05$ . Los análisis de PT g.20210G>A, FV Leiden y anticuerpos antifosfolípidos fueron realizados en 120 pacientes. **Abreviaturas:** ETV: enfermedad tromboembólica venosa, RIQ: rango intercuartílico, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia de pulmón, PT: protrombina, VC: venoso central. Un paciente podía recibir varios fármacos de diferentes tratamientos oncológicos.

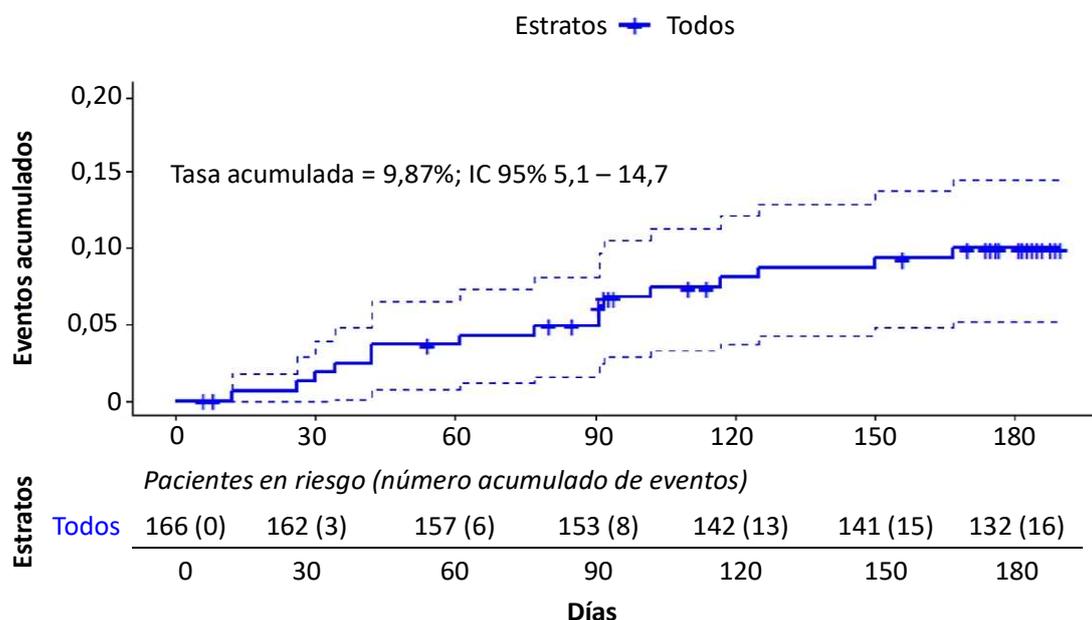
La incidencia de recurrencias de ETV en los 3 meses posteriores a la retirada de la anticoagulación fue del 4,8%: seis pacientes sufrieron un episodio de TVP y dos pacientes presentaron una TEP asociada con una TVP. Las recurrencias de ETV en los 6 meses posteriores fueron del 9,6%: once pacientes sufrieron una TVP y cinco pacientes presentaron un episodio de TEP más TVP.

De los 166 pacientes estudiados, seis (3,61%) tuvieron un episodio de hemorragia antes de suspender el tratamiento anticoagulante, dos de los cuales fueron una hemorragia mayor. La mediana  $\pm$  RIQ de la duración del tratamiento anticoagulante en todos los pacientes fue de  $10 \pm 11$  meses, sin diferencias entre aquellos con o sin recurrencias de ETV ( $12 \pm 14$  vs.  $10 \pm 11$  meses;  $p = 0,102$ ). No se encontró una asociación entre las recurrencias de ETV y la duración menor a un año del tratamiento anticoagulante (6/61) o las recidivas y la duración  $\geq 12$  meses (4/53) ( $p = 0,75$ ).

## **7.2 Incidencia de las recurrencias de ETV tras la retirada de la anticoagulación.**

Para evaluar la existencia de periodos específicos de mayor número de recurrencias de ETV tras suspender el tratamiento anticoagulante, se realizó un análisis de Kaplan-Meier. La figura 14 muestra la incidencia acumulada de recurrencias de ETV en la cohorte estudiada de pacientes oncológicos con una trombosis asociada durante el tiempo de seguimiento. A los 180 días de la retirada de la anticoagulación, se registraron 8 recurrencias de ETV, con evidencia de un total de 16 recidivas al finalizar el seguimiento. La tasa acumulada de todo el período de seguimiento fue del 9,87% (IC 95%, 5,1 – 14,7).

**Figura 14. Curva Kaplan-Meier de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer tras la retirada de la anticoagulación.**

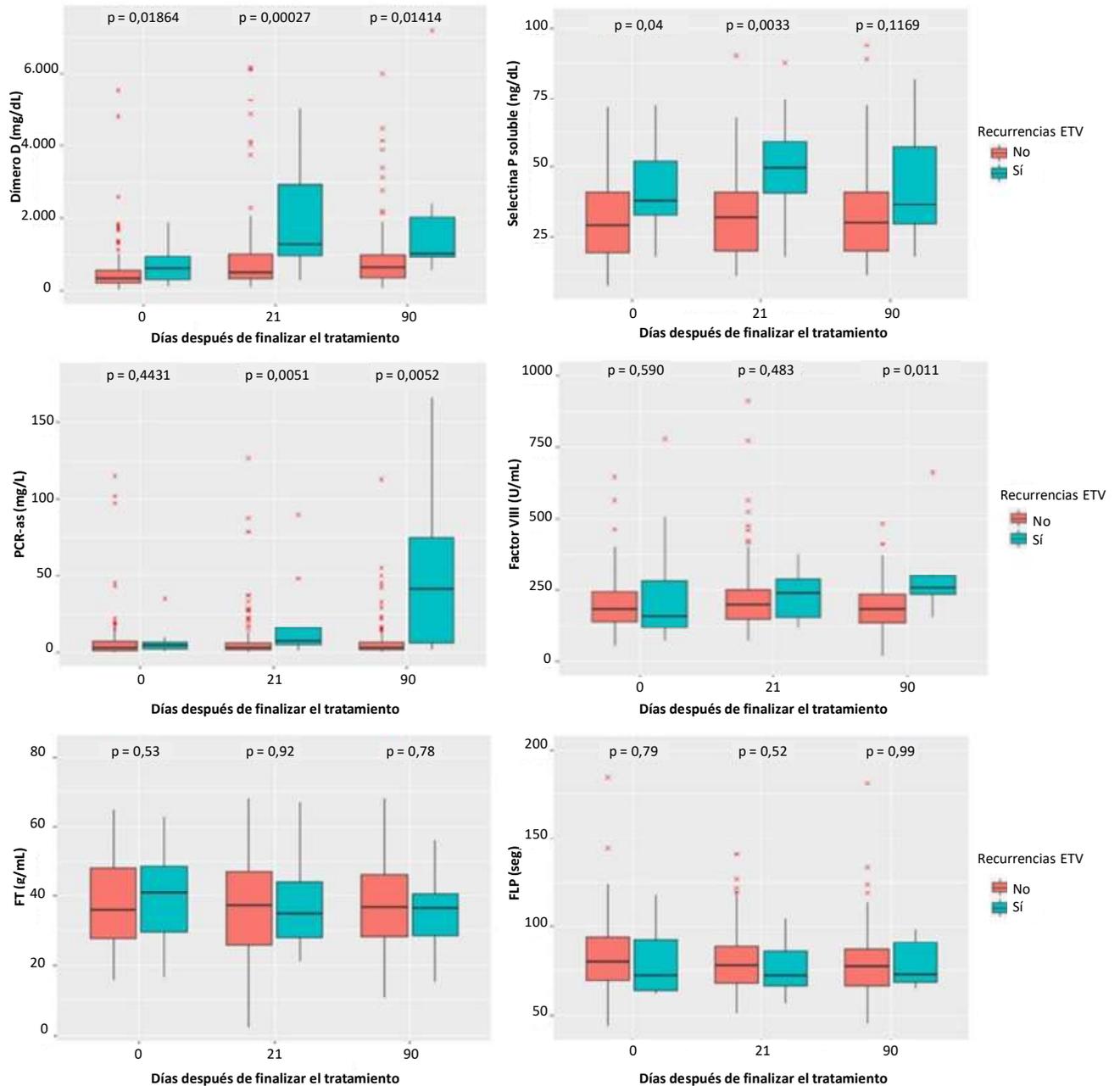


Todas las recurrencias se diagnosticaron mediante técnicas objetivas, pero el tratamiento anticoagulante se reinició en nueve pacientes (5,42%) que no tenían un diagnóstico objetivo. Este hecho se debió a un valor de DD extremadamente alto, según la interpretación del clínico, que obligó a reintroducir dicho tratamiento.

### 7.3 Evolución de los biomarcadores después de suspender la anticoagulación.

En cada muestra de sangre obtenida de pacientes con ETV y cáncer (basal, 21 días y 90 días después de retirar el tratamiento anticoagulante), se midieron diferentes parámetros y sus niveles se compararon en pacientes con y sin recurrencia de ETV. Como se observa en la figura 15, se encontraron niveles significativamente mayores de DD en el momento del reclutamiento, a los 21 días y 90 días después de la suspensión de la anticoagulación. También se encontró un aumento significativo en la selectina P soluble en el momento del reclutamiento y a los 21 días, pero no a los 90 días después de suspender el tratamiento. Además, se encontraron niveles más altos de PCR-as en aquellos pacientes que sufrieron una recurrencia de ETV a los 21 días y 90 días después de la retirada de la anticoagulación, pero no en el momento del reclutamiento. Finalmente, se objetivó un aumento de los niveles del Factor VIII de la coagulación a los 90 días de la retirada del tratamiento anticoagulante. No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de FT ni en la actividad de FLP durante el seguimiento.

