

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e
Investigación Clínica



Controversias en el manejo terapéutico de la enfermedad
tromboembólica venosa en el paciente complejo

TESIS DOCTORAL

Autor: Sergio López Ruz

Dirección: Dr. Luis Jara Palomares

Tutoría: Dra. Remedios Otero Candelera

Sevilla, 2023

AGRADECIMIENTOS:

A Luis, por su constante ayuda, dedicación y ser un referente en lo profesional, pero sobre todo en lo personal. Muchísimas gracias.

A Reme por su dedicación, calidez humana y hacer fácil lo difícil.

Al equipo trombo, a María, Samira y Víctor por ser unos médicos y unos compañeros envidiables.

Al resto de la familia de Neumología del Hospital Virgen del Rocío, en especial a mis residentes, por haberme permitido aprender y crecer.

A mi familia, mis padres y Laura, por haberme ayudado a ser quién soy hoy, por estar siempre ahí. Sois un ejemplo para mí.

A Julia, por ser el pilar fundamental de mi día a día, saber tener paciencia y su constante ánimo durante todos estos años.

INDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	9
1.1	ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	9
1.1.1	CONCEPTO	9
1.1.2	EPIDEMIOLOGÍA	10
1.1.3	FISIOPATOLOGÍA	11
1.1.4	FACTORES DE RIESGO	14
1.1.5	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
1.1.6	DIAGNÓSTICO	25
1.1.7	TRATAMIENTO	37
1.1.8	ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ASOCIADA AL CANCER	46
2	OBJETIVOS.....	53
2.1	OBJETIVO GLOBAL	53
2.2	OBJETIVO PRINCIPAL	54
2.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS	55
3	RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS	57
3.1	ANÁLISIS DE LAS INDICACIONES Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA A LOS QUE SE HA COLOCADO FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR	57
3.2	ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PROFUNDA Y METÁSTASIS CEREBRALES	60

3.2.1	REVISIÓN SISTEMÁTICA: EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON TVP Y METÁSTASIS CEREBRALES	60
3.2.2	TASAS DE LETALIDAD DE ETV RECURRENTE Y HEMORRAGIA MAYOR 65	
3.3	TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR MÁS ALLÁ DE LOS 12 MESES EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER	67
3.3.1	POBLACIÓN ANALIZADA	67
3.3.2	OBJETIVO PRINCIPAL	70
3.3.3	OBJETIVOS SECUNDARIOS	73
4	DISCUSIÓN.....	76
4.1	ANÁLISIS DE LAS INDICACIONES Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA A LOS QUE SE HA COLOCADO FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR	76
4.2	ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA PROFUNDA Y METÁSTASIS CEREBRALES	78
4.3	TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR MAS ALLÁ DE LOS 12 MESES EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER	81
5	EVIDENCIA ADICIONAL PUBLICADA POR EL GRUPO INVESTIGADOR	86
6	CONCLUSIONES.....	89
7	BIBLIOGRAFIA.....	90

ABREVIATURAS

- ETV: Enfermedad Tromboembolica Venosa
- TVP: Trombosis Venosa Profunda
- TEP: Tromboembolismo Pulmonar
- UE: Unión Europea
- VITAE: Venous Thromboembolic Impact Assessment Group In Europe
- FT: Factor Tisular
- RIETE: Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica
- IMC: Índice Masa Corporal
- SAF: Síndrome Anti-Fosfolípido
- ACV: Accidente Cerebrovascular
- LPM: Latidos Por Minuto
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- NYHA: New York Health Academy
- UCI: Unidad Cuidados Intensivos
- MMII: Miembros Inferiores
- TAC_ Tomografía Axial Computarizada
- ANGIOTAC AngioTomografía Axial Computarizada
- ELISA:
- ASH American Society of Hematology
- FLEBOTC FleboTomografía Axial Computarizada
- RMN: Resonancia Magnética
- V: Ventilación
- Q: Perfusión
- HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular
- HNF_ Heparina No Fraccionada
- AVK: Antagonistas Vitamina K
- ACOD: Anticoagulantes de Acción Directa
- INR: Índice Normalizado Ratio
- TIH: Trombopenia Inducida por Heparina
- RP: Razón Proporciones
- SRP: Sub-Razón Proporciones
- FVC: Filtro Vena Cava
- AHA: American Heart Association
- ASC: American Society of Cardiology
- ACCP: American of Clinical Chest Phisicians
- ASCO: American Society Clinical Oncology
- HCR: Hemorragia Clínicamente Relevante
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- IC: Intervalo de Confianza
- NS: No significativo
- MC: Metástasis cerebrales
- HIC: Hemorragia Intra-Craneal
- MMSS: Miembros Superiores
- RR: Riesgo Relativo
- CR: Cociente de Riesgo
- Q1: Primer Cuartil
- Q2: Segundo Cuartil

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

1.1.1 CONCEPTO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), engloba tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la tromboembolia pulmonar (TEP). Esta entidad se caracteriza por la formación de un trombo compuesto por una mezcla de células sanguíneas, proteínas plasmáticas y fibrina que puede obstruir parcial o completamente el flujo sanguíneo del vaso afectado, puede crecer y fragmentarse (1)

En la TVP lo que se objetiva es la ocupación de un vaso del sistema venoso profundo de los miembros inferiores en la mayoría de los casos (95%). No obstante, es posible encontrar TVP en otras localizaciones más infrecuentes como los miembros superiores, las venas mesentéricas, hepáticas o renales, lo que representa el 5% de una entidad conocida como trombosis venosa de localización atípica (2)

Por otro lado, la TEP constituye una complicación grave y frecuente de la ETV siendo este el resultado de la embolización del trombo desde los miembros inferiores hacia las arterias pulmonares, ocasionando una oclusión parcial o total de la perfusión pulmonar (3).

La ETV es la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular, después de la cardiopatía isquémica y el ictus, siendo, por lo tanto, una patología con un alto impacto en morbimortalidad (4).

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los avances en el empleo de protocolos de tromboprofilaxis en las situaciones de riesgo trombótico, la ETV mantiene una elevada incidencia.

Aunque es difícil conocer la incidencia real de la ETV, en España se estima entre los 0,5-1,6 casos por 1.000 habitantes, correspondiendo más del 50% al ámbito hospitalario(5). Estos porcentajes subestiman la incidencia, ya que más del 50% de los casos no dan manifestaciones clínicas(6). Se estima que la tasa anual de TVP entre la población europea se encuentra entre los 53 y 162 casos por cada 100.000 habitantes y año, y la de TEP oscila entre 39 y 115 casos por cada 100.000 habitantes.

Se conoce que la incidencia aumenta a medida que también lo hace la edad siendo aproximadamente 8 veces más frecuente en pacientes >80 años en comparación con la 5ª década de la vida. También es conocido que la ETV es más frecuente en hombres que en mujeres, con una tasa anual ajustada por edad de 130 casos por 100.000 habitantes en hombres frente a los 110 casos por 100.000 habitantes en mujeres(7-9).

En términos de mortalidad, un estudio realizado en el año 2004 en 6 países de la Unión Europea (UE), conocido como VITAE (*Venous Thromboembolism Impact Assessment Group in Europe*) que incluyó a más de 450 millones de personas, encontró una mortalidad anual atribuible por ETV de más de 370.000 pacientes. Asimismo, cuando analizamos de manera independiente la mortalidad atribuible a la ETV a los 30 días, dependiendo de la forma de presentación, ésta es de un 2-3% en los pacientes con TEP estable hemodinámicamente, de un 9-10% si la TEP se presenta con inestabilidad hemodinámica, e inferior a un 0.5%

si se presenta en forma de TVP aislada (10). Por último, es importante recalcar que el TEP supone el 15% de las muertes hospitalarias, siendo la tercera causa de muerte intrahospitalaria y la primera de muerte hospitalaria prevenible en Estados Unidos (11).

1.1.3 FISIOPATOLOGÍA

El padre de la fisiopatología de la trombosis y hemostasia fue el patólogo alemán Rudolf Virchow, quien propuso un primer modelo sustentado en 3 determinantes patogénicos fundamentales sobre las cuales se basaba la homeostasis de la coagulación sanguínea: el daño endotelial, la estasis venosa y las situaciones de hipercoagulabilidad (12)

El daño endotelial venoso desencadena la activación de las plaquetas y la exposición al torrente sanguíneo del factor tisular (FT). De esta manera activa la cascada de la coagulación y, con ello, la formación del trombo venoso. La lesión endotelial se produce en: 1) situaciones traumáticas tales como cirugías, fracturas óseas o canalización de catéteres; 2) aumentos de la temperatura en el contexto de situaciones como quemaduras o cauterización quirúrgica; 3) exposición a determinantes agentes lesivos como endotoxinas, células tumorales, citoquinas inflamatorias, homocisteína o fármacos (13,14).

A diferencia de lo que ocurre en el lecho arterial, la activación de la cascada de la coagulación en la TVP de los miembros inferiores suele estar causada por la aparición en el torrente sanguíneo de complejos FT-factor VII activado. Hay circunstancias que cursan con niveles plasmáticos elevados detectables de FT y suelen acompañarse de una activación secundaria de los monocitos. Procesos como la sepsis, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad inflamatoria intestinal,

entre otras, y ciertos procesos tumorales podrían cursar con un aumento de secreción del propio FT. Otro mecanismo independiente de la vía del FT, también implicado en la iniciación de la cascada de la coagulación, es la activación del factor X y de las células inflamatorias (plaquetas, monocitos-macrófagos y neutrófilos) inducida por algunos tumores y ciertos quimioterápicos (15). En la **Figura 1** vemos reflejada tanto la vía intrínseca como la extrínseca de la cascada de la anticoagulación.

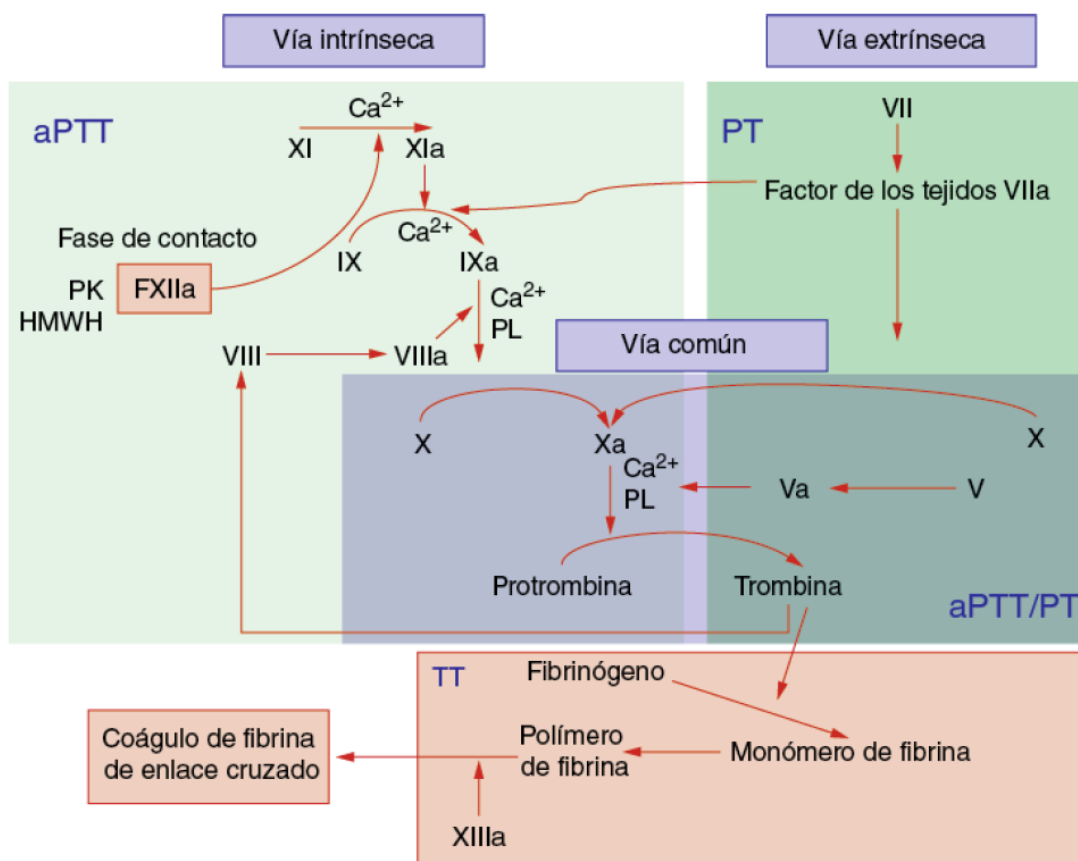


Figura 1. Cascada de la coagulación. Fuente: Denis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser. Harrison. Principios de Medicina Interna 19 edición

La célula endotelial lesionada disminuye su producción del activador del plasminógeno tisular, que actúa como el principal activador de la cascada de la fibrinólisis. Con ello se disminuye la capacidad de neutralizar en su superficie a los factores de la coagulación activados. Entre las circunstancias que lo facilitan destaca la estasis venosa. El retorno venoso a nivel de las extremidades inferiores se facilita por la contracción muscular y por las válvulas venosas que, actuando sinérgicamente, evita el flujo anti gravitatorio de la sangre. La estasis venosa contribuye a la trombogénesis por varios mecanismos: 1) facilita la adhesión endotelial de las plaquetas y los leucocitos; 2) produce una hipoxia endotelial que activa al factor X y genera la expresión de selectinas; 3) dificulta la desaparición que proporciona el propio flujo sanguíneo sobre los factores de la coagulación activados; y 4) disminuye el aporte de los anticoagulantes naturales (por ejemplo [p. e.], antitrombina, proteína C y S o el inhibidor de la vía del factor tisular) que neutralizan los factores activados (16).

La estasis venosa es un mecanismo fisiopatológico fundamental en situaciones que cursan con inmovilidad prolongada (hospitalización, viajes en transporte de larga estancia también conocido coloquialmente como síndrome de la clase turista), incremento de la presión venosa (insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, embarazo), compresión venosa, cambios hemodinámicos o incremento de la viscosidad de la sangre (p. e. tumores hematológicos, hipergammaglobulinemias).

Los factores activados de la coagulación escapan al control homeostático mediante tres mecanismos: por la disminución de los factores anticoagulantes fisiológicos circulantes, por la inhibición del sistema fibrinolítico o por una sobreproducción que sature ambos mecanismos. Las situaciones de

hipercoagulabilidad pueden ser de carácter transitorio o permanente, así como hereditarias o secundarias a otros procesos, tales como la obesidad, el uso de fármacos o enfermedades autoinmunes (17).

Una vez que se forma el trombo en el sistema venoso profundo de las extremidades, que en general asienta en las venas infrageniculares a nivel gemelar, puede desaparecer por los mecanismos fisiológicos de la fibrinólisis o extenderse hacia venas proximales o distales y obstruir por completo el flujo venoso. En este momento inicial el trombo es más friable, pudiéndose fragmentar y ascender por el torrente circulatorio, vía vena cava inferior, hasta las cavidades cardíacas derechas (aurícula y ventrículo derecho) y las arterias pulmonares, dando lugar a una tromboembolia pulmonar (TEP). Esta embolización a nivel de las arterias pulmonares producirá alteraciones tanto hemodinámicas como en el intercambio gaseoso debida a la oclusión parcial o total de la correcta perfusión del parénquima pulmonar distal.

1.1.4 FACTORES DE RIESGO

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

Es muy importante definir e identificar los factores de riesgo de ETV ya que ello permite establecer una estrategia profiláctica y terapéutica adecuada. Los factores de riesgo al fin y al cabo son un reflejo de la ya mencionada tríada de Virchow, por lo tanto, debemos diferenciar aquellos factores que predisponen la

estasis venosa, los que favorecen un daño endotelial y los que dan lugar a un estado de hipercoagulabilidad. Al ser la ETV una enfermedad compleja y multifactorial, en la gran mayoría de los casos vemos como el desarrollo de la trombosis venosa se debe a la existencia por parte del propio paciente a una predisposición de base genética sobre la cual se añade un estímulo protombótico (18).

1.1.4.1 FACTORES HEREDITARIOS

Entre los factores de riesgo hereditarios destacamos las conocidas como trombofilias hereditarias. La trombofilia hereditaria se define como la predisposición al desarrollo de trombosis determinada genéticamente, y se caracteriza por desarrollar trombosis a edad temprana, de manera recurrente, con gravedad clínica desproporcionada o en localizaciones atípicas tras la exposición a un evento desencadenante(19–21)

La base fisiopatológica de las trombofilias hereditarias viene determinada por deficiencias en los procesos naturales de la anticoagulación (Proteína C, Proteína S o Antitrombina) o mutaciones concretas relacionadas con el proceso de la coagulación por un aumento en la inactivación de la trombina o un fallo en la síntesis de la misma(22).

Las mutaciones más frecuentes encontradas en los pacientes con trombofilias hereditarias son el factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada), con una prevalencia estimada del 4-5% en pacientes con ETV, seguida de la mutación del gen de la protrombina, cuya prevalencia estimada es del 2-4% (23). El riesgo de ETV en pacientes con mutación homocigota de Factor V Leiden es

40 veces mayor de presentar ETV que la población general, siendo en sujetos heterocigotos entre 2 a 7 veces superior (24).

A pesar de que encontramos un aumento de prevalencia de estas mutaciones en los pacientes con ETV, no hay datos concluyentes sobre la implicación clínica en la duración del tratamiento anticoagulante por lo que, según las guías de práctica clínica, no se recomienda realizar estudio de trombofilia de forma sistemática en todos los pacientes con ETV (25).

1.1.4.2 FACTORES ADQUIRIDOS

Los factores de riesgo adquiridos son aquellos que guardan relación con las comorbilidades, el estilo de vida y determinados procedimientos médicos. Los factores de riesgo persistentes más frecuentes son el cáncer, la edad avanzada, la obesidad, la insuficiencia venosa, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o el antecedente de ETV previa, siendo los factores de riesgo transitorios más frecuentes, responsables de ETV provocada por un factor de riesgo conocido son la cirugía, la inmovilización, la canalización de catéteres endovasculares, el embarazo o el tratamiento hormonal.

La edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo no modificables de ETV. Conforme se avanza en edad, hay una menor producción de sustancias anticoagulantes como la proteína C y S de forma fisiológica, a favor de una mayor síntesis de factores procoagulantes, dando lugar a un estado de hipercoagulabilidad. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad. A partir de los 40 años, el riesgo se incrementa de manera significativa, aumentando la incidencia 1,9 veces por década. Datos poblacionales han identificado que la incidencia de TVP es de 17 por 100.000 personas/año en

sujetos entre 40 y 49 años, mientras que entre los individuos de 70-79 años la incidencia es de 232 por 100.000 personas/año. Además, la edad se asocia a otras comorbilidades que podrían favorecer el estado protrombótico como podría ser la inmovilización, la insuficiencia venosa o la mayor probabilidad a padecer enfermedades oncológicas o reumatológicas(26–28)

La relación entre sexo y ETV es controvertida y la evidencia es discordante. La incidencia global de un primer episodio parece similar entre hombres y mujeres. Si bien es cierto que durante la época fértil las mujeres tienen un riesgo más elevado de padecer ETV, probablemente relacionado con el embarazo o la toma de tratamiento hormonal, parece que en pacientes de edad avanzada la incidencia es más elevada en hombres (29–31). Los datos poblacionales recogidos en España por el registro RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbolica) han encontrado diferencias en la incidencia de trombosis entre hombres y mujeres a nivel global. Este mismo estudio, que incluye a más de 90.000 pacientes (87.733 de los cuales extraídos de las bases de datos del Ministerio de Sanidad de España y 8.053 del propio Registro RIETE), sirvió, además, para validar lo que hoy es uno de los principales registros poblacionales en el campo de la ETV. El Registro RIETE, nacido en 2001 en España de la mano del Dr. Manel Monreal, incluye una amplia base de datos de pacientes consecutivos con ETV y gracias a ello se han podido realizar estudios de alto impacto en el campo de la trombosis (32,33).

La obesidad guarda también una relación lineal con el riesgo de ETV, de manera que individuos con un índice de masa corporal (IMC) > 35 tienen hasta 6 veces más riesgo de ETV en comparación con sujetos sin sobrepeso(34,35)

La insuficiencia venosa, más frecuente en personas de avanzada edad y favorecida por la inmovilización, se produce como consecuencia de una disfunción valvular que da lugar a estasis incrementando, por tanto, el riesgo de ETV (36).