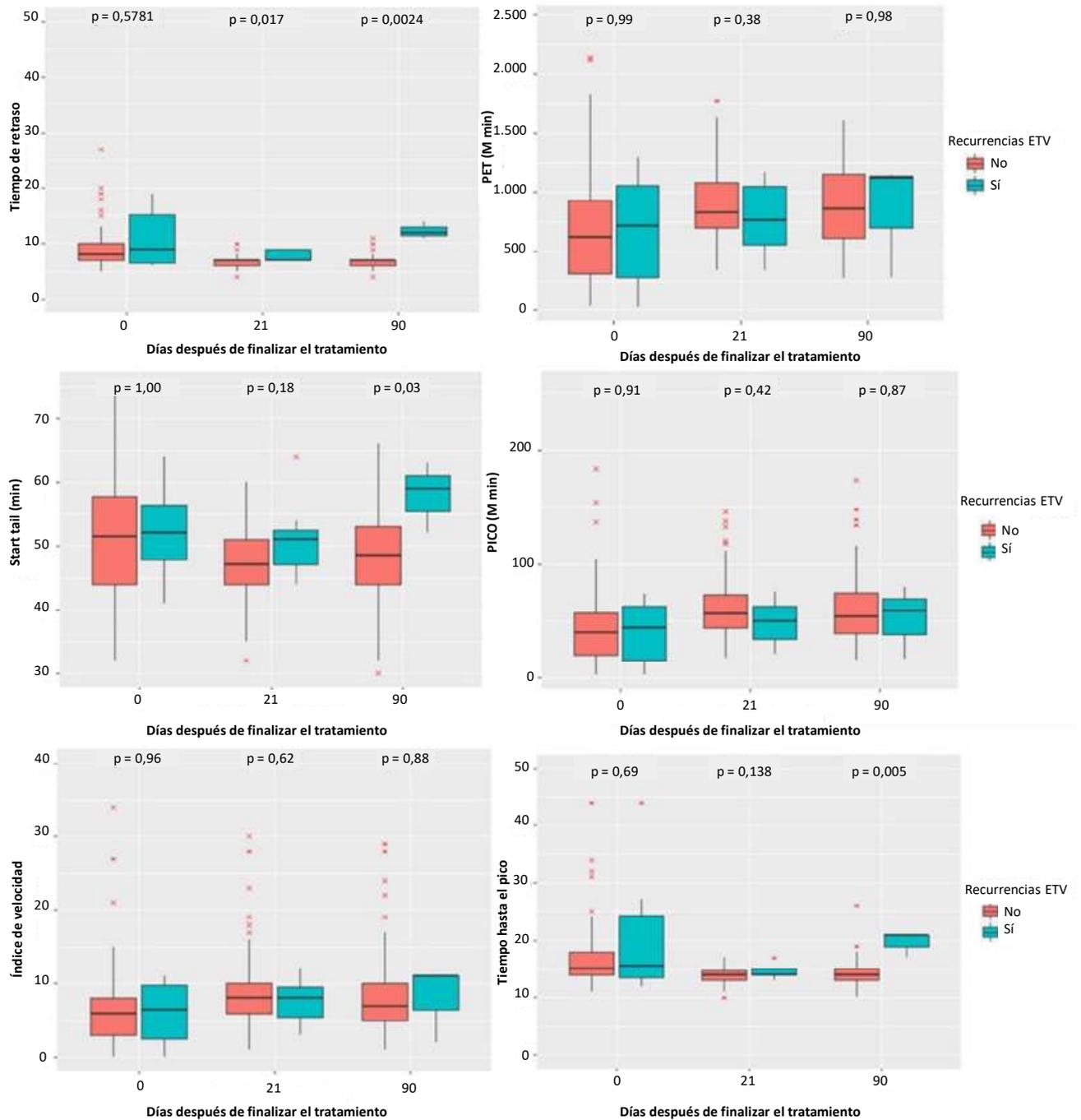
**Figura 15. Perfil longitudinal de los parámetros relacionados con la coagulación, medidos en pacientes oncológicos con ETV asociada.**



**Abreviaturas:** DD: Dímero D, PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad, FT: factor tisular, FLP: actividad procoagulante de fosfolípidos. Las cajas azules se refieren a pacientes con una recurrencia de ETV y las cajas rojas a los que no tuvieron recurrencias de ETV. Los parámetros se midieron en el reclutamiento (el día de la suspensión de la anticoagulación), a los 21 días y a los 90 días después de dicha interrupción del tratamiento. Los diagramas de caja representan la mediana y rango intercuartílico.

También se realizó la prueba de generación de trombina (TGT) en cada muestra de sangre obtenida, comparando los resultados de cada parámetro de TGT entre pacientes con y sin recurrencia de ETV. Se objetivó un aumento significativo en el tiempo de retraso a los 21 días y 90 días después de la retirada de la anticoagulación. También se observó un aumento en el tiempo hasta el pico (ttPeak) y en el tiempo transcurrido hasta la inhibición total de la trombina (start tail) 90 días después de la retirada del anticoagulante. No se produjeron diferencias significativas en el potencial endógeno de trombina (PET) ni en el pico o índice de velocidad (VelIndex) durante el seguimiento (figura 16).

**Figura 16. Perfil longitudinal de los diferentes parámetros obtenidos de la prueba de generación de trombina en pacientes oncológicos con ETV.**



**Abreviaturas:** PET: Potencial endógeno de trombina, Start tail: tiempo transcurrido hasta la inhibición total de la trombina. Los cuadros azules se refieren a pacientes con recurrencia de ETV y los cuadros rojos, a pacientes sin recurrencia de ETV. Los parámetros de TGT se midieron en el reclutamiento (el día de la suspensión de la anticoagulación), a los 21 días y a los 90 días después de dicha interrupción del tratamiento. Los diagramas de caja muestran la mediana y rango intercuartílico.

#### 7.4 Papel predictivo de los biomarcadores en la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa.

Para determinar la precisión predictiva de los biomarcadores analizados para la recurrencia tromboembólica después de suspender la anticoagulación, se construyeron curvas ROC considerando la medición realizada a los 21 días, según el perfil longitudinal de los parámetros analizados (ver figura 15). También se elaboraron curvas ROC utilizando la relación entre la determinación basal y la determinación a los 21 días de los niveles de DD. El cociente DD a los 21 días/DD basal (relación DD), PCR-as y el valor de selectina P soluble a los 21 días arrojaron un área bajo la curva (AUC) de 0,709, 0,71 y 0,747, respectivamente. Esto permitió determinar diferentes puntos de corte: relación DD > 2, PCR-as > 4,5 mg/L y selectina P soluble > 40 ng/dL.

La distribución de la razón de riesgo (*hazard ratios*, HR) de recurrencia de ETV en pacientes con cáncer y trombosis asociada sin riesgo competitivo de muerte y la razón de riesgo de recurrencia ajustada al riesgo competitivo de muerte (sHR) se presentan en la Tabla 20. Los riesgos competitivos ajustados fueron 6,36 para PCR-as > 4,5 mg/L (IC 95%, 1,73 – 23,4, p = 0,005), 6,32 para la relación DD > 2 (1,82 – 21,90, p = 0,003), y 5,58 para selectina P soluble > 40 ng/dL (1,46 – 21,30, p = 0,012). Además, dado que el sexo masculino ha tenido un papel relevante en estudios previos de recurrencias de ETV (227), se introdujo esta variable en el modelo, siendo el riesgo competitivo ajustado de 2,87 (0,78 – 10,5, p = 0,110).

**Tabla 20. Razón de riesgo (HR) ajustada al riesgo competitivo.**

	HR	IC 95%	sHR	IC 95%	p
PCR-as > 4,5 mg/L	5,10	1,27 – 20,39	4,77	1,26 – 18,07	0,021
Relación DD 21 días/DD basal > 2	6,00	1,52 – 23,72	6,51	1,55 – 27,25	0,010
Selectina P soluble > 40 ng/dL	5,72	1,51 – 21,59	5,58	1,58 – 19,75	0,007
Sexo masculino	3,58	0,89 – 14,36	1,29	0,86 – 15,33	0,079
Edad (años)	1,00	0,96 – 1,05	1,01	0,99 – 1,04	0,760
Metástasis	2,94	0,75 – 11,43	2,78	0,51 – 14,90	0,230
Tratamiento activo	1,67	0,46 – 5,98	1,77	0,40 – 7,77	0,450

**Abreviaturas:** HR: hazard ratio del riesgo de recurrencia sin riesgo competitivo de muerte. sHR: hazard ratio del riesgo de recurrencia ajustada por el riesgo competitivo. Concordancia = 0,890 (se = 0,041); Prueba de relación de probabilidad = 38,05 en 7 grados de libertad, p =  $3 \times 10^{-6}$ ; Prueba de Wald = 29,45 en 7 grados de libertad, p =  $1 \times 10^{-4}$ ; Puntuación de la escala (Logrank) = 43,09 en 7 grados de libertad, p =  $3 \times 10^{-7}$ .

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los biomarcadores seleccionados y de la puntuación de la escala modificada de Ottawa para estimar las recurrencias de ETV en pacientes oncológicos con trombosis asociada, se muestran en la Tabla 21. Se observó que las tres determinaciones analíticas, relación DD > 2, selectina P soluble > 40 ng/dL y PCR-as > 4,5 mg/L, tenían un alto valor predictivo negativo superando todos a la puntuación de la escala modificada de Ottawa, que tenía una sensibilidad muy baja. La mejor predicción de recurrencia de ETV se logró cuando alguno de los biomarcadores estaba por encima del punto de corte, alcanzando una sensibilidad del 93,7% (67,7 – 99,6) y un VPN del 98,2% (89,2 – 99,9).