El síndrome antifosfolípídico (SAF) se caracteriza por el desarrollo de eventos trombóticos (tanto arteriales, venosos o de la microcirculación), complicaciones obstétricas (fundamentalmente, abortos y muertes fetales de repetición), así como trombocitopenia, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) tales como la anti- β 2 glucoproteína I, anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico. Los pacientes con SAF suelen tener un estado de hipercoagulabilidad permanente, que incrementa entre 5 y 8 veces el riesgo de ETV respecto a la población normal. Estos anticuerpos pueden formar parte del conocido síndrome antifosfolípido primario o bien estar asociados a enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias como la colitis ulcerosa o al cáncer(37,38).

La cirugía, junto a la inmovilización, componen los principales factores de riesgo adquiridos de ETV. Entre las cirugías que conllevan más riesgo se encuentra la cirugía ortopédica y traumatológica, especialmente de rodilla y cadera. En estas situaciones, los factores individuales que aumentan el propio riesgo de ETV se incluyen, por ejemplo, el tiempo de cirugía, el tipo de anestesia, la inmovilización postquirúrgica o las propias comorbilidades del paciente como las ya mencionadas anteriormente. En líneas generales, se considera que cuanto más compleja es la cirugía, mayor es el riesgo de trombosis. Tal es así que, simplemente por el hecho de haber sido intervenido durante los 45-90 días previos el riesgo de ETV aumenta entre 4 y 22 veces.

El procedimiento quirúrgico por lo general ocasiona daño endotelial, favorece la estasis venosa y produce sustancias proinflamatorias. Todo ello ocasiona una liberación de citoquinas inflamatorias, que alteran la fibrinólisis y los anticoagulantes endógenos, incrementando el riesgo de ETV. Las cirugías mayores, concretamente la cirugía ortopédica, los politraumatismos o la neurocirugía son los procedimientos que mayor riesgo de trombosis presentan. Los primeros estudios en poner de manifiesto la magnitud del problema fueron los realizados en pacientes con fractura traumática de cadera. En 1959 se llevó a cabo el primer estudio controlado de profilaxis en pacientes intervenidos de fractura de cadera y se evidenció una reducción del 10% al 0% de muerte por TEP(39). En 1994 Geerts et al. describieron la presencia de TVP en el 47% de pacientes politraumatizados. Esta no solo se detectó en el 56% de los pacientes con lesiones ortopédicas o pélvicas de las extremidades inferiores, sino también en el 40% de los pacientes en los que lesión primaria fue facial, torácica o abdominal(40). En la actualidad, dado el uso generalizado de trombopprofilaxis farmacológica y mecánica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, la tasa de ETV tras estos procedimientos ha disminuido de un 15-30% a un 2,7% (41–43)

El traumatismo comparte la misma base fisiopatológica que los procedimientos quirúrgicos, exponiendo factor tisular al torrente sanguíneo y consecuentemente activando la cascada de coagulación que implica la formación del trombo. En estos pacientes se suma, además, la inmovilización, que juega un papel importante en el desarrollo del evento trombótico. Como vemos, en los pacientes operados son múltiples los factores que influyen en el desarrollo de la ETV y, ,por ello, se han desarrollado escalas que intentan predecir a qué riesgo

trombótico se expone cada paciente durante el postoperatorio. Una de las más conocidas es la escala de Caprini, un modelo de predicción de ETV en cirugía que ha sido validado y permite clasificar el riesgo de trombosis venosa a los 3 días. Los factores considerados en esta escala se detallan en la siguiente **Tabla 1**, donde la puntuación final muestra la suma de todos los puntos otorgados para cada factor de riesgo presente (44).

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41-60	Edad 61-74	Edad >75	ACV (último 1 mes)
Cirugía menor	Artroscopia	ETV previa	Artroplastia electiva
IMC mayor a 25 Kg/m ²	Cirugía mayor cielo abierto	Historia familiar de ETV	Fractura de cadera, pelvis o fémur
Insuficiencia venosa crónica	(<45 minutos)		
Terapia Hormonal	Laparoscopia mayor 45 min.	Trombofilia	Politraumatismo menor 30 d
Enfermedad pulmonar incluyendo neumonía menor 1 mes	Neoplasia actual o previa	Neoplasia actual o quimioterapia	IMC mayor a 50 kg/m ²
Sepsis menor a 1 mes	Reposo mayor 72 horas		Cirugía mayor a 3 horas
EPOC infarto miocardio	Inmovilización con yeso		
ICC último mes	Catéter venoso central		
Enfermedad inflamatoria intestinal	IMC>40 kg/m ²		
Paciente en reposo			
Embarazo o puerperio			
Transfusión menor 1 mes			

ACV: accidente cerebrovascular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; d: días min: minutos; EPC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca crónica

Tabla 1. Escala de Caprini original. Fuente: Vazquez FJ, Korin J, Baldessari EM, Capparelli FJ, Gutierrez P, Pale C, et al. Recomendaciones actualizadas para profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en Argentina Medicina (B Aires). 2020;80(1):69-80. Spanish. PMID: 32044743.

La inmovilización es otro factor de riesgo adquirido. Constituye uno de los principales factores de riesgo de ETV junto con la cirugía y, en muchas ocasiones, las vemos presentes a la vez. En ella se incluyen pacientes escayolados o intervenidos con fijación externa, pacientes hospitalizados o

personas que han realizado viajes prolongados. La inmovilización de más de 3 días se ha considerado como un factor de riesgo independiente, así como la inmovilización prolongada pre o postoperatoria (45).

Un estudio que trató de evaluar la presencia de ETV en la población general demostró que el 36% de los casos habían estado previamente hospitalizados. Además, en la mayoría de ellos, el evento trombótico apareció durante el primer mes tras la hospitalización (46). La inmovilización por enfermedades médicas se ha documentado sobre todo en insuficiencia cardíaca de grado funcional NYHA III-IV (*New York Heart Academy*), en la exacerbación de EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), en la sepsis y en el ictus (47).

Esto es debido a que en la zona de las válvulas venosas el flujo sanguíneo es lento, especialmente en los miembros inferiores donde la gravedad juega un papel más determinante. Este efecto se ve acentuado con la movilización, ya que gran parte del retorno sanguíneo se lleva a cabo por la musculatura de los miembros inferiores por lo que, en períodos de inmovilización, todo este retorno venoso se ve claramente enlentecido y puede favorecer el desarrollo de eventos trombóticos.

En cuanto a los viajes prolongados, existe un incremento de riesgo de ETV de hasta 3 veces; sin embargo, el riesgo absoluto es relativamente bajo, siendo el riesgo en viajes en avión de más de 10.000 km de 4,8 casos por 1 millón de pasajeros (48).

Los pacientes con antecedentes de ETV previa tienen un incremento de la probabilidad de recurrencia ante situaciones de alto riesgo como las ya comentadas (p. e. inmovilidad, cirugía o traumatismo). Se ha objetivado que la

probabilidad de tener una recurrencia de la ETV es ocho veces mayor ante un factor de riesgo respecto a las personas que nunca han sufrido trombosis (49). Otro estudio prospectivo de cohortes demostró que los pacientes con antecedente de ETV presentaron un aumento de riesgo del 18%, 25% y 30% de recurrencia a los 2, 5 y 8 años del evento, respectivamente (50).

El uso de catéteres intravasculares permanentes produce lesión de la pared vascular, lo que facilita la adherencia de fibrina y la activación de la coagulación, aumentando el riesgo de ETV. A esto se añade que en la mayoría de estos pacientes existe *per se* un riesgo aumentado por tratarse, en muchos de los casos, de pacientes oncológicos o con necesidad de estancia hospitalarias prolongadas, como así lo demostró un metaanálisis que incluyó a 29.503 pacientes, en que la frecuencia de ETV asociada a catéter venoso central fue del 13.91% en pacientes con estancia en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) y del 6.67% en pacientes con cáncer (51).

El embarazo y el puerperio se consideran también factores de riesgo para ETV (52,53). Aproximadamente una de cada 2000 mujeres presenta una TVP durante su embarazo, suponiendo un riesgo entre 4-6 veces mayor respecto a las mujeres de la misma edad no embarazadas (54). El embarazo se considera un estado protrombótico por la cantidad de cambios que se producen en el sistema hemostático. Estos cambios forman parte natural de un proceso en el que la propia gestante previene al organismo de posibles complicaciones hemorrágicas durante el parto. Estos cambios forman parte de la ya conocida tríada de Virchow: 1) estasis venosa, producida por un menor tono vascular de causa hormonal y disminución de la velocidad de flujo; 2) compresión vascular fundamentalmente de vasos pélvicos; 3) y el inicio de un estado de

hipercoagulabilidad en el que aumenta la generación de fibrina y factores de la coagulación y disminuye la actividad fibrinolítica (55). Si bien es cierto que la incidencia es baja, la ETV constituye una de las principales causas de morbimortalidad materna siendo mortal en 1 de cada 100.000 nacimientos (56).

Otro factor de riesgo significativo, y en consonancia con el embarazo por su alteración del sistema hormonal, es el tratamiento con anticonceptivos orales. Estos medicamentos se basan en la combinación de un progestágeno con un estrógeno, y es este último el que juega un papel más importante, especialmente los de tercera generación (desogestrel y gestodene) (57,58). El tratamiento hormonal sustitutivo ha sido muy controvertido por resultados dispares en varios trabajos, aunque las últimas evidencias sugieren un aumento de riesgo a ETV de entre 2 a 4 veces (59).

Otros factores de riesgo para ETV con una relación causal más débil son: la trombosis venosa superficial, varices, trombocitopenia inducida por heparina, síndromes mieloproliferativos (especialmente policitemia rubra vera y trombocitemia esencial), síndrome nefrótico, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome de Beçhet, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y los antipsicóticos (7,47,60,61)

Por último, pero no menos importante, y dando pie a lo que se irá desarrollando a lo largo de esta tesis, se encuentra la relación entre el cáncer y la ETV. Esta asociación es multifactorial. La producción de sustancias procoagulantes por las propias células tumorales que inducen la activación de la coagulación es considerada, por algunos expertos, en la principal causa de desarrollo de ETV, especialmente en la variante histológica de los adenocarcinomas. A ella, se suele asociar además una oclusión mecánica de los vasos y una secreción

desproporcionada de reactantes de fase aguda tales como factor VII, factor de Von Willebrand y fibrinógeno, entre otros. Además, en algunos casos los propios tratamientos oncológicos, tales como la radioterapia o la quimioterapia, podrían contribuir a favorecer el estado protrombótico de los pacientes oncológicos. La incidencia clínica de ETV en pacientes oncológicos oscila entre el 1 y el 15%, siendo mayor en aquellos trabajos donde se obtienen resultados de autopsias clínicas (62). Tal es esta asociación que hasta el 5% de los pacientes con ETV sin factor de riesgo conocido acaban diagnosticados de neoplasia oculta (63,64)

1.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la ETV son diversas y dependen fundamentalmente de la localización de la trombosis.

En el caso de la TVP de MMII, la sintomatología depende fundamentalmente de la extensión de la trombosis, de la formación de vascularización colateral, de la oclusión vascular provocada y de los cambios inflamatorios subyacentes al proceso tromboembólico. La TVP puede cursar con dolor, rubor, tumefacción y edema de la zona afectada. La TVP distal aislada cursa, mayormente, de manera asintomática (solo un 11% aproximadamente dan clínica) y presenta una baja incidencia de desarrollo de TEP clínicamente relevante. La mitad de éstas, suelen resolverse en las primeras 72 horas de manera espontánea y solo un tercio de ellas se extiende a las venas proximales (65,66) Por otro lado, la TVP proximal se asocia a clínica en un 80% de los casos y tiene mayor incidencia de TEP.

En cuanto a la TEP, una elevada proporción cursa de manera asintomática. Se ha evidenciado que entre un 40 y un 50% de los pacientes con TVP en MMII

presentan defectos de repleción pulmonar diagnosticados por TAC que cursan de manera asintomática (67).

Los TEP que cursan con clínica suelen manifestarse con síntomas como disnea, dolor torácico, taquipnea, tos, hemoptisis o síncope. Pero este conjunto de síntomas de índole respiratoria es común a otras patologías donde la sensibilidad y especificidad no supera el 30% (68). Aunque a veces, encontramos combinaciones de síntomas y signos que nos pueden hacer sospechar una TEP. En ausencia de patología cardiorrespiratoria los principales síndromes clínicos de la TEP son: 1) el infarto pulmonar (50%) con dolor pleurítico y/o hemoptisis, más predominante en el TEP periférico; 2) la disnea aislada (35%) en el TEP central; y 3) el colapso circulatorio (18%) con hipotensión o síncope cuando este cursa con gran obstrucción vascular (69). Por último, es importante mencionar que los pacientes cursan con más clínica cuanto más edad y comorbilidad presenten (70).

1.1.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ETV es un reto para los clínicos por la baja sensibilidad y especificidad con la que cursa la sintomatología tanto del TEP como de la TVP. Por ello, correlacionar la sintomatología con las pruebas complementarias disponibles y hacerlo de manera temprana es de vital importancia para no demorar el inicio de terapia anticoagulante. No obstante, muchas veces podemos encontrarnos con ETV que cursen de manera asintomática y se diagnostiquen de manera incidental en el contexto de la realización de una prueba complementaria realizada por otro motivo (71).

1.1.6.1 ESCALAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA

El diagnóstico clínico de la TVP con la clásica sintomatología de dolor, rubor, tumefacción o signo de Homans positivo solo se confirma en un 25-30% de los casos en que se sospecha, de hecho, esta misma sintomatología se comparte con otras entidades como la insuficiencia venosa crónica, la celulitis o la rotura de un quiste de Baker. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas por sí solas no son una herramienta válida para el diagnóstico certero de esta patología.

Mediante la anamnesis, podemos relacionar otros datos importantes tales como factores de riesgo, antecedentes o tratamiento, que podrían ayudarnos a recabar más información e ir desarrollando modelos de predicción pre-test que estimen la probabilidad a padecer TVP. Esta es la idea en la que se basa la Escala de Wells, un modelo validado que permite desarrollar una estrategia diagnóstica, sobre todo cuando se combina con pruebas complementarias no invasivas como es la determinación del dímero D (**Tabla 2**) (72). Existe un modelo, también validado, resumido de la Escala de Wells, conocido como la Escala de Wells modificada, que clasifica a los pacientes en dos grupos: probable e improbable. Por último, otra de las escalas conocidas y usadas es la Escala de Ginebra (**Tabla 3**) modificada en la que se clasificaría a los pacientes con probabilidad baja, intermedia o alta de tener TVP probable (>4 puntos) serían el punto de corte de cara clasificar a los sujetos en base a probabilidad diagnóstica(73).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Valor
Cáncer activo (paciente que recibe quimioterapia en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización con yeso de una extremidad	1
Reciente encamamiento durante 3 días o más, o cirugía mayor en las 12 semanas previas con anestesia general o regional	1
Dolor a la presión a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Tumefacción de toda la extremidad	1
Aumento del perímetro mayor de 3 cm respecto a la extremidad asintomática, medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema en la extremidad sintomática	1
Venas superficiales colaterales no varicosas	1
Antecedente de TVP documentada	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2
<p><i>TVP: trombosis venosa profunda. Cm: Centímetros.</i></p> <p><i>Valores: < 1 baja probabilidad; 1-2 moderada probabilidad; ≥ 3 alta probabilidad.</i></p>	

Tabla 2: Escala de Wells para TVP

SCORE DE GINEBRA	Score
Edad mayor de 65 años	1.0
Antecedentes de TVP o TEP	3.0
Cirugía con anestesia general o fractura hace menos de 1 mes	2.0
Cáncer activo sólido hematológico o tratado hace menos de 1 año	2.0
Dolor unilateral de EEII	3.0
Hemoptisis	2.0
Frecuencia cardiaca entre 75 y 94 lpm	3.0
Frecuencia cardiaca mayor a 95 lpm	5.0
Dolor a la palpación de EEII y edema unilateral	4.0
<p><i>TVP: TVP: trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; EEII: Extremidades Inferiores; lpm; latidos por minuto</i></p> <p><i>Se clasifican según porcentaje obtenido en: Baja probabilidad: 0-3 puntos; Intermedia probabilidad: 4-10 puntos; Alta probabilidad: más de 11 puntos</i></p>	

Tabla 3. Escala de Ginebra.

Esta estratificación de la sospecha clínica permite reducir, o incluso evitar, el número de pruebas diagnósticas innecesarias de cara a excluir la ETV. La Escala de Wells, que estratifica la probabilidad en baja, moderada o alta, no es *per se* suficiente para establecer un diagnóstico definitivo, el cual siempre requerirá una prueba de imagen. En los casos en los que la TVP es probable, esta se llega a confirmar en un 28% de los casos y en los casos en los que la TVP es improbable, encontramos TVP en el 5,5%.(74).

Siguiendo la misma idea que en el diagnóstico de la TVP, la combinación de escalas de predicción clínica con otras pruebas complementarias nos ayuda a confirmar, o descartar, la presencia de TEP. La escala de predicción pretest más usada, al igual que ocurría en el escenario de la TVP, es la Escala de Wells **(Tabla 4)**. Esta escala nos ayudará a clasificar a los pacientes en probabilidad: baja, intermedia o alta; y permitirá decidir qué pruebas complementarias son necesarias para completar el diagnóstico del TEP(75)

CRITERIOS DE WELLS PARA TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PUNTOS
Signos clínicos de trombosis venosa profunda (TVP)	3
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3
Frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos/minuto	1,5
Inmovilización o cirugía en las últimas 4 semanas	1,5
TVP o TEP previo	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer activo	1
Probabilidad clínica de TEP	
>=7 puntos: riesgo elevado	0-1 punto: improbable
2-6 puntos: riesgo moderado	>=5puntos: probable
0-1 punto: riesgo bajo	

Tabla 4. Escala de Wells para TEP.

1.1.6.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ETV

Dentro de pruebas complementarias accesorias a las escalas de estratificación pretest nos encontramos determinaciones analíticas tales como el dímero D, pruebas de imagen como la AngioTAC o la Gammagrafía de Ventilación-Perfusión u otro tipo de pruebas no invasivas como el electrocardiograma o el ecocardiograma donde nos dan información tanto diagnóstica como pronóstica. A continuación, analizaremos las características y peculiaridades de las herramientas diagnósticas más útiles en la ETV.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que suele encontrarse elevado en los pacientes con ETV. A pesar de que su especificidad es escasa, dado que puede elevarse en multitud de patología inflamatorias o procesos protrombóticos, la sensibilidad es muy alta, siendo su valor predictivo negativo cercano al 98%. Los principales métodos para su determinación suelen ser los cuantitativos mediante técnica ELISA o por inmunofiltración. Varios trabajos han validado el empleo del dímero D, en combinación con la baja probabilidad clínica mediante las escalas pre-test, para descartar la presencia de ETV, constituyendo una estrategia segura y eficaz. Por ello, la gran mayoría de guías de práctica clínica, entre las que destacamos las de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), recomiendan su uso en aquellos pacientes con una baja probabilidad pretest, excluyendo TVP en caso de ser negativo y solicitando ecografía Doppler de miembros inferiores en los casos en los que el dímero D es positivo (76,77)

Tradicionalmente se ha considerado positivo en caso de que dímero D fuese > 500 ml/dl, pero el punto de corte ajustado por edad en mayores de 50 años (donde el punto de corte sería el resultado del producto de 10 x edad) ha

demostrado ser igual de eficaz teniendo valores de sensibilidad muy similares a los anteriores puntos de corte (78).

En cuanto a la ecografía, existen varias técnicas para explorar el sistema venoso profundo de miembros inferiores. El más asequible, barato y coste-efectivo es la ecografía compresiva, donde el déficit de compresibilidad venosa al realizar presión con la propia sonda ecográfica es diagnóstica de TVP, y es por ello que constituye la técnica de elección (79). La sensibilidad de la ecografía venosa compresiva de miembros inferiores para el diagnóstico de TVP proximal es del 96% y la especificidad es del 98%, disminuyendo levemente en los casos asintomáticos donde la sensibilidad oscila entre el 62-95% y la especificidad se mantiene en valores similares cercanos al 100%. La rentabilidad diagnóstica también disminuye conforme nos alejamos del sistema venoso proximal. En segundo lugar, el examen mediante el modo Doppler venoso, o aún más novedoso el eco-doppler color, incluye la imagen en color según la dirección del flujo de la sangre, por lo que nos es de gran ayuda a la hora de diferenciar el sistema venoso del sistema arterial. En cuanto a las limitaciones de la técnica cabe destacar que su rentabilidad puede verse modificada por factores como la obesidad, el edema o mecanismos externos como las férulas. No se trata tampoco de una técnica rentable para diagnóstico de trombosis centrales tales como las ilíacas o la cava, escenarios en las que deberemos usar otra técnica de imagen para su diagnóstico definitivo.

Entre las técnicas usadas para el diagnóstico de TVP profundas o abdominales se encuentra la flebografía, que consiste en la visualización in vivo del trombo mediante la inyección de contraste. Durante mucho tiempo se ha considerado el *gold estándar*, pero ante la invasividad de la técnica y la necesidad de contraste

yodado (no exento a reacciones adversas) la flebografía ha quedado relegada a un segundo plano. La TAC con contraste o la FleboTC permite también mediante la inyección de contraste la visualización del sistema venoso deseado permitiendo el diagnóstico diferencial con otras patologías o incluso la etiología de una posible compresión extrínseca, por su accesibilidad sería la técnica de elección en pacientes con sospecha de TVP con afectación intra-abdominal (ilíacas, vena cava inferior, sistema esplácnico). La resonancia magnética (RMN) también es una alternativa útil en casos concretos (p. e. alergia a contrastes yodados) pero es una técnica con una disponibilidad baja (80).

Para el TEP las manifestaciones clínicas también serán la base de cara a establecer una sospecha diagnóstica. Hay pruebas complementarias que nos ayudarán a orientar el diagnóstico como la radiografía de tórax o el electrocardiograma, otras que nos confirmarán el diagnóstico como la AngioTAC o la Gammagrafía de ventilación perfusión y otras que nos darán información pronóstica como la ecocardiografía o los marcadores analíticos de daño miocárdico.

La radiografía de tórax suele ser la primera prueba complementaria que realizar ante un paciente que acude por disnea o dolor torácico ya que permite diagnosticar o descartar otras entidades que cursan de manera similar como las infecciones pulmonares, los procesos oncológicos o el neumotórax. Aunque no existen signos específicos de TEP, hay alguna alteración radiológica que podría ser sugestiva de orientar el diagnóstico como la conocida como joroba de Hampton, secundaria a una consolidación de base pleural triangular producida por un infarto pulmonar; el signo de Westermark, que es una hiperlucencia focal

debido a la obstrucción de la arteria pulmonar o vasoconstricción distal; y el signo de Fleischner secundario al aumento de tamaño de la arteria pulmonar causada por hipertensión pulmonar (81). El 76% de los pacientes con TEP suelen mostrar alguna alteración radiográfica, ya sea en forma de atelectasia, derrame pleural o consolidación.

El electrocardiograma no es sensible ni específico para el TEP, pero si sirve para descartar patologías confundentes como podría ser el infarto agudo de miocardio. En un 70-80% de los casos, el electrocardiograma se encuentra alterado, el signo electrocardiográfico más frecuente es la taquicardia sinusal, alteraciones inespecíficas de la onda T y el segmento ST. Otros signos objetivados son por ejemplo la desviación del eje eléctrico hacia la derecha; una onda T alta y picuda (p pulmonale) secundaria a la dilatación auricular derecha; un bloqueo completo o incompleto de rama del haz de His; el característico patrón Q3T3S1 (también conocido como de McGuinn-White) que aparece hasta el 25% de los casos; ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas secundaria a un posible cor pulmonale como signo de hipertensión pulmonar aguda y dilatación ventricular derecha; o el descenso del ST en derivaciones principalmente derechas como son el D2, D3 y aVF (82).

La AngioTAC de tórax también conocida como angiografía pulmonar por tomografía computarizada es la técnica de elección para el diagnóstico del TEP, ya que permite la visualización de los vasos pulmonares y la localización del trombo. Según el trabajo PIOPED-II la sensibilidad de la AngioTAC es del 83% y la especificidad del 96%. Las principales limitaciones de esta técnica es la exposición a la radiación y a la necesidad de administración de contraste intravenoso, en ocasiones es difícil distinguir trombosis aguda de la crónica y

conforme avanzamos en el árbol vascular pulmonar menor es la rentabilidad diagnóstica por la dificultad técnica de los propios radiólogos a la identificación de los defectos de repleción (83,84) . Por todo ello, en la actualidad es la mejor técnica en relación coste/efectividad en la estrategia diagnóstica ante un paciente con sospecha de TEP(8,85)

Durante mucho tiempo, la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar ha sido la prueba complementaria de elección en el diagnóstico de pacientes con sospecha de TEP. Hoy en día, ha sido reemplazada por la AngioTAC y suele reservarse para pacientes con alergia a contraste yodado o en casos de insuficiencia renal. Mediante la gammagrafía solamente un 27% de los pacientes que se someten a ella obtienen un resultado concluyente y la incidencia de TEP en pacientes con estudio concluyente varía entre el 16 y el 66% por lo que en muchas ocasiones es preciso de otras pruebas complementarias para llegar al diagnóstico de certeza (86). Esta prueba consta de dos fases, una primera de ventilación en la que se inhalan marcadores radioactivos y una segunda fase de perfusión en la que se inyectan, vía intravenosa, partículas de albúmina radioactiva. De esta forma, una cámara gamma obtiene imágenes de ambas fases, siendo capaz de detectar el déficit de perfusión ocasionado por el trombo a nivel de los vasos pulmonares. Cuando existe un área de ventilación (V) normal asociada a reducción de la perfusión (Q), por lo tanto, desajuste del índice V/Q, se considera altamente probable de TEP.

La arteriografía pulmonar, al igual que la flebografía, han sido relevadas desde hace años como pruebas complementarias diagnósticas del TEP por ser invasiva y por su tasa de complicaciones, añadido a una tasa de rentabilidad

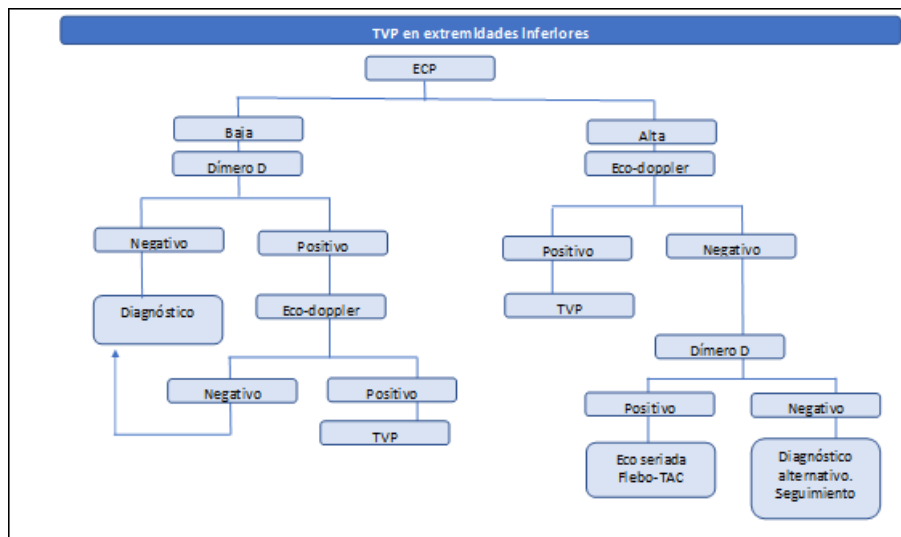
diagnostica menor que la AngioTAC de tórax (especialmente para ramas subsegmentarias).

La ecocardiografía transtorácica es, por último, una prueba muy útil, no tanto para el diagnóstico sino para establecer el pronóstico y evaluar la funcionalidad cardíaca *in situ* y ayudar al clínico en la toma de decisiones, ante pacientes con alta sospecha de TEP y con inestabilidad hemodinámica que no permite la realización de una AngioTAC urgente(87). La ecocardiografía transtorácica es muy útil en la valoración de la disfunción del ventrículo derecho en caso de que exista alta carga trombótica (88). La acinesia de la pared del ventrículo derecho con preservación apical, también conocida como el signo de McConell, es indicativo de sobrecarga ventricular derecha. Una relación de ventrículo derecho/ventrículo izquierdo mayor a 1 al final de la diástole sumada a una hipocinesia septal es diagnóstico de *cor pulmonare* agudo. La sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de TEP oscila entre el 56% y 90%, respectivamente (89).

1.1.6.3 ALGORITMOS DIAGNOSTICOS PARA LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Las guías de práctica clínica combinan estas escalas de predicción clínica con las pruebas complementarias del Dímero D y la Ecografía a la hora de realizar los algoritmos diagnósticos de TVP. Ante un paciente con probabilidad clínica pretest baja deberemos cribar el uso de la ecografía doppler mediante el análisis del Dímero D, en caso de que éste último sea negativo deberemos buscar un diagnóstico alternativo. Por lo contrario, en caso de tener unos valores de Dímero D positivos se deberá proceder a la realización de una ecografía para su confirmación diagnóstica definitiva. En el supuesto clínico, donde el paciente tenga una probabilidad clínica alta, el análisis del dímero D puede ser obviado,

por lo que se realizará directamente una prueba ecográfica confirmatoria de TVP (**Figura 2**) (77).



ECP: Escala de Predicción Clínica; TVP: Trombosis venosa Profunda.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de TVP

1.1.6.4 ALGORITMOS DIAGNOSTICOS PARA EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Las guías de práctica clínica de tratamiento y prevención de la trombosis de la American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan que la elección de una prueba diagnóstica debe estar guiada por una valoración clínica previa (75). A partir de estos modelos se han realizado diversos algoritmos diagnósticos y terapéuticos de cara a la toma de decisiones clínicas en los diversos escenarios que nos podemos encontrar ante la sospecha de TEP (**Figura 3 y 4**). En ellos, se incide en la importancia de la valoración clínica que analizará la gravedad clínica o inestabilidad hemodinámica del paciente (87).

Ante un paciente con sospecha de TEP sin inestabilidad hemodinámica, debemos usar las escalas de predicción clínica y establecer una probabilidad diagnóstica pretest. En caso de ésta sea alta, podremos obviar las pruebas analíticas y solicitar directamente la AngioTAC como prueba de imagen

confirmatoria. Solo en caso de que el paciente tenga una probabilidad baja o intermedia, el valor del Dímero D será crucial de cara a poder descartar o proseguir en el algoritmo diagnóstico (**Figura 3**).

Por otro lado, ante un escenario de una sospecha de TEP en un paciente con inestabilidad hemodinámica, en el que el tiempo juega un valor crucial, la ecocardiografía a pie de cama para la valoración de la funcionalidad del ventrículo derecho será crucial para la toma de decisiones. En caso de que nos encontremos ante un paciente con disfunción del ventrículo derecho deberemos confirmar, siempre y cuando su disponibilidad sea factible e inmediata, con una AngioTAC de cara a iniciar tratamiento lo antes posible (**Figura 4**).

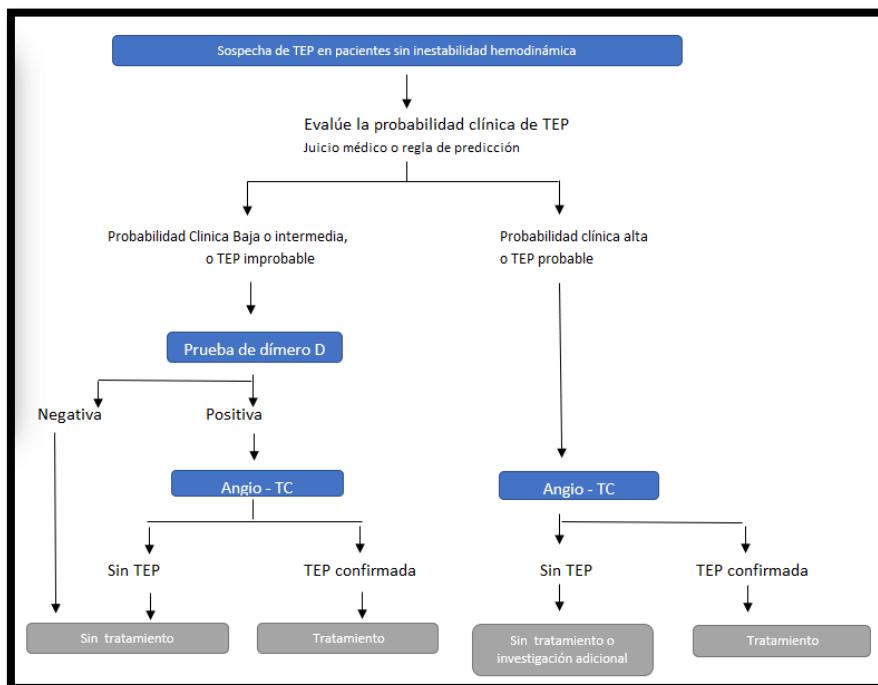


Figura 3: Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica. TEP: tromboembolia pulmonar(90)

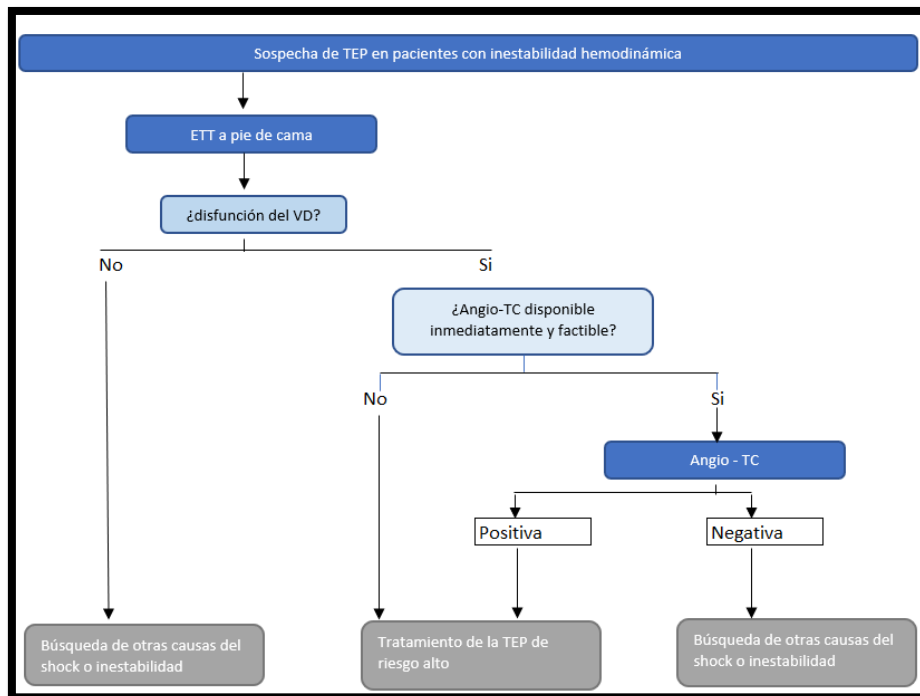


Figura 4: Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de riesgo alto que presentan inestabilidad hemodinámica. Angio-TC: angiotomografía computarizada; ETT: ecocardiografía transtorácica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.(90)

1.1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la ETV se basa en la anticoagulación del paciente, ya sea con alguna heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF), antagonistas de la vitamina K (AVK), fondaparinux o algún anticoagulante oral de acción directa (ACOD). A lo largo de la historia, tanto la duración como el tipo de tratamiento anticoagulante ha sido objeto de estudio y motivo de realización de ensayos clínicos (91).

Históricamente, todo se remonta a 1916 cuando J. Mc Lean extrajo de manera accidental sustancias anticoagulantes in vitro de hígado de perro. En 1918, Howell demuestra su potencial in vivo y se inicia la denominación de “heparina” por su origen hepático. No fue hasta la década de los 30 cuando Jorpes describió

químicamente el compuesto, designando a la heparina como la primera sustancia anticoagulante aislada y descrita. Años más tarde, Campbell descubrió los dicumarínicos, sustancias sintéticas que posteriormente se usarían como veneno para las numerosas plagas de roedores de la época. Posteriormente, en 1960 se publica el primer ensayo clínico demostrando como la terapia con anticoagulantes dicumaníricos (antagonistas de la vitamina K) disminuía la recurrencia y la mortalidad en pacientes con ETV (92–94).

Dentro de los antagonistas de la vitamina K (AVK) destacan dos principios activos: la warfarina y el acenocumarol. Estos fármacos son derivados cumarínicos que descenden la actividad de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y la proteína C y S (95). Para monitorizar la actividad terapéutica de estos fármacos es necesario realizar controles de la razón internacional normalizada (INR). El INR objetivo será de entre 2 y 3. El INR es muy vulnerable a diferentes estímulos y puede modificarse debido a enfermedades concomitantes, tratamientos o incluso algunos alimentos. Esta labilidad de rango terapéutico y la necesidad de controles periódicos son los principales inconvenientes de los AVK (96–98) . La HNF es un fármaco que se basa en la unión al cofactor de la antitrombina, produciendo la inhibición de diversos factores de la coagulación, incluyendo los factores IIa (trombina), Xa, IXa, Xla y XIIa. Su administración puede ser vía subcutánea o intravenosa, y en este último caso implica la administración en el ámbito hospitalario al tener una vida media corta, que es su principal ventaja en pacientes que deben someterse a un procedimiento invasivo. Su principal desventaja es la necesidad de monitorización y la dificultad de mantener rango óptimo, siendo necesario ajustar cada 4-6 horas, lo que conlleva a un aumento de los costes (95).

Las HBPM son una de las terapias más empleadas en la ETV. El mecanismo de acción de las HBPM se basa en la inhibición del factor Xa de la coagulación y la trombina, promoviendo así un estado anticoagulante. Como principales ventajas destacamos su gran biodisponibilidad sin necesidad de controles periódicos para determinar niveles (a excepción de insuficiencia renal, embarazo o pesos extremos) y su gran coste-efectividad, siendo posible su tratamiento ambulatorio. Si lo comparamos con la HNF, el empleo de HBPM se asocia a menor tasa de complicaciones, menor número de hemorragias y recurrencias y, dado que su administración es subcutánea, tiene un buen perfil de coste-efectividad al no tener que mantener al paciente ingresado para su administración (99–101) Actualmente en España están comercializados cinco tipos de HBPM, la bemiparina, la dalteparina, la enoxaparina, la nadroparina y la tinzaparina, y no existen ensayos clínicos que demuestren superioridad de una frente a la otra(102,103).

El fondaparinux es también un inhibidor sintético del factor Xa. Su eficacia es similar al de la HBPM tanto en el tratamiento del TEP como de la TVP y es uno de los tratamientos de elección en aquellos pacientes que presentan trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (104).

Debido a la necesidad creciente de anticoagulación por vía oral sin necesidad de monitorización periódica, surgieron los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Estos medicamentos pueden clasificarse según su mecanismo de acción en inhibidores directos del factor Xa (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) y en inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Sus principales ventajas son: 1) la posología oral, la cual evita inyección subcutánea diaria en comparación con la HBPM; 2) la ausencia de necesidad de hacer controles rutinarios para

ajuste de niveles; 3) y las escasas interacciones farmacológicas. Múltiples estudios han analizado tanto su seguridad como eficacia por lo que constituye una alternativa válida y segura (105,106) . Es por ello por lo que las principales guías europeas los recomiendan como fármacos de primera línea en el tratamiento de la ETV (87).

Un metaanálisis incluyó a casi 30.000 pacientes de los 6 ensayos clínicos aleatorizados pivotaes, que comparaban AVK frente a ACOD: los estudios RECOVER II(107) con dabigatrán, el estudio HOKUSAI-VTE(108) con edoxabán, EINSTEIN-PE(109) y EINSTEIN-DVT(110) con rivaroxaban o el estudio AMPLIFY(111) con apixabán fueron algunos de los ensayos incluidos. Este metaanálisis demostró que los ACOD (frente a los AVK) tienen un mayor perfil de seguridad, con menos hemorragias, evidenciando una disminución de tasa de hemorragias mayores del 39% y de hemorragia intracraneal del 63%, con el mismo perfil de eficacia y con similares tasas de recurrencia. Como inconveniente, los ACOD no se recomiendan en pacientes, embarazadas, durante la lactancia, síndrome antifosfolípido triple positivo pacientes con insuficiente renal grave con tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/m², en cuyo caso se debe plantear otro anticoagulante. Otra de las desventajas hasta hace relativamente poco tiempo, es que, a diferencia de los AVK, los ACOD no disponían de antídoto que revirtiese el efecto rápidamente; no obstante, ya han salido al mercado recientes fármacos como el idarucizumab para el dabigatran o el andenaxet para los inhibidores del factor Xa (apixabán o rivaroxaban) que funcionan como eficaces antídotos para pacientes con hemorragia o que precisen intervenciones con algún tipo de riesgo hemorrágico(112,113).