**Tabla 21. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los biomarcadores seleccionados para estimar las recurrencias tromboticas en pacientes con cáncer y ETV.**

	<b>Sensibilidad %, (IC 95%)</b>	<b>Especificidad %, (IC 95%)</b>	<b>VPN %, (IC 95%)</b>	<b>VPP %, (IC 95%)</b>
Relación DD > 2*	62,5 (35,9 – 83,7)	65,3 (57,1 – 72,8)	94,2 (87,4 – 97,6)	16,3 (8,4 – 28,1)
Selectina P soluble > 40 ng/dL	76,9 (45,9 – 93,8)	72,5 (64,1 – 79,5)	97,1 (91,1 – 99,2)	20,8 (11,0 – 35,4)
PCR-as > 4,5 mg/L	75,0 (47,4 – 91,7)	70,7 (62,6 – 77,7)	96,4 (90,4 – 98,8)	21,4 (12,0 – 34,8)
Todos (Y)	43,7 (20,7 – 69,4)	98 (93,8 – 99,5)	94,2 (89,0 – 97,2)	70 (35,7 – 91,9)
Todos (O)	93,7 (67,7 – 99,6)	36,7 (29,1 – 44,0)	98,2 (89,2 – 99,9)	13,6 (8,1 – 21,8)
Puntuación escala modificada de Ottawa ≥ 1 (alto riesgo)	22,7 (10,31 – 43,4)	84 (77,2 – 89,1)	87,7 (81,2 – 92,2)	17,9 (7,9 – 35,6)
Puntuación escala modificada de Ottawa ≤ - 1 (bajo riesgo)	38,9 (31,3 – 47,0)	63,6 (43,0 – 80,3)	13,7 (8,4 – 21,7)	36,4 (19,7 – 57,0)

\*Relación DD: Dímero D a los 21 días/Dímero D basal. Todos (Y): todos los biomarcadores superan el valor de corte frente a cualquier otro resultado (tres biomarcadores por debajo del punto de corte negativo o cualquiera de ellos por debajo del punto de corte). Todos (O): algunos biomarcadores superan el valor de corte. **Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo, DD: dímero D, PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad.



## **8. DISCUSIÓN**



## 8.1 Tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con ETV y cáncer

La trombosis asociada al cáncer es una complicación común del proceso oncológico, por lo que la anticoagulación es un tratamiento habitual en este tipo de pacientes. La HBPM ha sido la terapia estándar de elección recomendada para el tratamiento de la ETV asociada al cáncer en numerosas guías durante más de dos décadas (40) (228) (229) (230) (231). Sin embargo, estudios recientes sugieren el uso de ACODs para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Aunque la HBPM sigue siendo de elección cuando existe riesgo de hemorragia, el tumor se origina en el tracto digestivo o urinario, existe un riesgo significativo de interacciones entre ACODs y los fármacos oncológicos utilizados para el tratamiento o cuando la trombosis está relacionada con la colocación de un catéter central/puerto vascular (229).

Al igual que en estudios previos de pacientes oncológicos con ETV y tratamiento con HBPM hasta 6 meses después del evento trombótico, nuestro estudio demostró que el tratamiento con tinzaparina durante 7 o 12 meses después del diagnóstico de la ETV es seguro con una baja incidencia de recurrencias y hemorragias clínicamente relevantes. La incidencia global de hemorragia mayor durante los primeros 6 meses fue del 2,8% (IC 95%, 1,1 – 5,5), siendo similar al valor obtenido en el estudio CATCH (2,7%) (140). Una fortaleza del estudio fue que se evaluó la hemorragia clínicamente relevante desde un punto de vista más clínico y práctico. La eficacia del tratamiento se midió en términos de recurrencias de ETV, objetivo secundario del estudio, mostrando una menor tendencia para las recurrencias con una incidencia global del 4,5% (IC 95%, 2,2 – 7,8) en los primeros 6 meses y una incidencia aún menor a partir del séptimo mes (1,1%; IC 95%, 0,1 – 3,9;  $p = 0,08$ ). La incidencia de recurrencias de ETV durante los primeros 6 meses fue similar a la descrita en el estudio CATCH (6,9%) (140).

El estudio CLOT fue el primero en evaluar la HBPM en pacientes con cáncer y trombosis durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la ETV y demostró la eficacia de la dalteparina en pacientes que además presentaron un bajo número de eventos hemorrágicos mayores (137). El uso de tinzaparina en el estudio CATCH mostró una eficacia similar a la de los AVK, con un perfil de seguridad mayor en el grupo que recibió HBPM (incidencia de hemorragia mayor a los 6 meses de 2,7%) y una reducción significativa en las hemorragias no mayores clínicamente relevantes (140). En las recurrencias, el estudio CATCH evidenció una incidencia del 6,9% en los primeros 6 meses de tratamiento en el grupo de tinzaparina. En un metaanálisis, al comparar HBPM y AVK, se registró una reducción significativa en el riesgo relativo de recurrencias de ETV del 53%, aunque no se encontraron diferencias en los eventos hemorrágicos mayores o en la supervivencia (232). En base a los estudios disponibles, todas las

guías internacionales actualmente recomiendan la administración de HBPM durante al menos 3 a 6 meses (52) o 6 meses en pacientes oncológicos con ETV asociada (228) (233).

Aunque la mayoría de los estudios clínicos han comparado la HBPM durante los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante, lo más probable es que los pacientes oncológicos con ETV necesiten un tratamiento indefinido o hasta que se consiga la curación del cáncer (234). El estudio DALTECAN (160) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante con dalteparina a largo plazo (> 6 meses) en pacientes oncológicos con una ETV asociada. En él se incluyeron a 334 pacientes, con una incidencia global de episodios de hemorragia mayor del 10,2%, siendo en los primeros 6 meses de un 7,8% y del mes 7 al 12 de 2,4%. En relación con las recurrencias, la incidencia global fue del 11,1% siendo mayor dicha incidencia en los primeros 6 meses con un 8,7% frente a un 2,4% de los meses 7 al 12. El estudio RIETECAT (235) a través del registro RIETE, realizó una comparación en los pacientes con cáncer y ETV de la eficacia y seguridad del tratamiento a 6 meses con enoxaparina frente a dalteparina y tinzaparina para la prevención secundaria de eventos trombóticos. Tras el análisis, no se observaron diferencias significativas entre las distintas HBPM en cuanto a recurrencias y hemorragias mayores en este tipo de pacientes.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), como el inhibidor de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán) son tratamientos eficaces para prevenir y tratar la ETV en la población general (236). Además, desde hace unos años también existen ensayos clínicos que evalúan su eficacia y seguridad en pacientes con cáncer y ETV asociada. *Hokusai VTE Cancer* es un ensayo clínico, abierto, de no inferioridad, dónde se comparó el uso de edoxabán frente a dalteparina para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer durante al menos 6 meses y hasta 12 meses (237). En este estudio se evidenciaba una disminución de las recurrencias de ETV en el grupo de pacientes tratados con edoxabán (7,9%) tras 12 meses de seguimiento frente al grupo de tratamiento con dalteparina (11,3%). Por el contrario, sí que se objetivaba un aumento de los episodios de hemorragia mayor en el grupo tratado con ACOD (6,9% vs. 4%) (Diferencia en el riesgo 2,9%; IC 95%, 0,1 – 5,6). Otro ensayo clínico, SELECT-D (238), compara la eficacia para prevenir recurrencias con rivaroxabán frente a dalteparina en pacientes con ETV y cáncer. En él se evidenció que en el grupo de rivaroxabán existía una menor tasa de recurrencias trombóticas acumuladas (4%; IC 95%, 2 – 9) a los 6 meses de tratamiento comparado con el grupo de tratamiento con dalteparina (11%; IC 95%, 7 – 16) (HR 0,43; IC 95%, 0,19 – 0,99). El mismo grupo de investigadores del ensayo SELECT-D, confirmaron posteriormente que el tratamiento extendido con rivaroxabán más allá de 6 meses, se asociaba con una disminución de las

recurrencias de ETV en pacientes con cáncer frente a placebo (239). Otro ACOD que se ha estudiado como posible tratamiento en pacientes oncológicos con ETV asociada es apixabán en el ensayo clínico CARAVAGGIO. En él se demostró que apixabán no es inferior con respecto a dalteparina para evitar recurrencias en los pacientes con cáncer y ETV asociada (HR 0,63; IC 95%, 0,37 – 1,07;  $p < 0,001$  para no inferioridad), sin que conlleve un aumento en el riesgo de hemorragias mayores con un 3,8% de episodios de hemorragia mayor en el grupo de apixabán frente al 4% en el grupo de dalteparina (HR 0,82; IC 95%, 0,40 – 1,69;  $p = 0,60$ ) (240). Otro ensayo clínico de similares características, ADAM-VTE, cuyo objetivo primario fue evaluar los episodios de hemorragia mayor, demostró que apixabán tenía un perfil de seguridad adecuado al presentar un menor número de hemorragias mayores (0%) frente al grupo de dalteparina (1,4%) y una menor incidencia de recurrencias de ETV (0,7%) en pacientes con cáncer en comparación con dalteparina (6,3%) (HR 0,099; IC 95%, 0,013 – 0,780;  $p = 0,0281$ ) (241). Se ha diseñado también en este contexto, un metaanálisis con una revisión sistemática en vivo e interactiva que engloba el resultado de los cuatro principales ensayos clínicos en este sentido (HOKUSAI VTE, SELECT-D, ADAM VTE, CARAVAGGIO) y en donde los resultados se actualizan constantemente según se dispone de nuevos datos (242). Las comparaciones directas realizadas demuestran que el tratamiento con ACODs disminuye significativamente las recurrencias de ETV en comparación con dalteparina (OR 0,59; IC 95%, 0,41 – 0,86;  $I^2$  25%), sin que llegue a aumentar significativamente el riesgo de presentar una hemorragia grave en este grupo de pacientes (OR 1,34; IC 95%, 0,83 – 2,18;  $I^2$  28%). La comparación de las terapias muestra que apixabán (OR 0,41; IC 95%, 0,16 – 0,95) y rivaroxabán (OR 0,58; IC 95%, 0,37 – 0,90) reducen de manera significativa las recurrencias de ETV en comparación con dalteparina. Edoxabán aumenta significativamente los episodios de hemorragia mayor en comparación con dalteparina (OR 1,73; IC 95%, 1,04 – 3,16), y rivaroxabán aumenta significativamente los episodios de hemorragia no mayor clínicamente relevante en comparación con dalteparina y otros ACODs.