La duración del tratamiento anticoagulante sigue aun siendo objeto de discusión ya que la evidencia no es del todo concluyente y en el perfil de cada paciente se incide en el riesgo hemorrágico, que es el principal inconveniente de las terapias anticoagulantes a largo plazo. De forma general, en casos con ETV provocada por un factor de riesgo transitorio se recomienda mantener anticoagulación durante 3 meses. En el caso de la ETV sin factor de riesgo conocido (sin precipitante claro) las evidencias apuntan a un tratamiento a largo plazo, aunque se deben considerar diferentes factores a la hora de determinar la duración óptima, como por ejemplo el tipo de evento y la gravedad del mismo, la edad del paciente o las comorbilidades (114).

En los pacientes con TEP con inestabilidad hemodinámica, el tratamiento fibrinolítico es la terapia de elección, ya que en esta situación hay que restablecer de forma urgente la circulación pulmonar para evitar la claudicación del ventrículo derecho con el consiguiente fallecimiento del paciente(87). La base fisiopatológica es la lisis del trombo de forma rápida al convertir el plasminógeno en plasmina con el consiguiente restablecimiento de la circulación pulmonar. Los 3 principales principios activos son: la tenecteplasa, la alteplasa y la reteplasa. En la década de los 70, un ensayo clínico concluyó que el uso de la urokinasa resolvía mucho más prematuramente el TEP en comparación con la HNF(115). A raíz de entonces, múltiples estudios han ido validando este tipo de terapias trombolíticas objetivando su uso especialmente en pacientes de alto riesgo: fallo ventricular o hipotensión mantenida(116).

La utilidad y eficacia del tratamiento fibrinolítico en los pacientes con TEP de riesgo intermedio es algo más controvertido. En el estudio PEITHO, ensayo clínico que incluyó a más de 1.000 pacientes con TEP de riesgo intermedio-alto,

se comparó el uso de tecteplasa y heparina versus heparina y placebo. Los autores concluyeron que el grupo sometido a trombólisis disminuyó la mortalidad (2,6% vs 5,6% en el grupo placebo; $p = 0,015$; Razón de Proporciones (RP): 0,44; IC95%: 0,23-0,88) a expensas de una mayor incidencia de hemorragias mayores (6,3% vs 1,5%; $p = 0,001$)(117). Este riesgo hemorrágico aumentó especialmente en pacientes con edad avanzada y comorbilidades, por lo que las guías de práctica clínica nos indican que debemos seleccionar aquellos pacientes que se benefician de ser sometidos a fibrinólisis, cuando presenten un deterioro clínico tras haber iniciado anticoagulación convencional (91). Para ello se han desarrollado escalas pronósticas que pueden ayudar a los clínicos a identificar qué pacientes tienen un riesgo bajo de hemorragia tras administrar terapia trombolítica, y cómo se podrían beneficiar de dicho tratamiento. Una de las escalas más conocidas, actual y validada, es la escala BACS, acrónimo de los aspectos que debemos tener en cuenta para valorar el riesgo hemorrágico: *Bleeding* (antecedentes de hemorragia mayor), *Age* (edad mayor a 75 años), *Cancer* (proceso oncológico activo) y *Syncope* (síncope) (118).

En aquellos pacientes con alto riesgo hemorrágico o cuando la trombólisis no ha sido efectiva y el paciente mantenga o presente de nuevo inestabilidad hemodinámica, las terapias dirigidas por catéter (p. e. trombectomía percutánea +/- fibrinólisis local) son una alternativa a tener en cuenta (91). Por último, la trombectomía quirúrgica es el último escalón terapéutico por su alta comorbilidad, quedando reservada para casos muy seleccionados de TEP de alto riesgo o riesgo intermedio alto en el que intervenciones previas no han sido efectivas.

1.1.7.1 FILTRO DE VENA CAVA

Los primeros intentos no farmacológico de reducir el riesgo de TEP en pacientes con TVP de miembros inferiores fueron las ligaduras de la vena safena, la vena femoral o incluso la vena cava. Más tarde, alrededor de la década de los 60, Adams y De Weese presentaron el clip quirúrgico con el objetivo de reducir la tasa de TEP en pacientes con ETV(119).

Un filtro de vena cava inferior (FVC) es un pequeño dispositivo colocado en esta vena que impide que el trombo formado a nivel del sistema venoso de los miembros inferiores migre hacia la circulación pulmonar, ocasionando un TEP. Los primeros filtros de vena cava inferior datan aproximadamente de la misma fecha, segunda mitad del siglo XX, y desde entonces hasta ahora el número de filtros implantados ha aumentado de manera exponencial. Durante este tiempo, se han producido grandes avances tecnológicos, especialmente en 2003 cuando se creó el primer FVC retirable; pocos años más tarde, más de la mitad de los FVC implantados eran retirados. El FVC no constituye por ende un tratamiento de ETV, es simplemente una medida terapéutica que pretende evitar la embolización y migración de trombos hacia la circulación pulmonar (120,121).

La mayoría de las guías de práctica clínica comparten las principales indicaciones para la colocación de un FVC; coinciden en su utilización principales cuando un paciente con ETV tenga un alto riesgo de hemorragia tras iniciar la anticoagulación o tenga alguna otra contraindicación para la misma(87,122) Algunas otras sociedades incluyen otras recomendaciones, como por ejemplo la American Heart Associationo (AHA) y la American Society of Cardiology (ASC), que añaden la indicación de colocar un FVC cuando exista una progresión o aparición de nuevos episodios de ETV en pacientes correctamente

anticoagulados por episodios previos. Otras recomendaciones o sugerencias de colocación de FVC incluyen a pacientes embarazadas con ETV y alto riesgo de hemorragia durante el parto o a pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que debían ser sometidos a tromboendartectomía pulmonar(123,124).

Hay que tener en cuenta que un FVC no es un procedimiento terapéutico, sino profiláctico en pacientes que no pueden recibir tratamiento anticoagulante. Así, el paciente debe reiniciar el tratamiento anticoagulante cuando sea posible y retirar el FVC, siempre que se pueda y ya no sea necesario.

Durante los últimos años, tal y como se ha comentado anteriormente, el número de filtros implantados ha aumentado de forma exponencial, sobre todo en países donde han arraigado las indicaciones profilácticas, como en Estados Unidos. La tasa de inserción de filtros en pacientes con ETV varía desde un 2% en el registro RIETE (registro multicéntrico internacional de la ETV) a un 15% en otras series o países(125–127).

Durante los últimos tiempos, varios trabajos han intentado dar respuesta y analizar tanto la seguridad como la eficacia de los FVC. Uno de los trabajos más importantes fue realizado por Alfonso Muriel et al. que estudió la eficacia de los FVC en pacientes con un episodio reciente de ETV y elevado riesgo de hemorragia lo que contraindicaba el tratamiento anticoagulante. Se compararon pacientes a los que se les implantó un FVC con pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante (sin FVC). La colocación de un FVC se asoció a una reducción de la mortalidad inmediata por TEP con una tendencia no significativa a la disminución de la mortalidad por cualquier causa. Observaron, también, un incremento del número de ETV recurrentes en aquellos pacientes portadores de

un FVC (6,1% vs. 0,6%; $p < 0,001$) sin diferencias significativas en los episodios de hemorragia mayor (128).

El estudio PREPIC, estudio aleatorizado prospectivo sobre pacientes con TVP y TEP de alto riesgo, concluyó que el uso de un FVC asociado a tratamiento anticoagulante conllevaba una disminución de los episodios de TEP a corto plazo, cuya tendencia se mantiene también a largo plazo. Curiosamente, el estudio PREPIC 2 evaluó el efecto de los FVC retirables en pacientes con TEP y TVP y elevado riesgo de recurrencia, sin encontrar diferencias significativas entre aquellos a los que se les había colocado un FVC y a los que no, con respecto a complicaciones a largo plazo (TEP, TEP fatal ni ningún otro evento) por lo que los mismos autores concluyeron que los resultados no apoyaban el uso de un FVC en pacientes que podían recibir tratamiento anticoagulante (129,130).

En cuanto a los pacientes neoplásicos parece que el uso de filtros de vena cava tampoco va asociado a una disminución del número de eventos y que, incluso, la necesidad de implantar un FVC es un indicador de severidad de la enfermedad y un marcador de peor pronóstico. Rojas-Hernández et al., realizó una revisión sistemática de la literatura en la que intentaron evaluar el papel del FVC en el manejo del paciente neoplásico. No observaron beneficio en el uso de un FVC cuando éste se asociaba a tratamiento anticoagulante y, de hecho, el FVC parecía incrementar el riesgo de TVP recurrente, por lo que los autores concluyeron que el estudio no había mostrado ningún beneficio claro en el uso de un FVC en la prevención de ETV recurrente en pacientes con cáncer (131).

En resumen, son pocos los estudios prospectivos publicados sobre eficacia y seguridad de los FVC y parece que la calidad de los datos presenta serias

limitaciones. Esta limitada información en la literatura justifica la realización de trabajos para analizar la seguridad y eficacia de los FVC. En el primer artículo publicado en esta tesis por compendio de publicaciones, se analizará tanto la eficacia como la seguridad de una serie larga de pacientes con FVC y se comparará con la serie histórica de Alfonso Muriel(128) para poder esclarecer algunas dudas sobre esta alternativa terapéutica.

1.1.8 ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ASOCIADA AL CANCER

La relación entre ETV y cáncer fue descrita por primera vez por Armand Trosseau en 1865 (132), describiendo como los pacientes con cáncer presentaban un estado de hipercoagulabilidad que favorecía el desarrollo de ETV.

Además, la ETV asociada al cáncer constituye la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos, justo por detrás de la progresión neoplásica. Se estima que la probabilidad de desarrollar ETV en pacientes oncológicos es de 3 a 7 veces en comparación a pacientes no oncológicos (133–135). Asimismo, pacientes con ETV sin factor de riesgo conocido (sin precipitante claro) puede ser la primera manifestación de una neoplasia oculta, tal y como mostró una revisión sistemática realizada en 2017, en la que durante el primer año de seguimiento tras ETV hasta un 5% de los pacientes fueron diagnosticados de cáncer (136).

Por todo ello, la asociación entre trombosis y cáncer constituye por si sola una entidad lo suficientemente importante como para ser debate y motivo de investigación en diversos campos como el tratamiento anticoagulante o el diagnóstico precoz.

1.1.8.1 EPIDEMIOLOGIA DE TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

La incidencia real de la trombosis asociada al cáncer se estima que está entre el 5 y el 10% de los pacientes oncológicos. Dado que los pacientes oncológicos, gracias al avance en las nuevas terapias, aumentan progresivamente su supervivencia y gracias al mayor uso de técnicas de imagen más avanzadas durante su seguimiento la incidencia de ETV se ha visto incrementada en los últimos años. A pesar de ello, la heterogeneidad de los pacientes con cáncer, tanto por la localización de la neoplasia, como por su histología y el tratamiento que reciben, hace realmente difícil cuantificar con exactitud la incidencia de ETV ya que son muchos los factores que influyen en el riesgo protrombótico (137).

Hay muchas circunstancias que influyen en el desarrollo de ETV en pacientes oncológicos: la localización de la neoplasia, la histología, el estadio o grado de extensión, la administración de tratamiento oncológico y las diferencias entre unos y otros, el empleo de catéteres endovasculares o intervenciones quirúrgicas. Identificar cuáles de ellos tienen mayor peso podrían ayudar a los clínicos a la hora de individualizar las decisiones terapéuticas ante una trombosis asociada al cáncer (138).

1.1.8.2 TRATAMIENTO DE TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER Y DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

Los pacientes con ETV asociada al cáncer constituyen un auténtico desafío para los clínicos a la hora de tomar decisiones terapéuticas respecto al tratamiento anticoagulante a realizar, ya que este tipo de pacientes no solo tiene más riesgo de desarrollar un primer evento trombótico, sino que tiene más riesgo de

presentar ETV recurrente y más hemorragias que los pacientes con ETV sin cáncer.

Dentro de los campos más controvertidos en la ETV asociada a cáncer destacan: el riesgo hemorrágico, la duración de tratamiento, la eficacia (en termino de recurrencia) o la seguridad (en términos de hemorragias) del tratamiento anticoagulante. Por ejemplo, un aspecto sin resolver es qué principio activo sería el más eficaz y seguro para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer, especialmente tras el auge de los ACOD.

Muchos estudios han tratado de analizar la eficacia y la seguridad de los ACOD y su uso en pacientes con cáncer activo. Dentro de los ensayos clínicos pivotaes que han comparado, en pacientes con trombosis asociada al cáncer, HBPM frente a ACOD tenemos el ensayo clínico HOKUSAI-VTE cancer, un ensayo clínico que incluyó a 1046 pacientes y concluyó resultados prometedores con menor tasa de recurrencias en el subgrupo tratado con edoxabán en comparación con dalteparina, a expensas de mayor tasa de hemorragias mayores(108). En HOKUSAI-VTE los pacientes tratados con dalteparina tuvieron una tasa de recurrencia del 11,3% y una tasa de sangrado del 4%, por el contrario, los pacientes tratados con edoxaban tuvieron una tasa de recurrencias del 7,9% y una tasa de hemorragia del 6,9%. El ensayo clínico SELECT-D, incluyó a 206 pacientes con trombosis asociada al cáncer y comparó el tratamiento con rivaroxabán versus dalteparina para prevenir recurrencias de ETV en paciente oncológico, mostrando el brazo del tratamiento con rivaroxabán una menor tasa de recurrencia (4%) de ETV a los 6 meses en comparación con dalteparina (11%) (139). El estudio CARAVAGGIO publicado en 2020, un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico, incluyó a 576 pacientes y demostró la no

inferioridad del apixabán en comparación con dalteparina en prevención de recurrencias de ETV en paciente oncológico en los primeros 6 meses, sin evidenciar un incremento de hemorragias. Este ensayo clínico objetivó en los pacientes tratados con dalteparina una tasa de hemorragia mayor del 4% y de recurrencias del 7,9%, y en los pacientes a los que se les administró apixaban una tasa de recurrencia del 5,6% y una tasa de hemorragia mayor del 3,8% (140). El estudio ADAM-VTE cuyo objetivo primario fue analizar la tasa de hemorragia mayor, no evidenció diferencias estadísticamente significativas al comparar apixaban versus dalteparina obteniendo una tasa de hemorragia mayor del 0% en el brazo apixaban y del 1,2% en el brazo dalteparina (141). Un ensayo clínico reciente, CASTA-DIVA, no consiguió el reclutamiento suficiente para conseguir conclusiones contundentes en el objetivo primario, pero objetivó tasas de seguridad y eficacia similares al comparar dalteparina con rivaroxabán (142). En conclusión, y tal y como se objetiva en un reciente metaanálisis (143), los ACOD son una opción terapéutica en el paciente con trombosis asociada al cáncer, con tasas de eficacia y seguridad similares a las HBPM.

Otro de los desafíos del paciente con ETV y cáncer lo presentan los pacientes con metástasis cerebrales ya que hay muchas dudas sobre cuándo iniciar tratamiento, y con qué posología, dado el riesgo de hemorragia intracraneal en este contexto clínico, hasta tal punto que estos pacientes no se incluyen en la mayoría de los ensayos clínicos. Se desconoce la incidencia exacta de pacientes con metástasis cerebrales, pero se estima que hasta una cuarta parte de los pacientes con cáncer desarrollan este tipo de metástasis. La incidencia de tumores con metástasis cerebrales ha aumentado y puede deberse, entre otros factores, al aumento del rendimiento diagnóstico de los estudios de imagen y a

la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. Se estima que hasta un 20% de los pacientes con metástasis cerebrales presentan ETV (143). El manejo de la ETV en estos pacientes se complica por múltiples factores, entre ellos las interacciones farmacológicas y especialmente la posibilidad de presentar hemorragia intracraneal (HIC), que tiene una mortalidad de hasta el 45% en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante (144,145) Tal y como se ha comentado, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se han propuesto como el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con ETV, aunque la evidencia no es tan sólida en algunas situaciones clínicas, como es el caso de las metástasis cerebrales (146). Además del hecho que en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con cáncer y ETV se excluyeron a los pacientes con tumores intracraneales (primarios o secundarios), en los ensayos en los que no estaba contraindicada su inclusión, el número de pacientes fue muy pequeño (< 3%) (142,147,148). Otro aspecto que debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar la relación riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante es la tasa de letalidad (la proporción de pacientes que mueren debido a una determinada situación) de hemorragia y de recurrencia de la ETV (149). En el segundo artículo de esta tesis, nos centramos en proporcionar las mejores pruebas y recomendaciones actuales para el tratamiento anticoagulante de los pacientes con TVP y metástasis cerebrales.

En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante también existe controversia ya que los pacientes oncológicos suelen mantener mayor riesgo trombótico y, a la vez, hemorrágico respecto a la población normal. Guías de práctica clínica como la ACCP (*American College of Chest Physicians*) recomienda anticoagulación indefinida (grado 1B) y revisar periódicamente la

anticoagulación, y suspender en caso de curación del proceso oncológico (150). Otras guías de práctica clínica, como las de la ASCO (*Asociación Americana de Oncología Clínica*), recomiendan anticoagulación durante un mínimo de 6 meses dejando a decisión del clínico valorar el riesgo-beneficio de mantener la terapia anticoagulante(151–153).

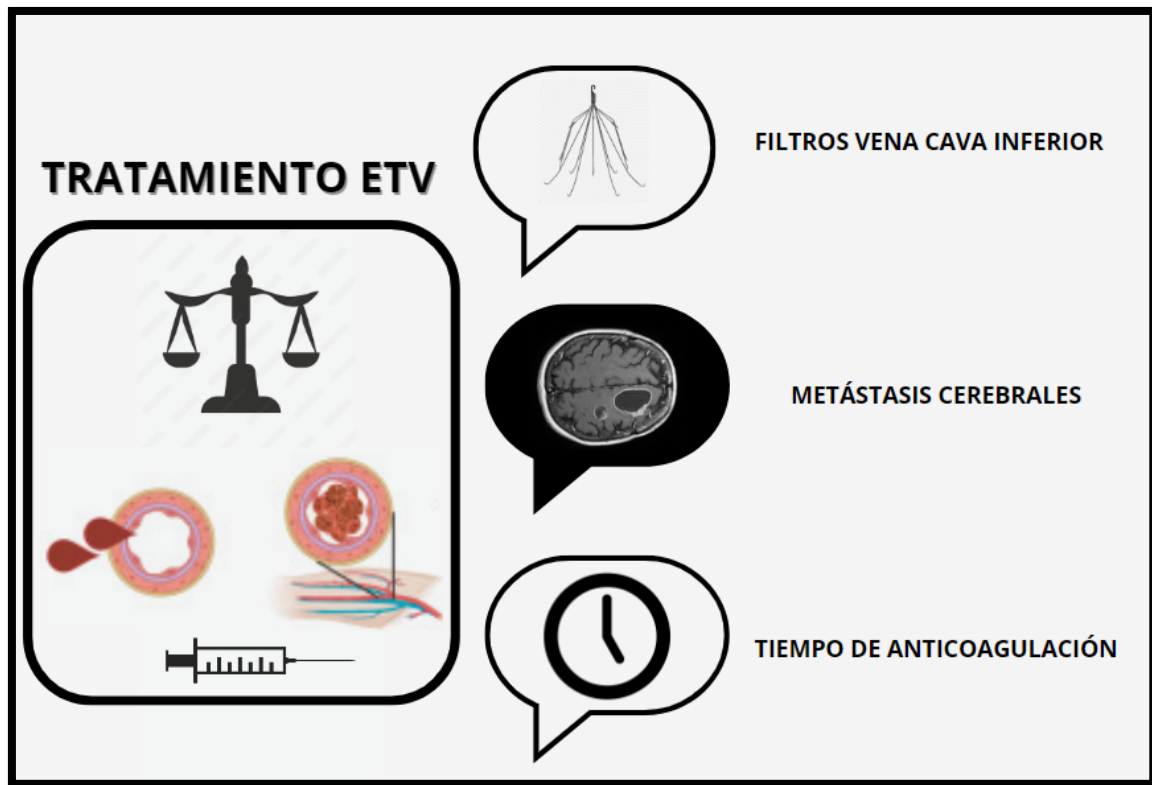
Sin embargo, no hay evidencia de la duración óptima de tratamiento anticoagulante en los pacientes con trombosis asociada al cáncer. Los expertos sugieren, con un bajo nivel de evidencia, continuar mientras el cáncer está activo, o el paciente esté recibiendo tratamiento oncológico. Por otro lado, debido a la falta de evidencia, las guías sugieren individualizar el tratamiento, evaluando el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante y teniendo en cuenta las preferencias del paciente. Varios estudios han analizado la seguridad y eficacia de los tratamientos anticoagulantes más allá de los 6 meses. El TiCAT (*Tinzaparina in Cancer-Associated Thrombosis*) y estudio DALTECAN (*Evaluation of Dalteparin for Long-term [One Year] Treatment of Blood Clots in Subjects With Cancer*) fueron estudios prospectivos, de un solo brazo, multicéntricos y abiertos que analizaron, en pacientes con cáncer, la seguridad del tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses con tinzaparina y dalteparina, respectivamente (154,155). De forma similar el análisis post-hoc del ensayo Hokusai Cancer VTE (abierto, multicéntrico e internacional) examinó la seguridad y eficacia del tratamiento con edoxabán y dalteparina más allá de los 6 meses, encontrando una tasa baja de hemorragia y una baja tasa de ETV recurrente durante los 12 meses seguimiento (148). Asimismo, el análisis post hoc de SELECT-D (estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto que probó rivaroxabán versus placebo en pacientes con trombosis asociada al cáncer) no

tuvo poder suficiente para detectar una reducción estadísticamente significativa en ETV recurrente con anticoagulación prolongada (148). Por lo tanto, la evidencia generada en los últimos años sobre el tratamiento anticoagulante entre 6 y 12 meses después de ETV ha demostrado que la tasa de ETV recurrente y de hemorragia no es continua en el tiempo. Por esa razón, nos propusimos realizar un análisis sobre la seguridad del tratamiento con HBPM más allá de 12 meses en pacientes con trombosis asociada al cáncer; el tercer artículo de esta tesis doctoral es el que aportará los resultados obtenidos de este estudio.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GLOBAL

En el manejo del paciente con ETV hay muchos escenarios que aún no tienen una respuesta basada en evidencias científicas de calidad. El objetivo global de esta Tesis basada en publicaciones es mejorar la evidencia disponible para poder ayudar a los facultativos en la toma de decisiones, en concreto en escenarios clínicos donde el balance riesgo trombótico/hemorrágico es de difícil valoración. Un paradigma de esos escenarios clínicos es el manejo de los pacientes con ETV y metástasis cerebrales, en los cuales la colocación de un filtro de vena cava en situaciones de hemorragia activa, o incluso la consideración de su colocación ante el riesgo potencial hemorrágico elevado, puede ser la mejor opción. Por otro lado, la prolongación de la anticoagulación por el riesgo trombótico del paciente con cáncer activo es una recomendación en la que coinciden muchas guías de práctica clínica, pero los pacientes con metástasis cerebral no son incluidos en los trabajos que sustentan las evidencias de dichas guías. Esta tesis compila evidencias que pueden contribuir a mejorar el manejo terapéutico de estos pacientes, entre otros, con balances de riesgo trombótico/hemorrágico complejo **Figura 5**



ETV: Enfermedad tromboembólica Venosa

Figura 5: Resumen visual del objetivo global de la Tesis por compendio de publicaciones: controversias en el manejo anticoagulante del paciente complejo

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Los objetivos principales de cada uno de los artículos de la tesis son:

- 1) En primer lugar, el objetivo principal del artículo **“Análisis de las indicaciones y complicaciones de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa a los que se ha colocado filtro de vena cava inferior”** es realizar un análisis de las complicaciones, tanto a corto como a largo plazo, de los pacientes con uso de FVC, y comparar dichos resultados con una serie histórica publicada anteriormente(128).

Las complicaciones analizadas fueron: hemorragia mayor, recurrencia de ETV y mortalidad durante los primeros 30 días.

- 2) En segundo lugar, el objetivo principal del artículo **“Enfermedad tromboembólica venosa profunda y metástasis cerebrales”** es plasmar la evidencia disponible sobre el manejo anticoagulante de pacientes con TVP y metástasis cerebrales mediante la realización una revisión sistemática.

- 3) Por último, el objetivo del artículo **“Tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular más allá de los 12 meses en paciente con trombosis asociada al cáncer”** es estudiar la seguridad de la HBPM a largo plazo, analizando la tasa de hemorragias clínicamente relevantes (HCR) durante el tratamiento anticoagulante con HBPM comparando aquellos paciente que recibieron tratamiento anticoagulante durante un año (periodo 1-12 meses) frente a aquellos pacientes que recibieron HBPM más de un año (periodo 12-24 meses)

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) En el artículo publicado **“Análisis de las indicaciones y complicaciones de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa a los que se ha colocado filtro de vena cava inferior”** no se analizó ninguna variable como objetivo secundario del estudio.

- 2) Uno de los objetivos secundarios del artículo **“Enfermedad tromboembólica venosa profunda y metástasis cerebrales”** fue el cálculo de las tasas de letalidad tanto de hemorragia intracraneal como de ETV de los pacientes extraídos de una revisión sistemática de pacientes con TVP y metástasis cerebrales. Otro objetivo del estudio fue desarrollar, con la evidencia disponible, una propuesta terapéutica en base a estos resultados. La aproximación al tema revisado se realizó tomando como ejemplo un caso clínico.
- 3) Por último, dentro de los objetivos secundarios del artículo **“Tratamiento con Heparina de Bajo Peso Molecular más allá de los 12 meses en paciente con trombosis asociada al cáncer”** se incluyeron:
- a. Tasa de hemorragia mayor durante el tratamiento anticoagulante comparando ambos periodos de seguimiento (1-12 meses y 12-24 meses).
 - b. Tiempo hasta HCR y tiempo hasta hemorragia mayor.
 - c. Resultados de eficacia: tasa de ETV sintomática, recurrente y comprobada, comparando ambos períodos (1-12 meses y 12-24 meses) y tiempo hasta ETV recurrente.
 - d. Análisis de riesgo competitivo para las variables: Presencia o ausencia de tratamiento oncológico, sexo (masculino o femenino), edad (≤ 65 vs. > 65 años), presencia o ausencia de metástasis, ETV incidental o aguda sintomática, localización de ETV (ausencia o presenta de TEP) y ECOG performance status (0 o > 0)

3 RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

3.1 ANÁLISIS DE LAS INDICACIONES Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA A LOS QUE SE HA COLOCADO FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR

Realizamos un estudio retrospectivo, de un solo centro, con pacientes consecutivos con TEP aguda sintomática en los que se colocó un FVC en el periodo comprendido desde enero de 2015 hasta agosto de 2019. Analizamos la proporción de complicaciones (hemorragia mayor, recurrencia y muerte) a 30 días, y realizamos una comparación de nuestros resultados con los publicados previamente por Muriel et al(128) mediante la *Z-score* de comparación de proporciones.

Durante el periodo de estudio se colocaron 65 FVC, con un predominio de varones (63,5%) y una mediana de edad de 62 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron el cáncer (44,6%), el tabaquismo (32,3%) y la dislipemia (27,7%). Los motivos para la colocación del FVC fueron: intervención quirúrgica (53,8%), hemorragia reciente (38%) y alto riesgo de hemorragia (18,5%). La mediana desde la ETV hasta la colocación del FVC fue de 14 días. En aproximadamente dos tercios de los pacientes se pudo retirar el FVC sin incidencias. A 30 días, hubo 1 recurrencia (1,5%), 3 hemorragias graves (4,6%) y 5 muertes (7,7%). La mediana de seguimiento fue de 8,77 meses. Durante todo

el seguimiento hubo 2 ETV recurrentes (3,1%), 5 hemorragias graves (7,7%) y 15 muertes (23,1%) tal y como mostramos en la **Tabla 5**.

VARIABLE	n=65
DATOS DEMOGRAFICOS	
Sexo varón, n (%)	41 (63,5%)
Edad (años), p50 (p25-p75)	62 (49,5-74,5)
ANTECEDENTES	
Alergia medicamentosa conocida, n (%)	9 (13,5%)
Hipertensión, n (%)	30 (46%)
Dislipemia, n (%)	18 (27,7%)
Tratamiento con estatinas previo, n (%)	12 (18,5%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (4,6%)
Enfermedad respiratoria previa, n (%)	1 (1,5%)
Fumadores, n (%)	21 (32,3%)
Enfermedades cardíacas, n (%)	4 (6,2%)
Diabetes Mellitus, n (%)	9 (13,8%)
Ictus, n (%)	3 (4,6%)
Tratamiento con AINES previo, n (%)	4 (6,2%)
Tratamiento antiplaquetario previo, n (%)	5 (7,7%)
CARACTERISTICAS ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICO VENOSA	
<u>Localización enfermedad tromboembólica venosa</u>	
Trombosis venosa profunda aislada	34 (53,1%)
Tromboembolia de pulmón aislada	21 (32,8%)
Trombosis venosa profunda con tromboembolia de pulmón	9 (14,1%)
<u>Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa</u>	
Cirugía previa, n (%)	12 (18,5%)
Embarazo o puerperio, n (%)	2 (3,1%)
Inmovilización, n (%)	22 (33,8%)
Neoplasia, n (%)	29 (44,6%)
Traumatismo previo, n (%)	3 (4,6%)
Varices, n (%)	1 (1,5%)
Sin factor de riesgo o idiopático, n (%)	11 (16,9%)
Neoplasia activa, n (%)	32 (49,2%)
Histología: Adenocarcinoma, n (%)	12 (37,5%)
<u>Localización neoplasia</u>	
Renal, n (%)	6 (18,8%)
Hematológico, n (%)	3 (9,4%)
Ovario, n (%)	3 (9,4%)
Pulmón, n (%)	3 (9,4%)
Cerebral, n (%)	2 (6,3%)
Colon-Recto, n (%)	2 (6,3%)
Ovario, n (%)	2 (6,3%)
Esófago, n (%)	1 (3,1%)
Otros, n (%)	10 (18,8%)
<u>Situación neoplasia</u>	
Metástasis, n (%)	20 (62,5%)
<u>ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status</u>	
0, n (%)	22 (71%)
1, n (%)	5 (16,1%)
2, n (%)	4 (12,9%)
<u>Situación del cáncer</u>	
Progresión, n (%)	14 (43,8%)

Estabilidad, n (%)	11 (34,4%)
Curado, n (%)	1 (3,1%)
Remisión completa, n (%)	1 (3,1%)
SINTOMAS AL DIAGNOSTICO	
Disnea, n (%)	13 (20%)
Sincope, n (%)	9 (13,8%)
Dolor torácico, n (%)	5 (7,7%)
SatO2%, p50 (p25-p75)	97,5 (92,75-99,25)
Frecuencia Cardíaca lpm, p50 (p25-p75)	90 (74,5-106)
Tensión Arterial Sistólica, p50 (p25-p75)	122 (104-141,5)
ANALITICA A LA COLOCACION DE FILTRO VENA CAVA	
Hemoglobina (g/l), p50 (p25-p75)	110 (95,5-128,5)
Creatinina (mg/dl), p50 (p25-p75)	0,83 (0,65-1,09)
Plaquetas (x10e9), p50 (p25-p75)	260 (170,5-360,5)
MOTIVOS DE COLOCACION DE FILTRO DE VENA CAVA	
Hemorragia reciente, n (%)	25 (38%)
Alto riesgo de Hemorragia, n (%)	12 (18,5%)
Intervención quirúrgica, n (%)	35 (53,8%)
Días desde diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa hasta colocación de Filtro Vena Cava, días p50 (p25-p75)	14 (3-29,5)
Retirada del Filtro, n (%)	41 (63,1%)
Días hasta retirada del filtro, p50 (p25-p75)	25 (16,5-40,5)
Meses desde ultimo seguimiento, meses p50 (p25-p75)	8,77 (3,53-17,97)
COMPLICACIONES	
Recurrencias, n (%)	2 (3,1%)
Localización de la recurrencia	
Mesentérica, n (%)	1 (1,5%)
Miembros inferiores, n (%)	1 (1,5%)
Hemorragias, n (%)	6 (9,2%)
Hemorragia grave, n (%)	5 (7,7%)
Días desde colocación del Filtro Vena Cava hasta hemorragia, p50 (p25-p75)	40,5 (10,25-130,75)
Éxitus, n (%)	15 (23,1%)

Tabla 5: Datos sociodemográficos, características clínicas y analíticas y complicaciones de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa a los que se les colocó filtro de vena cava inferior.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las complicaciones a 30 días en nuestra serie, comparado con el trabajo publicado por Muriel et al(128) tal y como se muestra en la **Tabla 6**

Complicaciones a 30 días	Cohorte de estudio n = 65	Cohorte histórica (Muriel et al.(128)) n = 344	Valor de p
Hemorragia grave, n (%)	3 (4,6%; IC 95%: 1-12,9%)	13 (3,8%; IC 95%: 2-6,4%)	NS
Recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa, n (%)	1 (1,5%; IC 95%: 0,03-8,3%)	21 (6,1%; IC 95%: 3,8-9,2%)	NS
Muerte, n (%)	5 (7,7%; IC 95%: 2,5-17%)	23 (6,7%; IC 95%: 4,3-9,9%)	NS
IC 95% calculado mediante prueba exacta de Fisher-Clopper-Pearson). NS: No Significativo			

Tabla 6: Comparación de las complicaciones a 30 días en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa a los que se les colocó filtro de vena cava inferior.

3.2 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA PROFUNDA Y METÁSTASIS CEREBRALES

En cuanto al resumen global de resultados del segundo artículo, debemos diferenciar 1) la revisión sistemática del tratamiento anticoagulante de pacientes con TVP y metástasis cerebrales, y 2) cálculo de tasa de letalidad tanto de ETV recurrente como de hemorragia mayor, extraído de las cohortes de la propia revisión sistemática.

3.2.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA: EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON TVP Y METÁSTASIS CEREBRALES

El manejo del tratamiento anticoagulante de la ETV en pacientes con cáncer es complejo por múltiples factores, y se vuelve especialmente difícil en pacientes con metástasis cerebrales, ya que debe haber un balance riesgo-beneficio para

evitar complicaciones graves como la hemorragia intracraneal (HIC). A pesar de la anticoagulación óptima, la tasa de complicaciones como ETV recurrente o hemorragia severa sigue siendo alto, con un riesgo anual en pacientes tratados con warfarina del 21% y del 12%, respectivamente, y aproximadamente 8 y 5%, respectivamente, en pacientes que reciben HBPM. En comparación con pacientes sin cáncer, estos riesgos aumentan de 3 a 7 veces para ETV recurrente y hasta 2 veces por complicaciones hemorrágicas en pacientes con cáncer y ETV(150,156–158).

Realizamos una revisión sistemática para sintetizar la evidencia clínica para la decisión de administrar tratamiento anticoagulante en pacientes con TVP y metástasis cerebrales. Realizamos una búsqueda en Pubmed de artículos originales, revisiones y pautas utilizando los siguientes términos MESH: *“Venous Thrombosis”[MeSH] OR thrombos*[tiab] OR thrombot*[tiab] OR thromboemboli*[tiab] OR “deep vein thrombosis”[All Fields] OR venous thromboembolic event*[All Fields]*. No hubo restricciones relacionadas con el idioma o el año de publicación. Las referencias de cada artículo incluido en esta revisión fueron examinadas para finalmente identificar otros estudios de interés.

Los criterios de inclusión fueron estudios de pacientes adultos con TVP y metástasis cerebral que recibieron tratamiento anticoagulante. Los criterios de exclusión fueron estudios con características similares que evaluaron el papel de la profilaxis de ETV. Hasta el 9 de marzo de 2020 identificamos 2.492 títulos. Los títulos fueron revisados por dos revisores independientes (SLR y MBH) y, en casos dudosos el estudio, fueron evaluado por un tercer investigador (LJP), siendo seleccionados un total de 86 estudios. Después de la revisión de los 86 resúmenes, se identificaron 34 posibles artículos válidos. Finalmente, tras la

lectura de los 34 estudios, se seleccionaron 6 (**Figura 6**). Las 6 publicaciones seleccionadas se muestran en la **Tabla 7**.

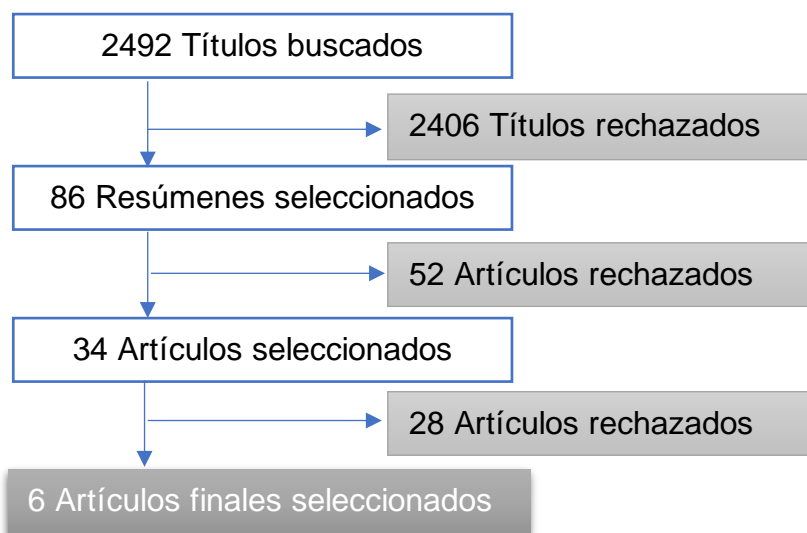


Figura 6: Diagrama de flujo.

AUTOR (AÑO)	DISEÑO Y OBJETIVO PRINCIPAL	MUESTRA	MC (n)	TVP (n)	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES
Olin (1987)(159)	Retrospectivo. Pacientes con tumores cerebrales y ETV. Compara complicaciones y mortalidad de pacientes con FVC con pacientes anticoagulados	50	15 Grupo 1 = 9 Grupo 2 = 6	42 Grupo 1 = 20 Grupo 2 = 22	Grupo 1: HBPM Grupo 2: FVC	Grupo 1: HIC= 1; hemorragia gastrointestinal = 2 Muerte= 0. Grupo 2: HIC= 0; Muerte= 0.

Levin (1993)(160)	Retrospectivo. Eficacia y complicaciones de tratamiento (FVC o tratamiento anticoagulante)	49	-	-	FVC =42 Anticoagulante = 15	ETV recurrente = 12% (n=5) Complicaciones con FVC = 57% (n=24) HIC = 0
Schiff (1994)(161)	Retrospectivo. Evalúa la eficacia y complicaciones de FVC y tratamiento anticoagulante en paciente con MC	51	51	41 (TEP + TVP = 14; TVP= 27)	FVC: 8 (6 TVP aislada + 2 TEP+TVP) Anticoagulante=33 (TVP aislada 22; TEP + TVP= 11) Sin tratamiento= 2	FVC 4 (40%) Anticoagulante: -n=3 (7%) HIC sintomática -n=3 (7%) HIC asintomática -hemorragia sistémico 8 (19%) Sin tratamiento n=2 (100%) murieron por TEP
Alvarado (2012)(162)	Retrospectivo. Determina el riesgo relativo y los beneficios de la anticoagulación sistémica en pacientes con MC y melanoma	74	74	55 (TEP=25; TEP + TVP=30)	Sin tratamiento= 12 HBPM= 43	HIC = 2 (4%) ambos con anticoagulante
Vitale (2012)(163)	Retrospectivo. Incidencia de la HIC en pacientes anticoagulantes con MC	38	38	13 (TVP=10; TVP + TEP= 3)	HBPM	Ningún paciente desarrollo hallazgos clínicos ni radiológicos compatibles con HIC
Adisaksopha (2017)(164)	Retrospectivo. Investiga la eficacia y seguridad de la HBPM en pacientes con tumores cerebrales (primarios y metástasis)	364	115	108 (TVP = 82; TVP + TEP = 26)	HBPM	En pacientes con MC -ETV recurrente = 11% (6.7-17.9%) -hemorragia mayor = 8.6 % (4.8-14.7%) -HCR= 12.4% (7.8-19.7%) HIC= 4.5%
MC: metástasis cerebrales; TVP: trombosis venosa profunda; HIC: Hemorragia Intra-Craneal; FVC: filtro de vena cava ; HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular; TEP: Tromboembolismo pulmonar; ETV: Enfermedad Tromboembólica; HCR: Hemorragia Clínicamente Relevante						

Tabla 7: Características y objetivos de las publicaciones seleccionadas para la revisión

En un estudio retrospectivo, Olin et al. describió solo una HIC en 50 pacientes analizados: 42 con TVP y 21 con metástasis cerebrales (159). Schiff et al. describió una serie de 51 pacientes con metástasis cerebrales conocidas y ETV (53 % con TVP), en los que se implantó un FVC en 10 pacientes y 42 recibieron tratamiento anticoagulante(161). Seis pacientes presentaron HIC (3 asintomáticos), dos de ellos estaban relacionados con una sobredosis de antagonistas de la vitamina K. Así mismo, en un gran estudio de cohorte retrospectivo de casos y controles, 293 pacientes con metástasis cerebrales se emparejaron con pacientes control (104 con enoxaparina en dosis terapéuticas y 189 controles), no existiendo diferencias en la HIC observado entre los dos grupos al año (44 % frente a 37 %; p: 0,13) (165). No obstante, de manera similar al metaanálisis de Zwicker et al., el estudio no analizó diferenciando según la localización de la ETV (TVP o TEP). Otro estudio retrospectivo de 38 pacientes con metástasis cerebrales que recibieron tratamiento anticoagulante, 13 de los cuales tenían TVP (34%), no aportaron información sobre las HIC (163). Un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó a 364 pacientes con cáncer y ETV (182 con tumor cerebral y 182 con cáncer sin metástasis cerebral) identificó una tasa de incidencia similar de ETV recurrente entre los casos, con 11 por 100 pacientes-año (IC 95%: 6,7-17,99) frente a los controles, con 13,5 por 100 pacientes-año (IC 95%: 9,3-19,7), aunque se observó un mayor porcentaje de HIC entre los casos (4,4% vs 0%; p: 0,004)(164).