En esta misma línea, se han publicado recientemente los resultados de otro ensayo clínico (CASTA DIVA) que analiza la eficacia y seguridad de rivaroxabán frente a dalteparina en el tratamiento de pacientes con cáncer activo y ETV. Pero en este caso concreto, debido a la lentitud del reclutamiento, se detuvo prematuramente no siendo el número de pacientes incluidos en el estudio suficiente para alcanzar los criterios predefinidos de no inferioridad de rivaroxabán frente a dalteparina, aunque sí se evidenció que los resultados en relación a riesgo de recurrencias y riesgo de hemorragias fueron similares a la evidencia previa sobre los ACODs (243). En el caso de las recurrencias, se apreció una incidencia acumulada del 6,4% en el grupo

de rivaroxabán frente al 10,1% del grupo de dalteparina (cociente de riesgo de subdistribución [SHR] 0,75; IC 95%, 0,21 – 2,66). La incidencia acumulada de los episodios de hemorragia mayor fue de 1,4% en el grupo de rivaroxabán frente a 3,7% en el grupo de dalteparina (SHR 0,36; IC 95%, 0,04 – 3,43).

Otro dato analizado es el de la mortalidad a los 6 y 12 meses, que en la serie de pacientes de nuestro estudio fue del 15,8% (IC 95%, 11,5 – 21) y del 25,1% (IC 95%, 19,8 – 31), respectivamente. El porcentaje de pacientes con metástasis en nuestro estudio (66%) fue superior al del estudio CATCH (55%) (140) pero similar al de los estudios CLOT (67%) (137) y DALTECAN (62,6%) (160). A pesar del alto porcentaje de pacientes con metástasis con similar histología y localizaciones, la mortalidad a los 6 meses en la cohorte de este estudio fue inferior al 32% y 47% descrito en estudios previos (137) (244) y con una mortalidad a los 12 meses del 39% (160). Esto puede deberse a los rápidos avances logrados en los últimos años en el ámbito de los tratamientos oncológicos. Los resultados relacionados con la eficacia y seguridad de dalteparina y tinzaparina obtenidos en los estudios DALTECAN y TiCAT refuerzan la necesidad de un tratamiento a largo plazo en la trombosis asociada al cáncer. Aunque esta evidencia podría extrapolarse a otras HBPM, debe tenerse en cuenta que a pesar de tener un mecanismo de acción similar, los pesos moleculares de las diferentes HBPM varían, lo que se traduce en que existen diferencias en su actividad contra el factor Xa y la trombina, así como en su afinidad por proteínas plasmáticas y sus semividas plasmáticas (245).

Pero este estudio tiene varias limitaciones. Primero, fue un estudio abierto de un solo brazo. Aunque se sabe que los estudios clínicos aleatorizados aportan mayor evidencia, en algunas situaciones estos son muy difíciles o prácticamente imposibles de realizar. De hecho, el único estudio clínico (estudio Longheva) tuvo que cerrarse debido al bajo reclutamiento (NCT01164046). La falta de un grupo control podría limitar la interpretación de los resultados y esto puede haber inducido un sesgo a la hora de incluir pacientes menos graves. Sin embargo, en esta serie, el porcentaje de pacientes con metástasis fue elevado (66%) y se incluyeron tumores de mal pronóstico como pulmón (16,6%), riñón (10%) o páncreas (2,8%). En segundo lugar, se incluyeron pacientes con ETV incidental, lo que potencialmente podría implicar un sesgo al incluir pacientes con mejor pronóstico y menos complicaciones. En la actualidad, las guías internacionales recomiendan el mismo tratamiento para la ETV tanto sintomática como incidental en pacientes oncológicos (181) (225). La evidencia relacionada con el pronóstico de la ETV incidental en pacientes oncológicos, es muy escasa ya que suele estar descrita en series retrospectivas o pequeñas. Van der Hulle et al analizaron 11 cohortes con TEP incidental (926 pacientes) y encontraron que las recurrencias, los eventos hemorrágicos mayores y la

mortalidad a los 6 meses fue del 5,8% (IC 95%, 3,7 – 8,3), del 4,7% (IC 95%, 3,0 – 6,8) y del 37% (IC 95%, 28 – 47), respectivamente (246). Por lo que, en este estudio se analizó la supervivencia de los pacientes, los eventos hemorrágicos mayores y las recurrencias de ETV, y no se encontró ninguna diferencia entre los pacientes con ETV sintomática frente a incidental.

En resumen, los hallazgos respaldan el uso de tinzaparina más allá de los 6 meses en pacientes con ETV y cáncer debido a su buen perfil de seguridad. Considerando los eventos hemorrágicos clínicamente relevantes, este estudio probablemente proporciona una visión más clínica y práctica.

## **8.2 Duración del tratamiento anticoagulante en la trombosis asociada al cáncer**

La duración óptima de la anticoagulación en pacientes con cáncer y trombosis sigue sin estar clara, ya que no se han realizado estudios aleatorizados que evalúen diferentes duraciones de esta terapia en pacientes con cáncer. No obstante, los datos disponibles respaldan la conclusión de que los pacientes con cáncer activo y con cáncer metastásico que reciben tratamiento tienen un alto riesgo de recurrencia de ETV. Varias sociedades científicas recomiendan al menos 6 meses de anticoagulación para este tipo de pacientes (247) (248). Otros recomiendan al menos 3 meses de terapia o mientras el cáncer esté activo o el paciente esté en tratamiento oncológico activo (170). Pero todas las guías coinciden en que la duración de la anticoagulación debe ser reevaluada de forma periódica y dinámica de acuerdo con la situación clínica del paciente, considerando los riesgos y beneficios de la terapia y las preferencias del paciente.

En una revisión sistemática realizada en 2021 (249), se recomienda extender la anticoagulación más allá de los 6 meses en pacientes con cáncer activo y tratamiento específico ya que el riesgo de recurrencias trombóticas en este grupo puede ser mayor que el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Para valorar la duración de la terapia anticoagulante y el ajuste de su dosis, es fundamental la evaluación del perfil de riesgo-beneficio y las preferencias del paciente (231). Además, los pacientes con cáncer difieren sustancialmente según el tipo de tumor, estadio e histología, lo que sugiere que la duración del tratamiento también debería variar (250).

A lo largo del tiempo, se han intentado evaluar distintos marcadores para valorar la finalización de la anticoagulación identificando a pacientes oncológicos con bajo riesgo de complicaciones.

En este sentido, la escala de Ottawa al evaluar el riesgo de recurrencias durante la anticoagulación, da información del perfil de pacientes en los que se podría prolongar el tratamiento anticoagulante (176). Se realizó un estudio de cohorte de 543 pacientes con cáncer que determinó que el modelo con el mejor rendimiento para la predicción incluía cuatro predictores independientes (sexo, localización del tumor primario, estadio tumoral y ETV previa) con una sensibilidad del 100% y un VPN del 98,1%. Con estas variables se elaboró una escala con una puntuación mínima de -3 y máxima de 3, estableciendo dos grupos de riesgo de recurrencia de ETV: bajo riesgo ( $\leq 0$ ) (4,5% de riesgo de recurrencia) y alto riesgo ( $\geq 1$ ) (19% de riesgo de recurrencia). Posteriormente, la escala se validó en una población independiente de 819 pacientes oncológicos en 2 ensayos controlados aleatorizados que compararon el tratamiento con HBPM frente a AVK en pacientes con cáncer.

Pero sigue habiendo datos limitados con respecto a la duración apropiada del tratamiento anticoagulante para este tipo de pacientes. El uso de la trombosis venosa residual (TVR) para optimizar la duración del tratamiento con HBPM en pacientes con cáncer, se evaluó en el estudio DACUS (Cancer-Duration of Anticoagulation based on Compression Ultrasonography) (167). En este estudio, los pacientes con cáncer activo y un primer episodio de TVP proximal o TEP con TVP residual en la ecografía después de completar 6 meses de tratamiento con HBPM, se aleatorizaron para suspender el tratamiento anticoagulante o bien prolongar su duración otros 6 meses más y, a partir de entonces, realizar un seguimiento durante 12 meses. Los 6 meses adicionales de HBPM redujeron las recurrencias de ETV, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa entre el grupo que interrumpió el tratamiento (22%; IC 95%, 15 – 30) y el grupo que lo continuó (15%; IC 95%, 9,2 – 22,  $p = 0,18$ ). En el mismo estudio, la HBPM se suspendió a los 6 meses en todos los pacientes sin TVP residual, y estos mostraron un riesgo bajo de recurrencia durante los 12 meses posteriores de seguimiento (tres episodios en 91 pacientes) (2,8%; IC 95%, 0,6 – 8,1). Pero estos hallazgos no han cambiado las recomendaciones de las guías para el tratamiento de la ETV en pacientes oncológicos (181) ya que son marcadores que necesitan una validación externa con estudios prospectivos al igual que otros biomarcadores estudiados. Por lo que solo se considera un factor de riesgo leve para la recurrencia de ETV y esta variable no se incluye en ninguna escala para predecir la recurrencia entre pacientes con ETV no provocada (251). Por tanto, se necesitan datos adicionales para comprender mejor el papel de la trombosis venosa residual en el cáncer con ETV asociada.

Los motivos de suspender la anticoagulación en nuestros estudios se basaron en los criterios de exclusión. Teniendo en cuenta que esta decisión se basó en un análisis detallado caso por

caso, los resultados de los estudios podrían no ser generalizables, pero la naturaleza prospectiva del diseño los hace al menos útiles para futuros estudios basados en estos resultados.

### **8.3 Biomarcadores de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer**

En la práctica clínica, la finalización de la anticoagulación en pacientes oncológicos con un evento previo de ETV no es una decisión clínica fácil y el descubrimiento de biomarcadores para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencias de ETV es de suma importancia.

Como se ha comentado previamente, la escala de Ottawa (tanto en su versión original como modificada) es la única herramienta disponible para estratificar el riesgo de recurrencia de ETV en pacientes con cáncer y trombosis asociada (163). Ambas versiones de la escala incluyen las mismas variables clínicas. La escala original de Ottawa puede identificar de manera fiable a pacientes oncológicos con riesgo alto de recurrencias de ETV, mientras que la versión modificada es más adecuada para identificar a pacientes con riesgo bajo de recurrencias de ETV. No obstante, esta escala podría mejorarse añadiendo más parámetros relacionados con la coagulación, como los propuestos en nuestros análisis. Nuestros resultados sobre la escala modificada de Ottawa son consistentes con el estudio de Y. Nishimoto et al (252), que mostró un poder de discriminación modesto para predecir el riesgo de recurrencia con un estadístico C de 0,63 (IC 95%, 0,55 – 0,71).

En un análisis preliminar realizado en nuestra cohorte a los 21 días después de suspender la anticoagulación, se evidenció que los niveles elevados de DD (> 600 ng/mL) y PCR-as (> 4,5 mg/L) podrían predecir una recurrencia trombótica entre pacientes oncológicos con una ETV asociada. Estos valores de corte proporcionaron una sensibilidad del 100% (IC 95%, 66 – 100) y una especificidad del 90% (IC 95%, 60 – 98) para las recurrencias a los 3 y 6 meses después de la suspensión de la anticoagulación. En base a estos resultados, aproximadamente el 66% de los pacientes podría interrumpir el tratamiento anticoagulante de forma segura en función de sus valores de PCR-as a los 21 días y el 56% podría hacerlo en función de sus valores de DD. En la ETV generalmente se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante cuando el riesgo de recurrencia en el primer año es inferior al 5 – 8% (173) (253). El riesgo anual de recurrencias de ETV en pacientes oncológicos es del 15% (40). En este estudio, las recurrencias de ETV a los 6 meses fueron del 8,8% (IC 95, 4,3 – 15,5), disminuyendo al 1,6% (IC 95%, 0,04 – 8,7) o al 1,5% (IC 95%, 0,03 – 8,2) si el DD era  $\leq$  600 ng/mL o la PCR-as era  $\leq$  4,5 mg/L a los 21 días, respectivamente. Estos resultados resaltan la importancia de determinar la duración adecuada del tratamiento para los pacientes con cáncer y trombosis asociada.

Pero el valor de DD como marcador de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer ha sido controvertido. En un estudio prospectivo de 117 pacientes, se demostró que el DD no era un buen marcador de recurrencias, mientras que la selectina P sí lo era (254). Posteriormente, una revisión sistemática sobre el valor predictivo del DD para recurrencias en pacientes con cáncer que incluyó a 1.433 pacientes, mostró una razón de riesgo de 3,21 (IC 95%, 1,25 – 8,25) (255).

Un estudio previo examinó la relación entre la PCR y el DD (256), objetivando que los niveles de PCR y DD estaban correlacionados ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,01$ ) y significativamente elevados entre los pacientes con TVP ( $p < 0,001$ ). Además, entre los pacientes con sospecha de TVP, los niveles de PCR en plasma se asociaron significativamente con la presencia de TVP ( $p < 0,001$ ), malignidad ( $p < 0,001$ ) y enfermedad inflamatoria ( $p = 0,009$ ). También, otros estudios han evaluado el valor de los niveles de PCR y DD para predecir episodios de ETV en pacientes con cáncer. Kröger et al evaluaron prospectivamente los datos recopilados de 507 pacientes con cáncer, evidenciando una incidencia de ETV del 12% durante el seguimiento y asociándose significativamente con el tratamiento hospitalario, antecedentes personales de ETV previa, antecedentes familiares de ETV, quimioterapia, fiebre y niveles de PCR (219). Ay et al en un estudio observacional prospectivo objetivaron que la incidencia de ETV fue del 7,6% entre 821 pacientes con cáncer; esto fue predicho de forma independiente por los niveles de DD y fragmento de protrombina 1+2 (en el percentil 75) (257). Estos estudios destacan el valor de los niveles de PCR y DD para predecir episodios trombóticos en pacientes con cáncer y ETV asociada, lo que sugiere que también es posible usar estos biomarcadores para predecir recurrencias de ETV durante el seguimiento. Khorana et al evaluaron el papel de determinados biomarcadores para la predicción de recurrencias de ETV durante el tratamiento anticoagulante en pacientes oncológicos en un subanálisis del ensayo CATCH (258). En este subanálisis post hoc, el factor tisular circulante, DD, selectina P soluble, Factor VIII y PCR fueron analizados en 900 pacientes. Tras el análisis de los datos, se vio que el único biomarcador potencial identificado fue FT en el cuartil superior (relaciones de riesgo subdistribucionales [SHR] 3,3; IC 95%, 1,7 – 6,4). La compresión venosa (SHR 3,1; IC 95%: 1,4 – 6,5) y el diagnóstico de cáncer hepatobiliar (SHR 5,5; IC 95% 2,3 – 13,6) se identificaron como factores de riesgo clínico. Pero es necesaria una mayor validación de este enfoque.

También se ha investigado un enfoque personalizado para el tratamiento anticoagulante, basado en biomarcadores o escalas, en poblaciones sin cáncer (40) (215). Por lo tanto, el presente estudio aporta valor porque, aunque se sabe cuándo hay que iniciar la anticoagulación para pacientes oncológicos, no hay consenso sobre la duración adecuada de

este tratamiento. No obstante, al igual que en la ETV no provocada, es crucial identificar a los pacientes a los que se les puede suspender dicha terapia. Nuestro trabajo evidenció que la incidencia de recurrencias de ETV a los 6 meses fue alta (8,8%; IC 95%, 4,3 – 15,5), lo que sugiere que se necesitan otros estudios para investigar biomarcadores que puedan usarse para identificar pacientes con riesgo bajo o alto de recurrencia de ETV y guiar su tratamiento.

Este primer análisis tiene varias limitaciones. En primer lugar, podría existir un posible sesgo de preselección. Sin embargo, se intentó seleccionar un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de la interrupción del tratamiento anticoagulante. En segundo lugar, uno de los criterios para determinar si se podía suspender el tratamiento anticoagulante era la ausencia de cualquier circunstancia que favoreciera el mantenimiento del tratamiento según criterio médico. Estos criterios eran subjetivos considerándose distintas razones por las que se debía continuar con la anticoagulación. Aunque esto podría suponer una debilidad, existen otras escalas en las que sí se considera la subjetividad del clínico como en los criterios de Hestia o la escala de Wells, que tienen una buena reproducibilidad (53) (259). En tercer lugar, se calcularon amplios intervalos de confianza para la sensibilidad y la relación de riesgo subdistribucional, que se relaciona con el número reducido de recurrencias. El pequeño tamaño de la muestra probablemente esté relacionado con el número limitado de centros participantes. En cuarto lugar, la muestra del estudio tenía características heterogéneas en cuanto a la localización del cáncer, el tratamiento oncológico y la localización de la ETV. La influencia de estas variables solo pueden evaluarse en una muestra mayor de pacientes o en estudios con criterios de inclusión más estrictos. Nadie con ETV incidental presentó recurrencias de ETV, aunque tampoco hubo relación entre ETV incidental y recurrencias de ETV ( $p = 0,06$ ). Este hallazgo debe ser investigado en futuros estudios.

Los valores elevados de DD y PCR-as a los 21 días después de la interrupción de la anticoagulación, se asociaron con un riesgo aumentado de presentar una recurrencia de ETV en pacientes con cáncer. Estos biomarcadores pueden desempeñar un papel en la determinación de la duración óptima del tratamiento anticoagulante en este grupo de pacientes.

En un segundo análisis se amplió la cohorte a 166 pacientes (previamente 114) y se evaluaron parámetros adicionales relacionados con la coagulación durante un período más largo de tiempo, para continuar monitorizando el riesgo de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer y ETV durante 6 meses después de la retirada de la anticoagulación. Cuando se analizaron estos marcadores en toda la cohorte de pacientes ( $n = 166$ ), estas diferencias

siguieron siendo significativas. Se reclutaron hasta 166 pacientes oncológicos que experimentaron un evento de ETV y que estaban bajo tratamiento anticoagulante. Se realizó un seguimiento durante 6 meses después de suspender la anticoagulación y se cuantificaron varios parámetros relacionados con la coagulación: DD, selectina P soluble, PCR-as, FVIII, FT, actividad de FLP y TGT en tres momentos distintos (días 0, 21 y 90 después de retirar el tratamiento anticoagulante).

La incidencia de recurrencias de ETV en nuestra cohorte de pacientes oncológicos con trombosis asociada a los 6 meses de suspender la anticoagulación fue del 9,6%, comparable a la obtenida en estudios previos (254) (255). En cuanto a los biomarcadores estudiados, se objetivó un aumento significativo de DD, selectina P soluble, PCR-as y FVIII en los pacientes incluidos que presentaron una recurrencia de ETV, mientras que los valores de FT y la actividad de FLP no se modificaron en el seguimiento. Además, se evidenció un aumento en varios parámetros del TGT (tiempo de retraso, cola de inicio -start tail- y tiempo hasta el pico de trombina).

La selectina P soluble se ha propuesto previamente como biomarcador para pacientes con cáncer y ETV asociada. En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 687 pacientes con cáncer (202), se evidenció que valores de selectina P soluble elevados por encima de 53,1 ng/mL (percentil 75 de la población de estudio) eran un factor de riesgo estadísticamente significativo para ETV tras el ajuste por edad, sexo, cirugía, quimioterapia y radioterapia (HR 2,6; IC 95%, 1,4 – 4,9;  $p = 0,003$ ). La probabilidad acumulada de ETV en estos pacientes a los 6 meses fue de 11,9% con niveles elevados de selectina P soluble y del 37% en aquellos con cifras por debajo del percentil 75 ( $p = 0,002$ ). Así como el DD, esta molécula también ha sido ampliamente propuesta como un biomarcador de ETV y es particularmente útil por su alto valor predictivo negativo (260). Tanto la selectina P soluble como el DD, se han incluido en el modelo de riesgo de Viena para la predicción de ETV en pacientes con cáncer, que ya incorporaba variables clínicas como el tipo de tumor y el índice de masa corporal y variables analíticas como la cifra de hemoglobina y el recuento de plaquetas y leucocitos, mejorando la predicción de riesgo propuesta por la escala de Khorana (175).

El FT circulante se ha relacionado previamente con la trombosis (261) y se ha demostrado que las células tumorales liberan micropartículas que contienen FT y exhiben una actividad procoagulante (262). El ensayo CATCH describió el FT como un biomarcador potencial de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer que estaban en tratamiento anticoagulante (258). Sin embargo, este biomarcador puede no ser útil para predecir recurrencias de ETV tras la

retirada de la anticoagulación ya que, en nuestro estudio, los niveles de FT fueron similares durante el seguimiento de los pacientes con cáncer y ETV previa tras la retirada de la anticoagulación.