El metaanálisis de Zwicker et al. incluyó varios estudios que sugerían que el riesgo de HIC en pacientes con metástasis cerebrales no aumenta si el tratamiento anticoagulante se controla adecuadamente (166). En los tres estudios incluidos en este metaanálisis, no hubo cambios significativos de

aumento de la HIC en los pacientes que recibieron frente a los que no recibieron tratamiento anticoagulante (Razón de Proporciones [RP]: 1,07; 95% intervalo de confianza [IC]: 0,61-1,88; P: 0,81, I² = 0%) (166). No obstante, debería tenerse en cuenta que este metaanálisis no analizó diferenciando a los pacientes con TVP o con TEP.

El tipo de cáncer no parece influir en el riesgo de HIC. Mientras el estudio de Donato et al. describió un mayor riesgo de HIC (40-50% al primer año) en pacientes con metástasis cerebrales por melanomas o células renales carcinoma(165), otros autores no informaron los mismos resultados, con solo 4% de HIC en pacientes con ETV en tratamiento anticoagulante (162). En base a estos resultados, el metaanálisis de Zwicker et al. sugirió el uso de anticoagulación a dosis plenas, independientemente del tipo histológico de tumor (166).

3.2.2 TASAS DE LETALIDAD DE ETV RECURRENTE Y HEMORRAGIA MAYOR

Determinamos la tasa de letalidad para analizar el mejor manejo clínico en pacientes con metástasis cerebrales y TVP. En 2020, una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 29 estudios y 8.000 pacientes con cáncer y ETV analizaron la tasa de letalidad por ETV recurrente y por hemorragia (167). Las tasas de ETV recurrente y ETV mortal fueron 23,7 (IC 95 %: 20,1–27,8) y 1,9 (IC 95 %: 0,8–4,0) por 100 pacientes-año, respectivamente, con una tasa de letalidad del 14,8% (95% IC: 6,6-30,1%). Las tasas de hemorragia mayor y hemorragia mayor mortal fueron 13,1 (IC 95 %: 10,3–16,7) y 0,8 (IC 95 %: 0,3–2,1) por 100 pacientes-año, respectivamente, con una tasa de letalidad del 8,9% (IC del 95 %: 3,5–21,1%). Con estos resultados se podría considerar que la dosis completa el tratamiento anticoagulante debe usarse en pacientes con cáncer y

ETV ya que la tasa de letalidad de ETV recurrente es mayor que la de hemorragias (14,8% vs 8,9%, respectivamente). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la tasa de letalidad de la TVP no es la misma que la de TEP.

La revisión sistemática de Carrier et al. encontró una tasa de letalidad de ETV recurrente a los 3 meses del 9% (IC 95%: 6,1-11,6%) y 30,1% (95% IC: 12,3–51,8) para TVP y TEP, respectivamente. Asimismo, la tasa de letalidad de hemorragia a los 3 meses fue del 11,8% (IC 95 %: 7,2–17,4) y 9,2% (IC 95 %: 2,6–18,9) para TVP y TEP, respectivamente (149). Todos estos datos quedan resumidos en la **Tabla 8**. Sin embargo, este estudio analizó una población general con ETV y no analizó pacientes con cáncer por separado y este fue el foco de nuestro estudio y la razón por la cual realizamos una búsqueda sistemática de la literatura para determinar los resultados de los pacientes con metástasis cerebrales que reciben diferente tratamiento anticoagulante.

Estos resultados indican que en pacientes con TVP la tasa de letalidad de ETV recurrente es algo inferior a la tasa de letalidad de hemorragias (9% vs. 11,8%), lo que podría modificar el balance riesgo-beneficio en algunas situaciones clínicas.

	TASA DE LETALIDAD A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE (149)
ETV recurrente (IC del 95%), (%)	
TEP	30,1% (95% IC: 12,3–51,8)
TVP	9% (IC 95%: 6,1-11,6%)
Evento hemorrágico MAYOR LETAL (IC del 95%), (%)	
TEP	9,2 % (IC 95 %: 2,6–18,9)
TVP	11,8 % (IC 95 %: 7,2–17,4)

ETV; Enfermedad Tromboembólica Venosa; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Profunda; IC: Intervalo de Confianza

Tabla 8. Tasas de eventos hemorrágico mayor letal y tasas de eventos de ETV recurrente a los 3 meses de tratamiento anticoagulante según la revisión sistemática de Carrier et al.

3.3 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR MÁS ALLÁ DE LOS 12 MESES EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

3.3.1 POBLACIÓN ANALIZADA

De octubre de 2008 a diciembre de 2019, evaluamos a 797 pacientes con cáncer y ETV. Después de excluir a 162 que no recibieron HBPM y 47 sin seguimiento posible, fueron incluidos 588 pacientes (**Figura 7**). No hubo diferencias significativas en pacientes incluidos vs. perdidos en el seguimiento. En la **Tabla 9** se muestran las variables sociodemográficas, las características oncológicas y las complicaciones de los pacientes incluidos en el estudio.

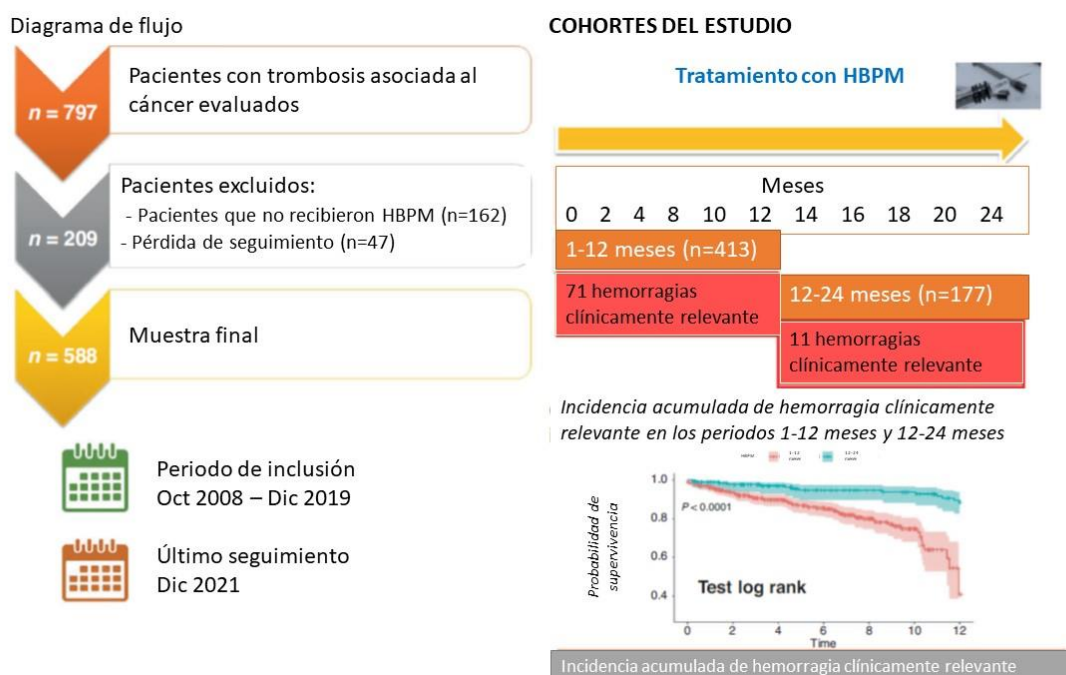


Figura 7: Diagrama de flujo y estructura del estudio

La mediana de edad fue de 65 años (p25-p75: 56-74), el 52,9% eran hombres (n = 312), el adenocarcinoma fue la histología más frecuente (n = 258, 44,2%), el 60,9% tenía metástasis (n = 343) y el 69,9% estaban en tratamiento oncológico en el momento del diagnóstico de la ETV (n = 411) (**Tabla 9**). La mediana de tratamiento anticoagulante fue de 7,6 meses (p25-75: 3,4-14,5 meses). El tipo de HBPM utilizado fue: tinzaparina (n = 353, 59,8%), enoxaparina (n = 126, 21,4%), bemiparina (n = 101, 17,1%) y dalteparina (n = 10, 1,7%). Ciento ochenta y cuatro pacientes (31,3%, IC 95% 27,6% a 35,2%) fallecieron durante los primeros 12 meses y 231 (39,3%, IC 95% 35,3% a 43,4%) a los 24 meses.

El tiempo medio hasta la muerte fue 5,7 meses (p25-75: 2,7-10,4). Los pacientes incluidos en la cohorte 12–24 meses tuvieron más TVP con TEP asociado como presentación de la ETV (25% frente a 11%). En las demás características epidemiológicas, clínicas y parámetros de laboratorio, no hubo diferencias en ambos grupos (**Tabla 9**).

	Tratamiento HBPM 1-12 meses	Tratamiento HBPM >12 meses	Total
Datos Demográficos			
Sexo Mujer n (%)	181 (46,4%)	97 (48,5%)	278 (47,1%)
Evento			
TVP MMII	185 (47,5%)	110 (55,3%)	295 (50,2%)
TVP MMII sintomática	165(42.4%)	89 (44.7%)	254 (43.2%)
TVP MMII asintomática	20 (5.1%)	21(10.6%)	41 (7%)
TVP MMSS	45 (11.6%)	16 (8%)	61 (10.4%)
TVP MMSS sintomática	38 (9.8%)	15 (7.5%)	53 (9%)
TVP MMSS asintomática	7 (1.8%)	1 (0.5%)	8 (1.4%)
TVP	183 (47%)	74 (37.2%)	257 (43.7%)
TEP	129 (33.2%)	66 (33.2%)	195 (33.2%)
TVP + TEP	42 (10.8%)	51 (25.6%)	93 (15.3%)
ETV ATÍPICA	35 (9%)	8 (4%)	43 (7.3%)
Incidental	114 (29,2%)	66 (33,2%)	180 (30,6%)
Característica Oncológicas			
Histología			
Adenocarcinoma n (%)	172 (44.4%)	86 (43.7%)	258 (44,2%)

Linfoma n (%)	17 (4,4%)	12 (6,1%)	29 (5%)
Sarcoma n (%)	12 (3,1%)	6 (3%)	18 (3,1%)
Leucemia n (%)	7 (1,8%)	1 (0,5%)	8 (1,4%)
Epidermoide n (%)	31 (8%)	16 (8,1%)	47 (8%)
Glioblastoma n (%)	9 (2,3%)	4 (2%)	13 (2,2%)
Urotelial n (%)	21 (5,4%)	10 (5,1%)	31 (5,3%)
Mieloma Múltiple n (%)	4 (1%)	4 (2%)	8 (1,4%)
Ductal n (%)	28 (7,2%)	24 (12,2%)	52 (8,9%)
Células claras n (%)	8 (2,1%)	8 (4,1%)	16 (2,7%)
Células pequeñas pulmón n (%)	5 (1,3%)	3 (1,5%)	8 (1,4%)
Status Paciente			
ECOG 0 n (%)	90 (27,0%)	54 (29,7%)	144 (28%)
ECOG 1 n (%)	166 (49,8%)	112 (61,5%)	278 (54%)
ECOG 2 n (%)	63 (18,9%)	14 (7,7%)	77 (15%)
ECOG 3 n (%)	13 (3,9%)	2 (1,1%)	15 (2,9%)
ECOG 4 n (%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,2%)
Total	333	182	515
Localización Neoplasia			
Cerebral	12 (3,1%)	7 (3,5%)	19 (3,2%)
Colon-recto	55 (14,1%)	35 (17,6%)	90 (15,3%)
Hematológico	29 (7,5%)	18 (9,0%)	47 (8%)
Mama	42 (10,8%)	30 (15,1%)	72 (12,2%)
Pulmón	56 (14,4%)	29 (14,6%)	85 (14,5%)
Páncreas	20 (5,1%)	6 (3%)	26 (4,4%)
Renal	16 (4,1%)	14 (7%)	30 (5,1%)
Vejiga	23 (5,9%)	8 (4%)	31 (5,3%)
Próstata	24 (6,2%)	12 (6%)	36 (6,1%)
ORL	14 (3,6%)	7 (3,5%)	21 (3,6%)
Ginecológico	30 (7,6%)	10 (5,1%)	40 (6,8%)
Metástasis n (%)	228 (61,5%)	115 (59,9%)	343 (60,9%)
Tratamiento Oncológico n (%)	272 (69,9%)	139 (69,8%)	411 (69,9%)
Complicaciones			
Recurrencia, n (%)	31 (7,9%)	27 (13,5%)	58 (9,8%)
TEP	14 (4,1%)	12 (4,9%)	26 (4,9%)
TVP MMII	10 (2,9%)	8 (2,6%)	18 (2,9%)
TVP MMSS	3 (0,8%)	3 (1,0%)	6 (0,9%)
OTROS	6 (1,7%)	5 (1,7%)	11 (1,7%)
Fallecimiento n (%)	183 (46,9%)	79 (39,5%)	262 (44,4%)
Hemorragia Clínicamente relevante (HCR) n (%)	52 (13,3%)	34 (17%)	86 (14,6%)
HCR 1-12 meses n (%)	52 (13,3%)	19 (9,5%)	71 (12%)
HCR 12-24 meses n (%)	0 (0%)	11 (5,5%)	11 (3,5%)
Hemorragia grave n (%)	23 (5,9%)	14 (7%)	37 (6,3%)
Total	389	199	588
<i>HBPM: Heparina Bajo Peso Molecular; TVP MMII: Trombosis venosa profunda de miembros inferiores; TVP MMSS: Trombosis venosa profunda de miembros superiores; TEP: Tromboembolismo pulmonar; HCR: Hemorragia Clínicamente Relevante ; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n número de pacientes.</i>			

Tabla 9: Características de muestra poblacional incluida

3.3.2 OBJETIVO PRINCIPAL

A los 24 meses hubo 82 HCR (13,9%; IC 95% 11,3-17%). 71 HCR ocurrieron durante los primeros 12 meses y 11 en el período de 12 a 24 meses. La mediana de tiempo hasta HCR fue de 4,5 meses (p25–p75: 1.4–9.2). La tasa de eventos HCR en los primeros 12 meses en comparación con los 12-24 meses fue de 3,2 por 100 pacientes/mes (IC 95 % 2,5–4,1) frente a 0,9 por 100 pacientes/mes (IC 95 % 0,4–1,5), respectivamente (P < 0,0001). Los pacientes en el grupo de 12 a 24 meses tuvieron menos HCR que los del grupo de 1 a 12 meses. con una Cociente de Riesgo (CR) (*Hazard Ratio en terminología inglesa*) de 0,2 (IC 95% 0,1-0,4; p < 0,001) **(Figura 8)**.

Incidencia acumulada de HCR en los periodos 1-12 y 12-24 meses. Log rang test $p < 0.001$

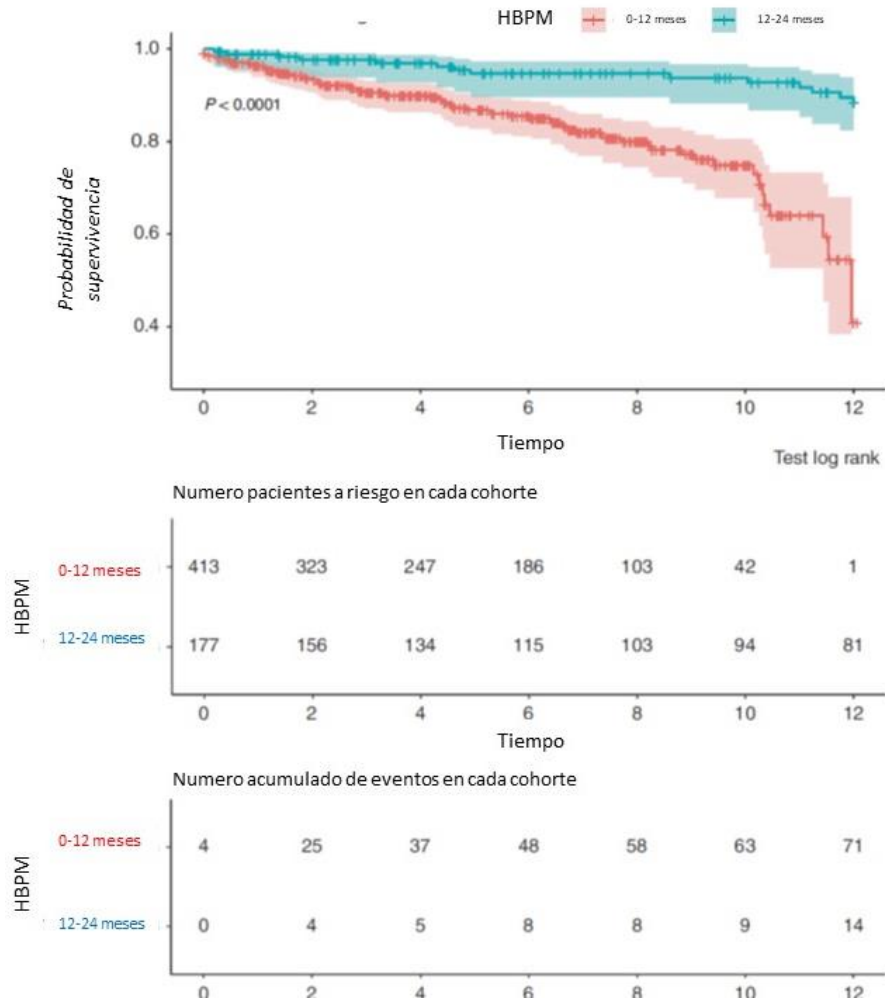


Figura 8: Incidencia acumulada de HCR ambas cohortes del estudio

Debido al efecto que podría tener la mortalidad sobre la HCR (**Figura 9**), se realizó un análisis de riesgos competitivos por el método Fine-Gray, con una SCR (Sub-Cociente de Riesgo) de 0,5 (IC 95% 0,3-0,8). La **Tabla 10** muestra las ubicaciones de hemorragia clínicamente relevante.