También se han observado niveles plasmáticos elevados de FVIII en ciertas neoplasias, por lo que se ha propuesto como biomarcador de ETV primaria y recurrencias en pacientes oncológicos con trombosis asociada. En un estudio observacional prospectivo de cáncer y trombosis, se incluyeron a 840 pacientes oncológicos en los que se evidenció una probabilidad acumulada de ETV a los 6 meses del 14% en pacientes con niveles elevados de FVIII y de un 4% en los que presentaban unas cifras normales ( $p = 0,001$ ) (263). En línea con estos resultados, en nuestro estudio se evidenció un aumento significativo en los niveles de FVIII 6 meses después de la suspensión del tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes con cáncer y trombosis asociada que habían experimentado una recurrencia de ETV.

La PCR se ha relacionado previamente con los procesos trombóticos y sus niveles elevados se han asociado de forma independiente con un mayor riesgo de ETV (198), como se muestra en un estudio retrospectivo de 707 pacientes reclutados de una población general con ETV (264), donde se evidenció que los que presentaban una PCR elevada tenían mayor riesgo de desarrollar una ETV. Pero existen otros resultados controvertidos en la literatura, donde no se aprecia dicho efecto (265). En nuestra cohorte de pacientes, se observó un aumento significativo en los niveles de PCR-as 21 días y 90 días después de la suspensión de la anticoagulación en pacientes que sufrieron una recurrencia trombótica. Desafortunadamente, no tenemos datos que permitan responder con precisión si la PCR elevada podría ser un vínculo causal para la recurrencia de ETV o podría ser un indicador de inflamación de alto grado asociado al cáncer.

En cuanto a la TGT, Lundbech M. et al (266) estudiaron diferentes biomarcadores para evaluar el riesgo trombótico en pacientes con cáncer de pulmón primario y pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadios precoces. Observaron un tiempo de retraso prolongado, un pico de trombina más bajo, un tiempo prolongado hasta el pico y un potencial endógeno de trombina más bajo en pacientes con cáncer en comparación con individuos sanos. En nuestra cohorte de pacientes, encontramos un efecto similar con una prolongación del tiempo de retraso, tiempo hasta el pico y cola de inicio (start tail) en aquellos pacientes que sufrieron una recurrencia de ETV. Este es un resultado inesperado que, como sugieren Lundbech M. et al, puede ser causado por la reducción de los factores de coagulación en el plasma analizado en la prueba de generación de la trombina (TGT) causado por un aumento de la producción en vivo de

trombina en el sitio del tumor dando como resultado un potencial reducido para generar trombina ex vivo, como un fenómeno de agotamiento. Esto también se ha observado en otras situaciones patológicas (267) (268).

Este estudio ha demostrado que los biomarcadores 21 días después de suspender la anticoagulación, como el cociente DD/DD basal (relación DD) > 2, PCR-as > 4,5 mg/L y selectina P soluble > 40 ng/dL, podrían predecir recurrencias de ETV en pacientes con cáncer y ETV asociada con un alto valor predictivo negativo, superando a la escala de Ottawa en nuestra cohorte de pacientes. Estos resultados son de gran interés clínico ya que son parámetros de fácil realización.

Este análisis proporcionaría la base para futuros estudios más amplios para validar los resultados. Hasta donde se conoce, este es el primer estudio que describe un perfil de marcadores para estimar el riesgo individual de recurrencias de ETV en pacientes con cáncer de forma dinámica, lo que puede permitir identificar el momento óptimo para suspender la anticoagulación en cada paciente con cáncer y ETV asociada.

Aunque se tienen que tener en cuenta varias limitaciones en nuestro estudio. El restablecimiento de la anticoagulación en aquellos pacientes con una alta sospecha clínica de recurrencia de ETV puede haber disminuido el número de recurrencias de ETV observadas a lo largo del período de seguimiento. Sin embargo, la seguridad y la supervivencia del paciente siempre fueron la prioridad, por lo que este inconveniente no se puede eludir en el diseño de un estudio como el nuestro. Con respecto a los biomarcadores estudiados, hay que ser conscientes de que el DD aumenta en muchas condiciones clínicas. Las causas fisiológicas del aumento del DD incluyen el embarazo y el puerperio, edad avanzada (> 65 años), la raza afroamericana, el tabaquismo, los traumatismos recientes y el período postoperatorio (260). Los puntos fuertes de nuestro estudio son la cohorte relativamente grande de 166 pacientes estudiados con cáncer y ETV asociada, con muestras de sangre en tres momentos diferentes y una evaluación clínica exhaustiva durante un período de seguimiento de 6 meses después de la suspensión de la anticoagulación. Además, la amplia variedad de diferentes tumores estudiados garantiza que nuestros resultados no estén sesgados para un solo tipo de tumor.

## **9. CONCLUSIONES**



1. En el tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a pacientes con cáncer, el uso de Tinzaparina durante más de seis meses ha resultado eficaz y seguro con una baja incidencia de recurrencias y hemorragias.
2. La identificación de un perfil de marcadores para estimar el riesgo individual de recurrencias de ETV en pacientes oncológicos puede permitir identificar el momento óptimo para suspender la anticoagulación en cada paciente con cáncer y ETV asociada.
3. Los valores elevados de DD y PCR-as a los 21 días después de la interrupción de la anticoagulación, se pueden asociar con un riesgo aumentado de presentar una recurrencia de ETV en estos pacientes. Estos biomarcadores pueden desempeñar un papel en la determinación de la duración óptima del tratamiento anticoagulante en este grupo de riesgo.
4. La determinación de DD/DD basal  $> 2$ , PCR-as  $> 4,5$  mg/L y selectina P soluble  $> 40$  ng/dL a los 21 días después de suspender la anticoagulación, podrían predecir recurrencias de ETV en pacientes con cáncer y ETV asociada con un alto valor predictivo negativo, superando a la escala de Ottawa en nuestra cohorte de pacientes. Estos resultados son de gran interés clínico ya que son parámetros de fácil realización.



## **10. BIBLIOGRAFÍA**



1. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, Evans DM, Oddi MA, Kamienski RW, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity--report of a series and review of the literature. *Surgery*. septiembre de 1988;104(3):561-7.
2. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg*. marzo de 1961;48:475-89.
3. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. junio de 1983;98(6):891-9.
4. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. octubre de 1999;116(4):903-8.
5. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost*. mayo de 2001;85(5):771-4.
6. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. septiembre de 2002;8(5):360-4.
7. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. octubre de 2006;32(7):651-8.
8. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 17 de junio de 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
9. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):209-12.
10. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. abril de 2007;5(4):692-9.
11. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. julio de 2006;21(7):722-7.

12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* octubre de 2007;98(4):756-64.
13. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med.* 1 de mayo de 1998;128(9):737-40.
14. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Safford MM, Folsom AR, Lutsey PL, et al. Racial and regional differences in venous thromboembolism in the United States in 3 cohorts. *Circulation.* 8 de abril de 2014;129(14):1502-9.
15. Calvo Romero JM, Arévalo Lorigo JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutiérrez Montaña C, et al. [Venous thromboembolic disease in a rural area of Southern Extremadura (Spain)]. *An Med Interna.* octubre de 2005;22(10):465-8.
16. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M, RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* octubre de 2008;19(6):443-6.
17. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med.* 25 de abril de 1994;154(8):861-6.
18. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J.* noviembre de 1987;114(5):1262-4.
19. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 27 de mayo de 2002;162(10):1182-9.
20. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA.* 7 de octubre de 1992;268(13):1689-96.
21. Nordström M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmö, Sweden. *APMIS.* marzo de 1998;106(3):378-84.

22. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. enero de 2016;41(1):3-14.
23. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost*. febrero de 2005;93(2):298-305.
24. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 10 de junio de 2002;162(11):1245-8.
25. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. abril de 2006;4(4):734-42.
26. van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 9 de junio de 2003;163(11):1285-93.
27. Bellmunt-Montoya S, González-Cañas E, Solanich-Valldaura T, Hospedales-Salomó J, Lloret-Cano MD, Vallespín-Aguado J, et al. ¿Qué le depara al paciente tras el diagnóstico de trombosis venosa profunda? Estudio de factores pronósticos de la mortalidad, síndrome postrombótico y calidad de vida. *Angiología*. 1 de enero de 2006;58(1):39-49.
28. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*. diciembre de 2010;138(6):1432-40.
29. Guijarro R, de Miguel-Diez J, Jimenez D, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database. *Eur J Intern Med*. marzo de 2016;28:65-9.
30. de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. octubre de 2014;44(4):942-50.

31. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. «The Study of Men Born in 1913». Arch Intern Med. 11 de agosto de 1997;157(15):1665-70.
32. Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. Haemostasis. 1998;28 Suppl 3:1-7.
33. Bonal de Falgas J. Comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Estudio económico de la ETV. Incidencia de la TVP y costes de los tratamientos. Boletín del comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica, 1992; 4: 3-25.
34. Rosendo A, Fernández D, Lucio R, Latorre J. Epidemiología. En: Güell J, Rosendo A, editores. Enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Síndrome postrombótico. Barcelona: Edika Med, 1995; 1-5.
35. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. ISBN 978-84-611-1727-784-611-1727-1.2006.
36. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med. 7 de febrero de 2006;144(3):157-64.
37. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, et al. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). J Thromb Haemost. abril de 2003;1(4):645-51.
38. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 25 de septiembre de 2003;349(13):1227-35.
39. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. Arch Intern Med. 8 de marzo de 1999;159(5):477-82.
40. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. febrero de 2016;149(2):315-52.

41. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology*. abril de 1999;211(1):9-24.
42. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med*. octubre de 2010;15(5):399-406.
43. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 15 de diciembre de 1998;129(12):1044-9.
44. Darwood R, Smith F. Deep vein thrombosis. *VASCULAR SURGERY*. 2013; 206-210.
45. Heijboer H, Jongbloets LM, Büller HR, Lensing AW, ten Cate JW. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol*. julio de 1992;33(4):297-300.
46. Pilcher DB, Ricci MA. Vascular ultrasound. *Surg Clin North Am*. abril de 1998;78(2):273-93.
47. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. febrero de 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.
48. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 7 de mayo de 2002;136(9):691-700.
49. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1 de junio de 2006;354(22):2317-27.
50. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. agosto de 2010;8(8):1716-22.
51. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med*. diciembre de 1995;36(12):2380-7.

52. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. septiembre de 2019;54(3):1901647.
53. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. marzo de 2000;83(3):416-20.
54. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 7 de febrero de 2006;144(3):165-71.
55. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 11 de enero de 2006;295(2):172-9.
56. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 19 de abril de 2001;344(16):1222-31.
57. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost*. febrero de 2005;3(2):305-11.
58. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 15 de noviembre de 1996;88(10):3698-703.
59. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 9 de enero de 1999;318(7176):96-100.
60. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. enero de 2016;41(1):154-64.

61. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 25 de enero de 2022;43(3):183-9.
62. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. septiembre de 2008;6(9):1474-7.
63. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 16 de agosto de 2003;362(9383):523-6.
64. Spannagl M, Heinemann LAJ, Dominh T, Assmann A, Schramm W, Schürmann R. Comparison of incidence/risk of venous thromboembolism (VTE) among selected clinical and hereditary risk markers: a community-based cohort study. *Thromb J*. 20 de julio de 2005;3:8.
65. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med*. 25 de abril de 1994;154(8):861-6.
66. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quéré I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis*. 1994;24(3):175-82.
67. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. julio de 2016;14(7):1480-3.
68. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 1 de abril de 2008;117(13):1711-6.
69. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 24 de enero de 1994;154(2):164-8.

70. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. octubre de 1995;108(4 Suppl):312S-334S.
71. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. septiembre de 2003;90(3):446-55.
72. Lee AYY, Gent M, Julian JA, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure in thromboprophylaxis clinical trials: a systematic review. *J Thromb Haemost*. octubre de 2004;2(10):1752-9.
73. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. diciembre de 2001;98(6):989-95.
74. Humes DJ, Walker AJ, Blackwell J, Hunt BJ, West J. Variation in the risk of venous thromboembolism following colectomy. *Br J Surg*. diciembre de 2015;102(13):1629-38.
75. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 17 de junio de 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
76. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. febrero de 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
77. Bjørnará BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. marzo de 2006;88(3):386-91.
78. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 28 de mayo de 2001;161(10):1268-79.
79. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med*. 25 de febrero de 2008;168(4):425-30.
80. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med*. agosto de 2009;54(2):147-52.

81. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol*. agosto de 2004;126(4):443-54.
82. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 6 de noviembre de 2008;359(19):2025-33.
83. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. enero de 2016;132(1):4-10.
84. Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA, Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*. septiembre de 2015;105(3):167-84.
85. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 15 de abril de 1971;109(8):1128-36.
86. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. mayo de 1991;151(5):933-8.
87. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 26 de febrero de 1997;277(8):642-5.
88. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 27 de julio de 2013;382(9889):311-25.
89. Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers (Basel)*. 31 de enero de 2019;11(2):158.
90. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 14 de mayo de 2007;167(9):935-43.
91. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without

malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. septiembre de 1999;78(5):285-91.

92. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 8 de agosto de 2005;165(15):1782-7.

93. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 17 de junio de 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.

94. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. abril de 2013;49(6):1404-13.

95. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res*. mayo de 2014;133 Suppl 2:S172-178.

96. van Es N, Bleker SM, Wilts IT, Porreca E, Di Nisio M. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Focus on Drug Therapy. *Drugs*. marzo de 2016;76(3):331-41.

97. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. marzo de 2007;5(3):632-4.

98. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, Sun M, Sukumar S, Gervais MK, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg*. enero de 2014;149(1):43-9.

99. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS, et al. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg*. febrero de 2015;150(2):110-7.

100. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 15 de noviembre de 2002;100(10):3484-8.

101. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. enero de 2013;131(1):24-30.

102. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* septiembre de 2008;100(3):435-9.
103. Lechner D, Weltermann A. Chemotherapy-induced thrombosis: a role for microparticles and tissue factor? *Semin Thromb Hemost.* marzo de 2008;34(2):199-203.
104. Otten HMMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 26 de enero de 2004;164(2):190-4.
105. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 5 de septiembre de 2013;122(10):1712-23.
106. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* septiembre de 2018;16(9):1891-4.
107. Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res.* 15 de noviembre de 2006;66(22):10643-6.
108. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* septiembre de 2003;124(3 Suppl):58S-68S.
109. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 15 de junio de 2001;102(6):V215-224.
110. Hu L, Lee M, Campbell W, Perez-Soler R, Karparkin S. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis. *Blood.* 1 de noviembre de 2004;104(9):2746-51.
111. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* enero de 2013;131 Suppl 1:S59-62.
112. Detmar M. Tumor angiogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* diciembre de 2000;5(1):20-3.

113. Rong Y, Post DE, Pieper RO, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. *Cancer Res.* 15 de febrero de 2005;65(4):1406-13.
114. Braekkan SK, Borch KH, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 15 de mayo de 2010;171(10):1109-15.
115. 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.* 27 de marzo de 2000;160(6):809-15.
116. 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.
117. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 15 de noviembre de 2007;110(10):2339-46.
118. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer.* 28 de septiembre de 2010;103(7):947-53.
119. 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.* 1 de noviembre de 2012;30(31):3870-5.
120. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 27 de febrero de 2006;166(4):458-64.
121. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 10 de octubre de 2009;27(29):4839-47.
122. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* marzo de 2006;4(3):529-35.

123. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res.* 2006;118(5):555-68.
124. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2009;27(23):3786-93.
125. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* septiembre de 2004;126(5):715-21.
126. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol.* octubre de 1996;14(10):2731-7.
127. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 17 de mayo de 2006;98(10):708-14.
128. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 19 de noviembre de 2008;300(19):2277-85.
129. Lozano Sánchez FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología.* 2012;64(5):212-217.
130. Walsh PN. Oral anticoagulant therapy. *Hosp Pract (Off Ed).* enero de 1983;18(1):101-5, 113-6, 119-20.
131. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* agosto de 2005;3(8):1843-53.
132. Denas G, Pengo V. Emerging anticoagulants. *Expert Opin Emerg Drugs.* marzo de 2011;16(1):31-44.

133. Franchini M, Mannucci PM. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.* diciembre de 2012;23(8):692-5.
134. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 21 de enero de 2020;41(4):543-603.
135. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 4 de septiembre de 1997;337(10):688-98.
136. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de septiembre de 2010;(9):CD001100.
137. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 10 de julio de 2003;349(2):146-53.
138. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 12 de agosto de 2002;162(15):1729-35.
139. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* octubre de 2006;12(4):389-96.
140. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 18 de agosto de 2015;314(7):677-86.
141. Bochenek T, Nizankowski R. The treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* abril de 2012;107(4):699-716.
142. van der Wall SJ, Klok FA, den Exter PL, Barrios D, Morillo R, Cannegieter SC, et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous

thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. *J Thromb Haemost.* enero de 2017;15(1):74-9.

143. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 23 de diciembre de 2010;363(26):2499-510.

144. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 29 de agosto de 2013;369(9):799-808.

145. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 de octubre de 2013;369(15):1406-15.

146. Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* febrero de 2015;39(2):155-65.

147. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 18 de junio de 1960;1(7138):1309-12.

148. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 7 de mayo de 1992;326(19):1240-5.

149. Gallus AS. Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Haematol.* junio de 1981;10(2):583-611.

150. Prandoni P, Villalta S, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Girolami A. Symptomatic deep-vein thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Haematologica.* 1995;80(2 Suppl):42-8.

151. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 22 de mayo de 1995;155(10):1031-7.

152. Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, Heit JA, White RH. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop. *Am J Prev Med.* abril de 2010;38(4 Suppl):S502-509.

153. Ma J, Ward EM, Siegel RL, Jemal A. Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013. *JAMA.* 27 de octubre de 2015;314(16):1731-9.

154. Huang W, Goldberg RJ, Cohen AT, Anderson FA, Kiefe CI, Gore JM, et al. Declining Long-term Risk of Adverse Events after First-time Community-presenting Venous Thromboembolism: The Population-based Worcester VTE Study (1999 to 2009). *Thromb Res.* junio de 2015;135(6):1100-6.
155. Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? 2017;130(23).
156. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.* marzo de 2017;130(3):337-47.
157. Masseria C, Kariburyo F, Mardekian J, et al. Venous thromboembolism recurrence and bleeding risk among cancer patients using a large commercial database. Abstract presented at American Heart Association Scientific Sessions. 7-11 November 2015. Orlando, FL. En.
158. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 19 de junio de 2014;123(25):3972-8.
159. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* diciembre de 2014;134(6):1214-9.
160. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* junio de 2015;13(6):1028-35.
161. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* julio de 2008;100(1):26-31.
162. Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res.* agosto de 2015;136(2):298-307.
163. Delluc A, Miranda S, Exter P den, Louzada M, Alatri A, Ahn S, et al. Accuracy of the Ottawa score in risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with

cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. mayo de 2020;105(5):1436-42.

164. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1 de julio de 1996;125(1):1-7.

165. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 27 de marzo de 2000;160(6):769-74.

166. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 22 de junio de 1995;332(25):1661-5.

167. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 10 de noviembre de 2014;32(32):3607-12.

168. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. diciembre de 2006;119(12):1062-72.

169. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. octubre de 2016;17(10):e452-66.

170. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 15 de octubre de 2021;19(10):1181-201.

171. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 23 de febrero de 2021;5(4):927-74.

172. van Hylckama Vlieg MAM, Nasserinejad K, Visser C, Bramer WM, Ashrani AA, Bosson JL, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant

therapy in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. octubre de 2023;64:102194.

173. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 20 de marzo de 2014;123(12):1794-801.

174. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 15 de mayo de 2008;111(10):4902-7.

175. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 9 de diciembre de 2010;116(24):5377-82.

176. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 24 de julio de 2012;126(4):448-54.

177. den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. mayo de 2013;11(5):998-1000.

178. Alatri A, Mazzolai L, Font C, Tafur A, Valle R, Marchena PJ, et al. Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 26 de julio de 2017;117(8):1630-6.

179. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. mayo de 2017;39 Suppl 1:98-103.

180. Henrot P, Cannard L, Blum A, Roland J. [Current diagnostic strategy in pulmonary embolism]. *Rev Prat*. 15 de enero de 1998;48(2):124-8.

181. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. diciembre de 2021;160(6):2247-59.

182. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 [citado 19 de noviembre de 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556698/>

183. Elias A, Aptel I, Huc B, Chalé JJ, Nguyen F, Cambus JP, et al. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost.* octubre de 1996;76(4):518-22.
184. Janssen MC, Verbruggen H, Wollersheim H, Hoogkamer B, van Langen H, Nováková IR. D-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* agosto de 1997;78(2):799-802.
185. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favalaro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med.* 2008;40(8):594-605.
186. Kohli M, Fink LM, Spencer HJ, Zent CS. Advanced prostate cancer activates coagulation: a controlled study of activation markers of coagulation in ambulatory patients with localized and advanced prostate cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis.* enero de 2002;13(1):1-5.
187. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 19 de marzo de 2014;311(11):1117-24.
188. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem.* julio de 2000;46(7):934-8.
189. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
190. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1 de abril de 2004;350(14):1387-97.
191. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 10 de abril de 2003;348(15):1435-41.
192. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 15 de noviembre de 2005;162(10):975-82.

193. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Franchini M. C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association? *Clin Chem Lab Med.* diciembre de 2010;48(12):1693-701.
194. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* agosto de 2005;94(2):362-5.
195. Hald EM, Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Brox J, et al. High-sensitivity C-reactive protein is not a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *Haematologica.* agosto de 2011;96(8):1189-94.
196. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* agosto de 2010;30(8):1672-8.
197. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL, McClure LA, Judd S, Tracy RP, et al. Inflammation markers and incident venous thromboembolism: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *J Thromb Haemost.* diciembre de 2014;12(12):1993-2001.
198. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.* octubre de 2009;102(4):615-9.
199. Shen Q, Dong X, Tang X, Zhou J. Risk factors and prognosis value of venous thromboembolism in patients with advanced non-small cell lung cancer: a case-control study. *J Thorac Dis.* diciembre de 2017;9(12):5068-74.
200. André P. P-selectin in haemostasis. *Br J Haematol.* agosto de 2004;126(3):298-306.
201. Blann AD. Soluble P-selectin: the next step. *Thromb Res.* enero de 2014;133(1):3-4.
202. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguet G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood.* 1 de octubre de 2008;112(7):2703-8.
203. Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Kakisis JD, Moulakakis KG, Liapis CD. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. *Thromb Res.* enero de 2014;133(1):17-24.

204. Tesselaar MET, Romijn FPHTM, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost.* marzo de 2007;5(3):520-7.
205. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 15 de mayo de 2007;13(10):2870-5.
206. Hisada Y, Geddings JE, Ay C, Mackman N. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials. *J Thromb Haemost.* agosto de 2015;13(8):1372-82.
207. Zwaal RF, Comfurius P, Bevers EM. Lipid-protein interactions in blood coagulation. *Biochim Biophys Acta.* 10 de noviembre de 1998;1376(3):433-53.
208. Connor DE, Exner T, Ma DDF, Joseph JE. Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT. *Blood Coagul Fibrinolysis.* octubre de 2009;20(7):558-64.
209. Ayers L, Harrison P, Kohler M, Ferry B. Procoagulant and platelet-derived microvesicle absolute counts determined by flow cytometry correlates with a measurement of their functional capacity. *J Extracell Vesicles.* 2014;3.
210. Bal L, Ederhy S, Di Angelantonio E, Toti F, Zobairi F, Dufaitre G, et al. Circulating procoagulant microparticles in acute pulmonary embolism: a case-control study. *Int J Cardiol.* 19 de noviembre de 2010;145(2):321-2.
211. Owen B a. L, Xue A, Heit JA, Owen WG. Procoagulant activity, but not number, of microparticles increases with age and in individuals after a single venous thromboembolism. *Thromb Res.* enero de 2011;127(1):39-46.
212. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Bon M, Gavasso S, Zerbinati P, et al. Circulating microparticles in carriers of factor V Leiden with and without a history of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* octubre de 2012;108(4):633-9.
213. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Gavasso S, Zerbinati P, Woodhams B, et al. Circulating microparticles in carriers of prothrombin G20210A mutation. *Thromb Haemost.* 2 de septiembre de 2014;112(3):432-7.

214. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Bulato C, Gavasso S, Tormene D, et al. Circulating microparticles and the risk of thrombosis in inherited deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost.* enero de 2016;115(1):81-8.
215. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 26 de octubre de 2006;355(17):1780-9.
216. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* enero de 2002;87(1):7-12.
217. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 27 de agosto de 2003;290(8):1071-4.
218. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 22 de julio de 2003;108(3):313-8.
219. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol.* febrero de 2006;17(2):297-303.
220. Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, Wagner O. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* junio de 2007;97(6):880-3.
221. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol.* enero de 2017;10(1):15-22.
222. Ibrahim RB, Skewes MD, Kuriakose P. «Sailing in troubled waters»: a review of the use of anticoagulation in adult cancer patients with thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* septiembre de 2016;27(6):615-30.
223. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* febrero de 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.

224. Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, et al. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* mayo de 2012;10(5):751-9.
225. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* noviembre de 2015;13(11):2119-26.
226. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation.* octubre de 1993;88(4 Pt 1):1730-5.
227. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 24 de febrero de 2011;342:d813.
228. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2007;25(34):5490-505.
229. Wojtukiewicz MZ, Skalić P, Tokajuk P, Polityńska B, Wojtukiewicz AM, Tucker SC, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cancer Patients. Time for a Change in Paradigm. *Cancers (Basel).* 2 de mayo de 2020;12(5):1144.
230. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M, British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* septiembre de 2015;170(5):640-8.
231. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziapas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* mayo de 2023;34(5):452-67.
232. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de julio de 2014;(7):CD006650.

233. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ, Czaykowski PM, Kassis J, Kuehl B, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol*. abril de 2015;22(2):144-55.
234. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. septiembre de 2004;126(3 Suppl):401S-428S.
235. Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Pedrajas JM, Gómez-Cuervo C, Ballaz A, Braester A, et al. Enoxaparin versus dalteparin or tinzaparin in patients with cancer and venous thromboembolism: The RIETECAT study. *Res Pract Thromb Haemost*. mayo de 2022;6(4):e12736.
236. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 18 de septiembre de 2014;124(12):1968-75.
237. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 15 de febrero de 2018;378(7):615-24.
238. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 10 de julio de 2018;36(20):2017-23.
239. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost*. abril de 2020;18(4):905-15.
240. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2020;382(17):1599-607.
241. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. febrero de 2020;18(2):411-21.

242. Riaz IB, Fuentes HE, Naqvi SAA, He H, Sipra QUAR, Tafur AJ, et al. Direct Oral Anticoagulants Compared With Dalteparin for Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* febrero de 2022;97(2):308-24.
243. Planquette B, Bertolotti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest.* marzo de 2022;161(3):781-90.
244. Lee AYY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thromb Res.* mayo de 2014;133 Suppl 2:S167-171.
245. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* enero de 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
246. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost.* enero de 2016;14(1):105-13.
247. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 10 de febrero de 2020;38(5):496-520.
248. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* octubre de 2019;20(10):e566-81.
249. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. *J Thromb Haemost.* marzo de 2022;20(3):619-34.
250. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica.* febrero de 2008;93(2):273-8.

251. Stephenson EJP, Liem TK. Duplex imaging of residual venous obstruction to guide duration of therapy for lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* julio de 2015;3(3):326-32.
252. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, Saga S, Amano H, Takase T, et al. Predictive ability of modified Ottawa score for recurrence in patients with cancer-associated venous thromboembolism: From the COMMAND VTE Registry. *Thromb Res.* julio de 2020;191:66-75.
253. Kearon C, Iorio A, Palareti G, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost.* octubre de 2010;8(10):2313-5.
254. van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakis V, Gross PL, Shivakumar S, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res.* marzo de 2018;163:41-6.
255. Yang M, Qi J, Tang Y, Wu D, Han Y. Increased D-dimer predicts the risk of cancer-associated recurrent venous thromboembolism and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* diciembre de 2020;196:410-3.
256. Bucek RA, Reiter M, Quehenberger P, Minar E. C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* noviembre de 2002;119(2):385-9.
257. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2009;27(25):4124-9.
258. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol.* 1 de abril de 2017;35(10):1078-85.
259. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* agosto de 2011;9(8):1500-7.
260. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci.* octubre de 2014;6(10):491-9.

261. Rauch U, Nemerson Y. Circulating tissue factor and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* septiembre de 2000;7(5):273-7.
262. Davila M, Amirkhosravi A, Coll E, Desai H, Robles L, Colon J, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost.* septiembre de 2008;6(9):1517-24.
263. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* diciembre de 2009;29(12):2176-81.
264. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brox J, Brækkan SK, Hansen JB. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study. *Haematologica.* julio de 2018;103(7):1245-50.
265. Vormittag R, Vukovich T, Schönauer V, Lehr S, Minar E, Bialonczyk C, et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* marzo de 2005;93(3):488-93.
266. Lundbeck M, Krag AE, Christensen TD, Hvas AM. Thrombin generation, thrombin-antithrombin complex, and prothrombin fragment F1+2 as biomarkers for hypercoagulability in cancer patients. *Thromb Res.* febrero de 2020;186:80-5.
267. Hansen CH, Ritschel V, Halvorsen S, Andersen GØ, Bjørnerheim R, Eritsland J, et al. Markers of thrombin generation are associated with myocardial necrosis and left ventricular impairment in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Thromb J.* 2015;13:31.
268. Bratseth V, Pettersen AÅ, Opstad TB, Arnesen H, Seljeflot I. Markers of hypercoagulability in CAD patients. Effects of single aspirin and clopidogrel treatment. *Thromb J.* 10 de agosto de 2012;10(1):12.



# **11. ANEXO**