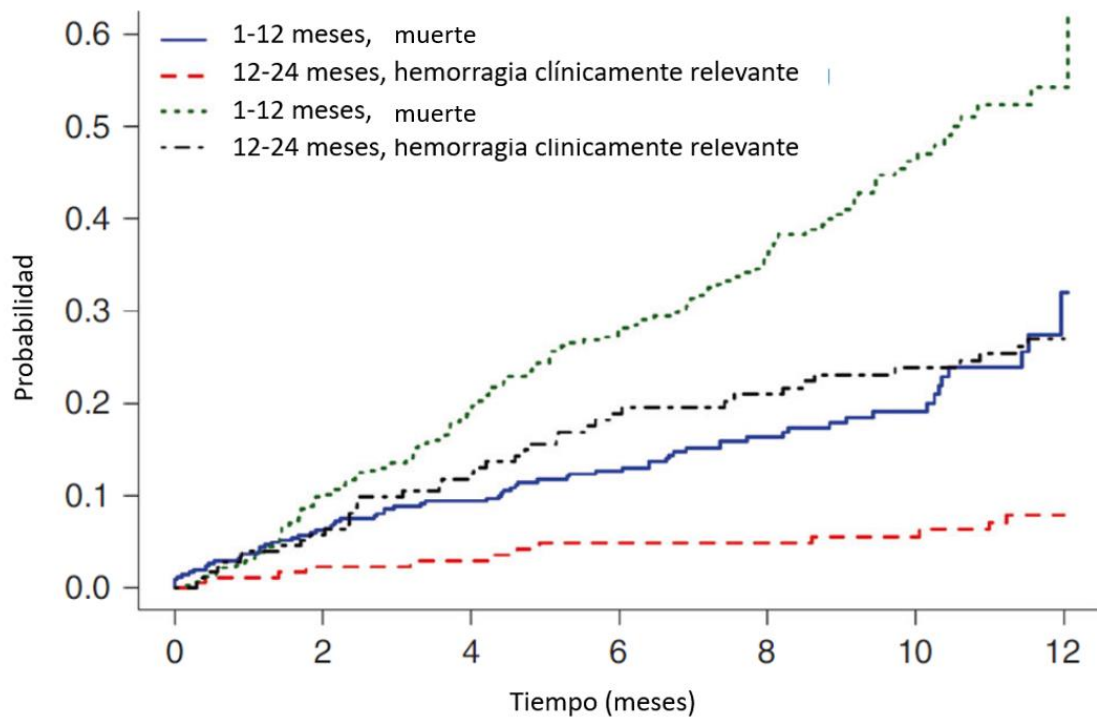


Figura 9: Curva Kaplan-Meier de muerte e incidencia de hemorragia clínicamente relevante de 1-12 meses y 12-24 meses

LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA	N	%
Caída de la hemoglobina >20g/L	21	25.6%
Hemorragia gastrointestinal	11	13.4%
Epistaxis	8	9.8%
Hematuria	7	9.5%
Hematoma	6	7.3%
Hematoma secundario a punción	6	7.3%
Hematuria y caída de la hemoglobina >20g/l	4	4.9%
Hemorragia intracraneal	4	4.9%
Hematoma y caída de la hemoglobina >20g/l	3	3.7%
Hemorragia intrabdominal	3	3.7%
Hemoptisis	3	3.7%
Hemorragia tumoral	1	1.2%
Hemoptisis y caída de la hemoglobina >20g/l	1	1.2%
Sangrado vaginal	1	1.2%
Hemorragia secundario a traumatismo	1	1.2%
Hemorragia gastrointestinal y caída de la hemoglobina >20g/l	1	1.2%
Hemotórax	1	1.2%
Total	82	100%

Tabla 10: Localización de las hemorragias clínicamente relevantes

3.3.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

En el período de 1 a 12 meses, hubo 31 eventos hemorrágicos mayores (5,3%; IC 95% 3,6-7,4%), y en el periodo 12-24 meses hubo 4 eventos hemorrágicos mayores (0,7%; IC 95% 0,2-1,7%). La tasa de hemorragia mayor en los primeros 12 meses en comparación con 12-24 meses fue de 1,29 por 100 pacientes/mes (IC del 95 %: 0,9–1,8) frente a 0,3 por 100 pacientes/mes (IC 95% 0,08-0,8),

respectivamente ($p < 0,005$). La mediana de tiempo hasta la hemorragia mayor fue de 4,7 meses (p25-p75: 1,4-8,3).

A los 24 meses, hubo 55 recurrencias de la ETV durante tratamiento anticoagulante (9,4%; IC 95% 7,1-12%). De estos, 34 ocurrieron en el período de 1 a 12 meses y 21 en el período 12–24 meses. La tasa de eventos recurrentes de ETV en los primeros 12 meses en comparación con 12-24 meses fue de 1,54 por 100 pacientes/mes (IC 95 % 1,07– 2,16) frente a 1,65 por 100 pacientes/mes (IC 95 % 1.02–2.52, P: 0.81), respectivamente. El tiempo medio hasta la ETV recurrente fue de 3,9 meses (p25-p75: 1,3-7,5). Las ubicaciones de ETV recurrente más frecuentes fueron TEP (44,8%) y TVP de miembros inferiores (32,8%). La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 5,7 meses (p25-p75: 2,7-10,4).

En el período de 1 a 12 meses, un análisis de subgrupos (metástasis, edad, trombosis incidental, ECOG, edad y sexo) encontraron que las variables asociadas a HCR fueron ETV incidental y localización de ETV (TEP), con una HR de 1,7 (IC 95% 1,0-2,7) y 1,7 (IC 95% 1,1-2,8) (**Tabla 11**).

En el análisis de riesgos competitivos, el ETV incidental se mantuvo estadísticamente significativo con un SHR de 1,7 (IC 95 % 1,1–2,8; $p 0,024$). En el periodo 12-24 meses, el análisis de subgrupos no encontró ninguna variable asociado a HCR.

VARIABLE	Regresión de COX en el período 1-12 meses HR (95% IC)	Valor de p	Regresión de COX en el período 12-24 meses HR (95% IC)	Valor de p
Metástasis	1 (0.6-1.6)	0.999	3.5 (0.8-16.3)	0.072
ETV incidental	1.7 (1.1-2.7)	0.041	2 (0.6-6.4)	0.28
Sexo (Hombre/mujer)	0.9 (0.6-1.5)	0.73	0.8 (0.3-2.8)	0.773
Edad (>65 vs <65 años)	0.9 (0.6-1.4)	0.57	1.6 (0.5-5.4)	0.453
Tratamiento oncológico	0.9 (0.6-1.4)	0.565	4.9 (0.6-38.5)	0.062
ECOG (0 vs >0)	1.1 (0.6-2)	0.789	1.6 (0.4-7.7)	0.511
Localización de ETV (TEP vs no TEP)	1.7 (1.1-2.8)	0.024	0.7 (0.2-2.4)	0.597

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa; ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

Tabla 11: Regresión de Cox con Hazard Ratio (HR) en el período 1-12 y 12-24 para hemorragia clínicamente relevante

4 DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS DE LAS INDICACIONES Y COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA A LOS QUE SE HA COLOCADO FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR

En nuestra serie, la colocación de FVC en pacientes con ETV cuando hubo una contraindicación del tratamiento anticoagulante fue eficaz y segura, con una tasa de complicaciones similar a lo publicado previamente. La eficacia del uso de los FVC ha sido siempre motivo de controversia, y por esa razón se necesitan estudios que avalen su eficacia y seguridad. Decousus y colaboradores, mediante el ensayo *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave* (PREPIC)(130) iniciaron lo que hoy día es un uso en la práctica clínica habitual de los FVC, demostrando su eficacia en la prevención del TEP. Dicho estudio fue un ensayo clínico aleatorizado abierto de 400 participantes con TVP o TEP confirmado, que recibieron anticoagulación con un seguimiento de 8 años, demostrando que los FVC permanentes disminuyeron la tasa de TEP a lo largo de su seguimiento. No obstante, y uno de los motivos por el cual la eficacia de su uso sigue en debate, es que no se observó reducción en la mortalidad global, aunque merece la pena mencionar que la población incluida era una población anciana y con factores de riesgo importantes, tales como procesos oncológicos concomitantes y enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello, el uso de FVC en pacientes muy seleccionados sí que está avalado por las principales sociedades científicas e implantado en las guías de práctica clínica principales

como estrategia de prevención del TEP en pacientes con contraindicación para la anticoagulación (146).

Es precisamente en este grupo de pacientes tan seleccionados, con alto riesgo de hemorragia, en el que otros estudios han intentado analizar las posibles desventajas del uso de FVC, analizando complicaciones a corto plazo, siendo ésta la principal meta de nuestro estudio. Muriel et al. Evidenciaron que, a pesar de que los pacientes tratados con FVC tenían más riesgo de hemorragia, las hemorragias mayores no eran estadística y significativamente superiores respecto a un grupo control tratado con terapia anticoagulante. Son precisamente estos hallazgos los que hemos querido comparar en nuestro análisis, encontrando una tasa de complicaciones similares a la de Muriel et al. Siendo en nuestro estudio la tasa de mortalidad a los 30 días del 7,7% y de hemorragia grave a los 30 días del 4,6%.

Una de las limitaciones del estudio es que se ha realizado en un solo centro y su carácter retrospectivo. Aun así, el número de FVC analizados es elevado, y disponemos de un registro que ha permitido analizar, de forma consecutiva, a todos los pacientes a los que se les ha colocado un FVC. La comparación de nuestros resultados con una cohorte externa de pacientes ha permitido evidenciar que la tasa de complicaciones es similar. Otra de las limitaciones es debida al tamaño de la muestra, ya que no permite realizar análisis por subgrupos.

El interés del trabajo reside en el análisis las indicaciones y contraindicaciones de la colocación de FVC en pacientes con ETV y contraindicación para tratamiento anticoagulante, de tal forma que en nuestra serie evidenciamos una tasa de complicaciones similar a la publicada previamente.

4.2 ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA PROFUNDA Y METÁSTASIS CEREBRALES

De acuerdo los resultados expuestos y dada la evidencia disponible, el tratamiento anticoagulante cuidadosamente controlado parece ser seguro en pacientes con TVP y metástasis cerebrales. Estas recomendaciones están incluidas en las pautas publicadas por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (168) para la prevención y el tratamiento de ETV en pacientes con cáncer y cuentan con el apoyo de expertos en el mismo campo (169). Sin embargo, se necesitan series más grandes de pacientes para proporcionar más evidencia relacionada con el manejo más adecuado de los pacientes con TVP y metástasis cerebrales.

Aunque las guías clínicas internacionales de 2019 sugieren tratamiento con HBPM y ACOD (grado 2B), debe tenerse en cuenta que la mayor parte de las series publicadas al respecto (siendo muchas de ellas de carácter retrospectivo) utilizaron la HBPM, tal y como ya se mencionó en la revisión sistemática (151). Además, ensayos recientes han comparado diferentes tratamientos anticoagulantes en pacientes con ETV y cáncer, comparando HBPM y ACOD, y estos estudios concluyen que ACOD no fueron inferiores a la HBPM. Sin embargo, las recomendaciones o sugerencias en pacientes con metástasis cerebrales no se pueden hacer en base a estos ensayos clínicos, ya que en algunos de ellos la presencia de metástasis cerebrales fue un criterio de exclusión del ensayo y, en el resto, no se especificaron el número de pacientes

incluidos con esta condición (**Tabla 12**) (108,139,170,171). Además, otras guías de práctica clínica no consideran los ACODs como primera opción (91,146).

	SELECT D 2018(147)		HOKUSAI VTE 2018(108)		ADAM VTE 2020(171)		CARAVAGGIO 2018(172)	
	Rivaroxaban	Daltecparina	Edoxaban	Daltecparina	Apixaban	Daltecparina	Apixaban	Daltecparina
N	203	203	522	524	150	150	576	579
Edad, años, media (DS)	67 (22-87)	67 (34-87)	64.3 (11)	63.7 (11.7)	64.4 (11.3)	64 (10.8)	67.2 (11.3)	67.2 (10.9)
TEP/TVP sintomático %	26%/20%	29%/19%	37.2%/62.8%	37.2%/62.8%	48.3%/55.1%	47.3%/50.7%	79.9% ^a	80.3% ^a
ETV incidental %	53%	52%	32%	33%	-	-	20.1%	19.7%
Neoplasia cerebral primaria %	1%	1%	-	-	2%	2.4%	-	-
Neoplasia activa %	100%	100%	98.3%	97.5%	100%	100%	97%	97.6%
Metástasis o estadio IV %	58%	58%	52.5%	53.4%	65.3%	66%	67.5%	68.4%
Tratamiento oncológico %	69%	70%	71.6%	73.1%	73.5%	74.3%	85.6%	85.7%

DS: Desviación Standard; TEP; Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Profunda; ETV: Enfermedad Tromboembólica.

Tabla 12: Características de los pacientes en los ensayos clínicos comparando inhibidores del factor Xa versus HBPM para trombosis asociada al cáncer

Después de revisar todos los estudios, sugerimos en pacientes con TVP y metástasis cerebrales, como primera opción, el tratamiento con HBPM. En casos con contraindicación para tratamiento anticoagulante (alto riesgo de hemorragia o hemorragia activa), sugerimos considerar la colocación de una FVC temporal.

El tratamiento anticoagulante debe iniciarse tan pronto como sea posible, al haberse podido documentar que la tasa de complicaciones es alta en pacientes con metástasis cerebrales tratados únicamente con FVC, presentando estos pacientes un mayor porcentaje de ETV recurrente (159–161). En el caso de pacientes con TVP y riesgo de hemorragia, otra opción a considerar podría ser administrar dosis intermedias de HBPM, ya que el caso tasa de letalidad de recurrencia es algo menor que la tasa de letalidad de hemorragias (9% vs. 11,8%). La **Figura 10** muestra una aproximación para este tipo de pacientes.

En resumen, sugerimos que la primera opción de tratamiento anticoagulante en pacientes con metástasis cerebrales y TVP debe ser la HBPM. En el caso de pacientes con TVP y riesgo de hemorragia, podrían considerarse dosis intermedias de HBPM debido equilibrio de tasa de letalidad de recurrencia/caso tasa de letalidad de las hemorragias (9% vs. 11,8%). Sin embargo, necesitamos más estudios para clarificar el mejor enfoque en esta situación clínica.

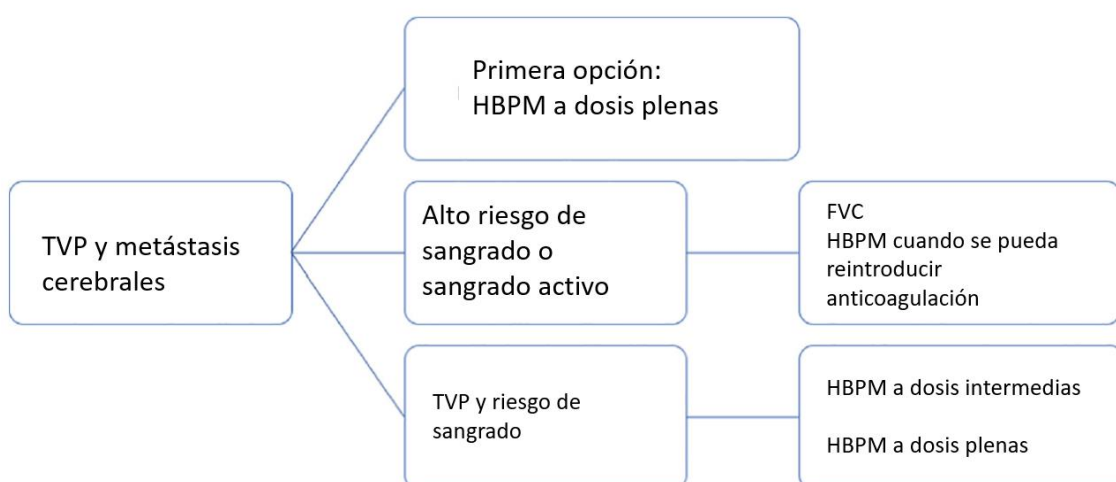


Figura 10: Estrategia terapéutica sugerida para pacientes con ETV y metástasis cerebrales

4.3 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR MAS ALLÁ DE LOS 12 MESES EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

Nuestro estudio de pacientes con cáncer y ETV demostró la seguridad de la HBPM más allá de los 12 meses en pacientes con trombosis asociada al cáncer, mostrando una tasa de hemorragias clínicamente relevantes y hemorragias graves en los 12-24 meses significativamente menor que en el periodo 1-12 meses.

No hubo diferencias en las tasas de ETV recurrente en los dos periodos. En el periodo 1-12 meses, la ETV incidental se asoció con una mayor tasa de hemorragias clínicamente relevantes. Estos resultados mostraron la seguridad de la heparina de bajo peso molecular más allá de 12 meses, demostrando que el riesgo de hemorragias clínicamente relevantes no continuó a lo largo del tiempo.

Las características clínicas de los pacientes incluidos en este estudio fueron similares a las de otras cohortes publicadas (154,157). La presencia de metástasis fue similar en nuestra cohorte (60,9%) a la de otros estudios como el estudio DALTECAN (62%) (154) y al brazo de dalteparina del estudio CLOT (64%) (156). Por otra parte, el estudio Hokusai VTE Cáncer incluyó un porcentaje inferior de pacientes con metástasis (41.3%)(148). Los estudios TICAT y DALTECAN observaron una tendencia hacia una menor tasa de hemorragias

graves al comparar el primer semestre frente al segundo semestre de tratamiento (meses 1-6 frente a meses 7-12) (154,155). En el estudio TICAT, hubo una tasa de hemorragias graves durante los primeros 6 meses del 2,8% y una tasa del 2,1% en el periodo de 7-12 meses (155). En el estudio DALTECAN, la tasa de hemorragias graves durante los 6 primeros meses fue del 7,8%, y en el periodo de 7-12 meses fue del 2,4% (154). Nuestro principal objetivo fue analizar las HCR, lo que nos permitió obtener un poder estadístico suficiente para hallar diferencias que pudieran mostrar los pacientes con trombosis asociada al cáncer. La tasa de hemorragias graves fue inferior en el período de 12-24 meses. En cuanto a la incidencia de ETV recurrente nuestro estudio evidenció resultados similares a los del estudio CLOT(156). Podría pensarse que el menor número de hemorragias clínicamente relevantes en el periodo 12-24 meses puede justificarse por una reducción de la posología del tratamiento anticoagulante (dosis intermedias de HBPM), pero en nuestro estudio los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante a dosis completas.

El análisis de sensibilidad ha permitido evaluar la influencia de distintas variables en la presencia de HCR tanto en el primer y segundo año de tratamiento con HBPM. En el periodo 12-24 meses no encontramos diferencias en la presencia de HCR en ninguna de las variables analizadas. Sin embargo, se observó que la ETV incidental se asociaba a un mayor riesgo de HCR durante el primer año de tratamiento con HBPM. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Caiano et al. (173) Estos investigadores realizaron una revisión sistemática incluyendo a 695 pacientes, y un metaanálisis para evaluar los resultados en pacientes con cáncer y ETV incidental en comparación con aquellos con ETV sintomática. El riesgo de hemorragia más allá de los 6 meses fue numéricamente

mayor en los pacientes con ETV incidental (riesgo relativo [RR] 1,47; IC del 95%: 0,99-2,2). Los autores hallaron una incidencia de ETV recurrente del 6%, sin diferencias entre los pacientes con TEP subsegmentaria o TEP proximal. La incidencia acumulada de hemorragias más allá de los 12 meses fue del 5,7%.

El tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis asociada al cáncer es un reto para los clínicos; es un dilema mantener, o no, el tratamiento anticoagulante más allá de los 6-12 meses. Aunque asumimos que el riesgo de hemorragia y ETV recurrente no es constante a lo largo del tiempo, sólo disponíamos de evidencia hasta el primer año de tratamiento (147,155).

El conocimiento del riesgo hemorrágico a lo largo del tiempo ayudará a los clínicos a fundamentar las decisiones futuras sobre la terapéutica de los pacientes con cáncer y trombosis. Varios estudios se han centrado en la seguridad y eficacia de los tratamientos anticoagulantes en el periodo de 6 a 12 meses, y han concluido que el tratamiento anticoagulante es seguro en este periodo. Los datos sobre el tratamiento anticoagulante más allá de los 12 meses son escasos. El ensayo API-CAT (APIxaban Cancer Associated Thrombosis, NCT03692065)(174) aportará nuevos datos, pero aún se encuentra en fase de reclutamiento. El objetivo de este ensayo es determinar si una pauta de dosis baja de apixabán (2,5 mg dos veces diaria) no es inferior a una pauta de dosis completa de apixabán (5 mg dos veces diaria) para prevenir el tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con cáncer activo y ETV que hayan completado al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante.

Nuestro trabajo tiene varias fortalezas. En primer lugar, hasta ahora, no disponíamos de evidencia de la seguridad del tratamiento anticoagulante más allá de un año. En segundo lugar, el análisis por subgrupos permitió dilucidar el

posible efecto de variables de confusión. En tercer lugar, independientemente del número de pacientes incluidos en el estudio, otro aspecto que da valor a este trabajo es que los pacientes incluidos procedían de estudios prospectivos y no de ensayos clínicos en los que puede haber un sesgo de selección, y por ello nuestros resultados son más generalizables, lo que aumenta la validez externa.

Este estudio tiene limitaciones que cabe mencionar. . Una de las principales limitaciones de este trabajo es que se trata de un estudio *post hoc* y no hay un brazo de control para comparar los resultados, aunque este aspecto se solventa en parte con la comparación en dos periodos (1-12 frente a 12-24 meses). El hecho de que el estudio incluyera un alto porcentaje de pacientes con metástasis podría sesgar los resultados debido a la elevada mortalidad, pero lo resolvimos realizando análisis de subgrupos y mediante el análisis del riesgo competitivo.

Otra limitación se debe al análisis de la ETV recurrente para el resultado de eficacia. En nuestro caso, no se realizó una búsqueda activa de ETV recurrente, lo que puede haber subestimado el riesgo de recurrencia. Asimismo, en los pacientes en los que la muerte se atribuyó a la progresión del cáncer, podría haber habido ETV recurrente, pero en el paciente con cáncer en situación avanzada no se suele realizar una necropsia que pueda confirmar o excluir una ETV concomitante en el momento del fallecimiento. Además, este estudio sólo incluyó pacientes bajo tratamiento con HBPM. Aunque la HBPM es uno de los tratamientos anticoagulantes, los anticoagulantes orales directos (ACOD) son también una opción para tratar a los pacientes con trombosis asociada al cáncer. No podemos extrapolar los datos obtenidos con HBPM a los ACOD, ya que, a pesar de que ambos fármacos están recomendados, otra serie de factores influyen a la hora de decidir la prescripción de un fármaco u otro (es decir,

pacientes con alto riesgo de hemorragia, náuseas, vómitos, tumor gastrointestinal, preferencias del paciente o incluso la política de reembolso de cada país). En cuarto lugar, se proporcionaron las características clínicas y parámetros de laboratorio de las dos cohortes de pacientes en el momento del episodio de ETV. Lamentablemente, no se recogió información en el momento del desenlace y probablemente esta información pueda ser también relevante.

En conclusión, en pacientes con trombosis asociada al cáncer bajo tratamiento anticoagulante con HBPM, las tasas de hemorragia clínicamente relevantes y las hemorragias graves fueron menores después de los 12 meses. Estos datos aumentan el conocimiento de la seguridad a largo plazo de la HBPM.

5 EVIDENCIA ADICIONAL PUBLICADA POR EL GRUPO INVESTIGADOR

A lo largo de los años de la realización de esta tesis por compendio de artículos, he podido ser partícipe de otros proyectos dentro del campo de la enfermedad tromboembólica que expongo a continuación.

El trabajo titulado “*Significación pronóstica de la trombosis venosa profunda incidental en los pacientes con cáncer y tromboembolismo pulmonar incidental*” fue un estudio retrospectivo que examinó el efecto de la TVP incidental en la mortalidad de todas las causas de pacientes oncológicos con hallazgo de TEP incidental. Se incluyeron 200 pacientes y su seguimiento medio fue cercano al año (12,5 meses). Se objetivó que la mortalidad por todas las causas no aumentaba en los pacientes con TVP incidental (Cociente de Riesgo [CR] 1.01, 95% intervalo de confianza [IC] 0.43-2.75, $p = 0.855$) y en un posterior análisis multivariante se halló que el bajo peso (CR 0.96, 95% IC 0.92-0.99, $p = 0.032$) y la presencia de metástasis (CR 10.26, 95% IC 2.35-44.9, $p = 0.002$) fueron predictores de mortalidad. Este artículo fue publicado en 2020 en la revista *Cancers* (Q1 con un Factor de Impacto de 6.6) y su primera autora es la Dra. María Barca Hernando(175).

El trabajo titulado “*Análisis Caso-Control del impacto de la Anemia en la calidad de vida de los pacientes con Cáncer: ESTUDIO Qca*” fue un análisis post-hoc de caso-control que incluyó casos (paciente con anemia) y controles (pacientes sin anemia) dentro de una cohorte prospectiva y multicéntrica de pacientes con

trombosis asociada al cáncer. Este trabajo concluyó que los pacientes con anemia tenían clínica y estadísticamente peor calidad de vida objetivada mediante cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L). Este artículo fue publicado en 2021 en la revista *Cancers* (Q1 con un Factor de Impacto de 6.575) y su primera autora es la Dra. María Barca Hernando(176).

El artículo titulado “*Comentario: Severidad del tromboembolismo pulmonar al diagnóstico inicial y hallazgos clínicos a largo plazo: Desde el Registro COMMAND VTE*” fue una editorial publicada donde se hablaba del trabajo de Yamashita en el que se había objetivado un aumento de secuelas a largo plazo en los pacientes con TEP masivo al diagnóstico según los datos del Registro COMMAND-VTE. Estos hallazgos no fueron concordantes con los encontrados en pacientes del Registro RIETE, por lo que nos lleva a la conclusión de que se deberían realizar más trabajos para poder clarificar el impacto clínico a largo plazo de los pacientes con TEP masivo en el momento del diagnóstico inicial. Esta editorial fue publicada en 2021 en la revista *International Journal of Cardiology* (Q2 con un Factor de Impacto de 2.974) y su primera autora es la Dra. Samira Marin Romero (177).

Por último, el trabajo titulado “*Riesgo de recurrencia de la trombosis asociada al cáncer tras suspender el tratamiento anticoagulante*” es un estudio retrospectivo de pacientes consecutivos con cáncer y trombosis que incluyó una muestra con 311 pacientes y objetivó que la tasa de recurrencia a los 6 y 12 meses era de 6,1% (IC95% 3.5-9.4%) y 8,7% (IC95% 5.8-12.4%) respectivamente. Se halló que los pacientes con metástasis solían recurrir más y los pacientes con ETV incidental solían tener menor riesgo de recurrencia tras la realización de un análisis de sensibilidad. Este trabajo se ha publicado en 2023 en la revista

Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH) (Q2 con Factor de impacto 5.913) y, su primera autora es la Dra. María Barca Hernando(178).

Además de estos proyectos publicados que se han llevado a cabo, se ha podido ser partícipe de un total de más de 10 comunicaciones y posters en diversos congresos y reuniones científicas tanto de carácter nacional como internacional.

6 CONCLUSIONES

A lo largo de la tesis se han ido desarrollando diferentes escenarios dentro de la enfermedad tromboembólica que aún estaban por resolver. Gracias a la realización de estos tres estudios, tenemos más evidencia sobre cómo debemos actuar, especialmente en el campo de la terapéutica de la trombosis en el paciente complejo, ya sea por su alto riesgo de hemorragia o por tener una patología oncológica concomitante. Las conclusiones de esta tesis por compendio de publicaciones son:

- 1) Primero: En pacientes con ETV, la colocación de FVC cuando hubo una contraindicación del tratamiento anticoagulante fue eficaz y segura, con una tasa de complicaciones similar a las series publicadas previamente
- 2) Segundo, en los pacientes con TVP y metástasis cerebrales la evidencia disponible sugiere que la primera opción de tratamiento anticoagulante debe ser la HBPM. Además, en el caso de pacientes con TVP y riesgo de hemorragia se podrían considerar dosis intermedias.
- 3) Tercero, en pacientes con trombosis asociada al cáncer la anticoagulación a largo plazo, más allá de un año, es segura con una menor tasa de hemorragias clínicamente relevantes y menor tasa de hemorragias graves después de los 12 meses de tratamiento con HBPM.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Botella FG. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *Anales de Medicina Interna*. 2003;20(9):447–50.
2. 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*. 1988 Sep;104(3):561–7.
3. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999 Oct;116(4):903–8.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov;34(11):2363–71.
5. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. [Epidemiology of venous thromboembolie disease in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Nov;131 Suppl 2:2–9.
6. 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*. 2001 May;85(5):771–4.
7. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Vol. 41, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016. p. 3–14.

8. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, 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.* 2020;41(4):543–603.
9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016 Apr;118(9):1340–7.
10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct;98(4):756–64.
11. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989 Apr;82(4):203–5.
12. Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg.* 2005;29 Suppl 1:S30-4.
13. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5–6):209–12.
14. Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H. [Venous thromboembolism and cancer]. *Rev Med Interne.* 2006 Apr;27(4):313–22.
15. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med.* 1999 May;340(20):1555–64.
16. Botella FG, Labiós Gómez M, Brasó Aznar J V. [Deep venous thrombosis: present and future]. *Med Clin (Barc).* 2000 Apr;114(15):584–96.

17. Bick RL. Hereditary and acquired thrombophilic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Apr;12(2):125–35.
18. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 1999 Aug;82(2):610–9.
19. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003 Aug;362(9383):523–6.
20. Trégouët DA, Delluc A, Roche A, Derbois C, Olasso R, Germain M, et al. Is there still room for additional common susceptibility alleles for venous thromboembolism? *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1798–802.
21. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001 Apr;344(16):1222–31.
22. Bovill EG, Hasstedt SJ, Leppert MF, Long GL. Hereditary thrombophilia as a model for multigenic disease. *Thromb Haemost*. 1999 Aug;82(2):662–6.
23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov;88(10):3698–703.
24. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2005 Feb;3(2):305–11.

25. 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*. 2016 Jan;41(1):154–64.
26. Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991 May;151(5):933–8.
27. Franchini M. Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Nov;60(2):144–51.
28. Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 May;29(4):489–96.
29. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun;107(23 Suppl 1):I4-8.
30. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):193–8.
31. Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Sep;13(5):377–83.
32. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2008 Oct;19(6):443–6.

33. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. [Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Nov;131 Suppl:2–9.
34. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Nov;37(8):903–7.
35. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008 Aug;168(15):1678–83.
36. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2005 May;111(18):2398–409.
37. Cervera R, Asherson RA. [Not Available]. Vol. 1, *Reumatologia clinica*. Spain; 2005. p. 183–6.
38. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, Quére I, Janbon C. A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study. *Haemostasis*. 1994;24(3):175–82.
39. MERLE D'AUBIGNE R, TUBIANA R. Prevention of postoperative thromboembolism in general surgery. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1959 Jul 8;85(21–23):601–4.
40. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1994 Dec 15;331(24):1601–6.

41. Bjørnarå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Mar;88(3):386–91.
42. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994 Dec;331(24):1601–6.
43. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008 Feb;168(4):425–30.
44. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month.* 2019;65(8):249–98.
45. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5–6):209–12.
46. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emery C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008 Feb;168(4):425–30.
47. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. [Prophylaxis of venous thromboembolism]. *Arch Bronconeumol.* 2008 Mar;44(3):160–9.

48. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001 Sep;345(11):779–83.
49. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec;160(22):3415–20.
50. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AWA, Prins MH, Villalta S, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ*. 2004 Aug;329(7464):484–5.
51. 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*. 2013 Jul;382(9889):311–25.
52. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Goldhaber SZ. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005 Jan;93(1):76–9.
53. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2 Suppl):S3-9.
54. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov;359(19):2025–33.
55. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol*. 2004 Aug;126(4):443–54.

56. 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*. 1997 Feb;277(8):642–5.
57. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001 Jul;323(7305):131–4.
58. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug;280(7):605–13.
59. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000 May;132(9):689–96.
60. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec;160(22):3415–20.
61. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar;334(12):759–62.
62. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep;122(10):1712–23.

63. van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med.* 2017 Sep 19;167(6):410–7.
64. 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.* 2022 Jan 25;43(3):183–9.
65. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med.* 1993 Dec;153(24):2777–80.
66. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun;107(23 Suppl 1):I22-30.
67. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA.* 1994 Jan;271(3):223–5.
68. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Mar;159(3):864–71.

69. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997 Oct;112(4):974–9.
70. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1817–22.
71. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec;350(9094):1795–8.
72. Tromboemb E, Venosa L. *Protocols*. 2009.
73. Gruettner J, Walter T, Lang S, Meyer M, Apfaltrer P, Henzler T, et al. Importance of Wells score and Geneva score for the evaluation of patients suspected of pulmonary embolism. *In Vivo*. 2015;29(2):269–72.
74. 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*. 1999 Mar;159(5):477–82.
75. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.

76. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001 Jul;135(2):98–107.
77. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018 Nov;2(22):3226–56.
78. Kruij MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med.* 2002 Jul;162(14):1631–5.
79. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med.* 2010 Oct;15(5):399–406.
80. Tilve-Gómez A, Rodríguez-Fernández P, Trillo-Fandiño L, Plasencia-Martínez JM. Imaging techniques used in the diagnostic workup of acute venous thromboembolic disease. *Radiologia.* 2017;59(4):329–42.
81. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology.* 1993 Oct;189(1):133–6.

82. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis PW 3rd. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1975;17(4):247–57.
83. 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.* 2006 Jun;354(22):2317–27.
84. 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.* 2010 Aug;8(8):1716–22.
85. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003 Jun;58(6):470–83.
86. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990 May;263(20):2753–9.
87. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, 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.* 2020;41(4):543–603.
88. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002 May;136(9):691–700.

89. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med.* 2001 Sep;27(9):1481–6.
90. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(6):497.e1-497.e58.
91. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315–52.
92. Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2005 Mar;35 Suppl 1:12–20.
93. Ong CS, Marcum JA, Zehr KJ, Cameron DE. A Century of Heparin. *Ann Thorac Surg.* 2019 Sep;108(3):955–8.
94. BARRITT DW, JORDAN SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960 Jun;1(7138):1309–12.
95. Moreno-Palomares JJ, Fisac-Herrero RM, Herrero-Domingo A, Ferreira-Pasos EM, Grasa J, Reverte-Cejudo D. [Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis]. *An Med Interna.* 2001 Jul;18(7):364–8.
96. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous

- thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2000 Oct;84(4):559–64.
97. Mazokopakis EE, Vrentzos GE, Ganotakis ES. Low molecular weight heparin (nadroparine) versus oral anticoagulant (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis: comparison of efficacy, safety and hospitalisation period in 105 patients. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):565–6.
 98. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martinez A, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001 Jan;33(1):77–90.
 99. Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:21–39.
 100. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1999 May;130(10):800–9.
 101. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004 Feb;140(3):175–83.
 102. Segal JB, Streiff MB, Hofmann L V, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007 Feb 6;146(3):211–22.

103. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost.* 2000 Jan;83(1):14–9.
104. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41–53.
105. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr;366(14):1287–97.
106. 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.* 2013 Aug;369(9):799–808.
107. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec;361(24):2342–52.
108. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(7):615–24.
109. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr;366(14):1287–97.

110. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Dec 3;363(26):2499–510. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
111. 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*. 2013 Aug;369(9):799–808.
112. Pollack CVJ, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug;377(5):431–41.
113. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr;380(14):1326–35.
114. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022 Mar;58(3):246–54.
115. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA*. 1970 Dec 21;214(12):2163–72.
116. Harris T, Meek S. When should we thrombolyse patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature. *Emerg Med J*. 2005 Nov;22(11):766–71.

117. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr;370(15):1402–11.
118. Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Rali P, Yamashita Y, et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score. *European Respiratory Journal*. 2020 Jan 1;2002336.
119. DE WEESE MS, HUNTER DC. A vena cava filter for the prevention of pulmonary emboli. *Bull Soc Int Chir*. 1958 Mar;17(1):17–25.
120. Andreoli JM, Thornburg BG, Hickey RM. Inferior Vena Cava Filter-Related Thrombus/Deep Vein Thrombosis: Data and Management. *Semin Intervent Radiol*. 2016 Jun;33(2):101–4.
121. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters. *Arch Intern Med*. 2004 Jul;164(14):1541–5.
122. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022 Mar;58(3):246–54.
123. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.

124. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr;123(16):1788–830.
125. White RH, Geraghty EM, Brunson A, Murin S, Wun T, Spencer F, et al. High variation between hospitals in vena cava filter use for venous thromboembolism. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr;173(7):506–12.
126. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1950–6.
127. Stein PD, Matta F, Hull RD. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):655–61.
128. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;
129. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr;313(16):1627–35.
130. Decousus H. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prévention

- du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Vol. 112, *Circulation*. 2005. p. 416–22.
131. Rojas-Hernandez CM, Zapata-Copete JA, García-Perdomo HA. Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Oct;130:44–50.
 132. Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. Vol. 11, *Cancers*. Switzerland; 2019.
 133. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998 Apr;338(17):1169–73.
 134. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006 Feb;166(4):458–64.
 135. 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*. 1999 Sep;78(5):285–91.
 136. van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med*. 2017;(7):1–9.

137. Mahajan A, Brunson A, Adesina O, Keegan THM, Wun T. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv.* 2022 Jan;6(1):307–20.
138. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003 Jun;107(23 Suppl 1):117-21.
139. 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). *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Jul;36(20):2017–23.
140. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018 Sep;118(9):1668–78.
141. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(2):411–21.
142. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest.* 2022 Mar;161(3):781–90.
143. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous

- Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020 Jul;120(7):1128–36.
144. Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlén M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke.* 2001 Nov;32(11):2567–74.
 145. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994 Jun;120(11):897–902.
 146. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, 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.* 2020;41(4):543–603.
 147. 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.* 2020 Apr;18(4):905–15.
 148. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11):1866–74.
 149. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010 May;152(9):578–89.

150. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov;100(10):3484–8.
151. 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*. 2019 Oct;20(10):e566–81.
152. 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*. 2020 Feb;38(5):496–520.
153. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019 Jun;30(6):897–907.
154. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1028–35.
155. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:90–6.

156. 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. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul;349(2):146–53.
157. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2015 Aug;314(7):677–86.
158. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc*. 2005 Feb;293(6):715–22.
159. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Beven EG, Bay JW. Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Emboli in Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors: Anticoagulants or Inferior Vena Cava Filter? *Arch Intern Med*. 1987;
160. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PML, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993;
161. Schiff D, Deangelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer*. 1994 Jan 15;73(2):493–8.
162. Alvarado G, Noor R, Bassett R, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ, et al. Risk of intracranial hemorrhage with anticoagulation therapy in melanoma patients with brain metastases. *Melanoma Res*. 2012;22(4).

163. Vitale FV, Rotondo S, Sessa E, Parisi A, Giaimo V, D'Angelo A, et al. Low molecular weight heparin administration in cancer patients with hypercoagulability-related complications and carrying brain metastases: A case series study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2011 Jan 12;18(1):10–6.
164. Chai-Adisaksopha Lori-Ann; ALKindi, Said Y.; Cheah, Matthew; Crowther, Mark A.; Iorio, Alfonso CL. Outcomes of low-molecular-weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *Thromb Haemost*. 2017;117(03):589–94.
165. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, Coletti E, Neuberg D, Weber GM, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. *Blood*. 2015;
166. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Sep 1;14(9):1736–40.
167. Abdulla Wendy M.; Ratnaweera, Namali; Szefer, Elena; Ballantyne Scott, Brooke; Lee, Agnes Y. Y. AD. A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer. *Thromb Haemost*. 2020;120(04):702–13.
168. 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*. 2007 Dec;25(34):5490–505.

169. Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S60-5.
170. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018 Sep;118(9):1668–78.
171. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(2):411–21.
172. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2021 May;121(5):616–24.
173. Caiano L, Carrier M, Marshall A, Young AM, Ageno W, Delluc A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021 Oct;19(10):2468–79.
174. Mahé I, Agnelli G, Ay C, Bamias A, Becattini C, Carrier M, et al. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. *Thromb Haemost.* 2022 Apr;122(4):646–56.

175. Barca-Hernando M, Ortega-Rivera R, Lopez-Ruz S, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz MI, Marin-Romero S, et al. Prognostic Significance of Incidental Deep Vein Thrombosis in Patients with Cancer Presenting with Incidental Pulmonary Embolism. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug;12(8).
176. Barca-Hernando M, Muñoz-Martin AJ, Rios-Herranz E, Garcia-Escobar I, Beato C, Font C, et al. Case-Control Analysis of the Impact of Anemia on Quality of Life in Patients with Cancer: A Qca Study Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 May;13(11).
177. Marin-Romero S, Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Jara-Palomares L. Comment on “Severity of pulmonary embolism at initial diagnosis and long-term clinical outcomes: From the COMMAND VTE Registry”. Vol. 344, *International journal of cardiology*. Netherlands; 2021. p. 190–1.
178. Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Marin-Romero S, Garcia-Garcia V, Elias-Hernandez T, Candelera RO, et al. Risk of recurrent cancer-associated thrombosis after discontinuation of anticoagulant therapy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Mar 20;