

PROTOSCOLOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENQ.09.09.06/Septiembre 09

CAPÍTULO X

Valoración de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

RAMÓN RABUÑAL REY Y RAFAEL MONTE SECADES
Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo.

La relación entre enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer es conocida desde antiguo, y su mecanismo fue descrito por Virchow hace más de un siglo, a partir de la tríada compuesta por el estado protrombótico inducido por el tumor; lesión vascular y estasis sanguínea¹. Recientemente se ha observado, en un registro prospectivo multicéntrico que incluía a 5.451 pacientes consecutivos con trombosis venosa profunda (TVP), que el cáncer era una de las comorbilidades más frecuentes y estaba presente en el 32% de los casos².

Aunque la mayor parte de las ETV sobrevienen en fases avanzadas de la enfermedad neoplásica, se ha descrito asimismo un riesgo superior de ser diagnosticado de cáncer tanto tras una tromboembolia pulmonar (TEP)³ como tras una TVP⁴, hecho que ha sido ratificado con posterioridad en estudios poblacionales⁵. Este riesgo es sustancialmente mayor en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de ETV⁶, lo que indica que el cáncer está ya presente en ese momento. Asimismo, los cánceres diagnosticados en el primer año de seguimiento tras una ETV presentan extensión local en el 25% de los casos y metástasis hasta en un 40%⁷.

Por lo tanto, sería deseable poder identificar a los pacientes con ETV que presentan una neoplasia subyacente con el fin de alcanzar un diagnóstico temprano y así mejorar las posibilidades de tratamiento. En este sentido, en varios estudios se ha analizado la incidencia de cáncer en pacientes con ETV idiopática, usando como grupo control a sujetos con ETV secundaria a un factor de riesgo conocido, ya que tienen la misma enfermedad y tratamiento, donde la única diferencia entre los grupos sería el posible factor etiológico oculto (**tabla 1**)⁸⁻¹⁹. Estos estudios son dispares en sus características, con diferentes criterios de inclusión, variabilidad en la definición de ETV secundaria y distintos períodos de seguimiento, pero en prácticamente todos se aprecia un incremento entre 3 y 9 veces del riesgo de presentar un cáncer para los pacientes con ETV idiopática.

Hay algunas variables clínicas que nos permiten predecir cuáles son los pacientes con ETV idiopática con más probabilidad de presentar un cáncer subyacente. Se han descrito diferencias en relación con la edad, con una mayor incidencia en pacientes ancianos^{8,20} y, en consecuencia, la ausencia de cáncer en los pacientes más jóvenes²¹. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia en casos de trombosis recurrente^{10,13} o bilateral^{17,21}, llegando en este último caso a estar presente en el 45% de los pacientes²². Finalmente, la frecuencia de cáncer se duplica en la TVP idiopática de extremidades superiores, de forma que una cuarta parte de estos pacientes presenta una neoplasia local, en la mayoría de los casos, cáncer de pulmón o linfoma²³.

Con el fin de descartar la presencia de cáncer ante un caso de ETV se han propuesto diversas intervenciones: desde un enfoque básico que incluye anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica, radiografía de tórax y seguimiento posterior mínimo de 6 meses^{10,15,24} hasta evaluaciones más exhaustivas mediante

marcadores tumorales²⁵, ecografía²⁶ o tomografía computarizada (TC) abdominal y endoscopia digestiva alta y baja^{11,12}. Los resultados de estas aproximaciones han sido contradictorios. Por un lado, la neoplasia causante puede afectar virtualmente a cualquier órgano o sistema²⁷, lo que iría en contra de un estudio limitado, pero, por otra parte, la realización de estudios extensivos, además de problemas relativos al coste, darán lugar a falsos positivos, con la consiguiente escalada diagnóstica y la subsiguiente morbilidad. Otro factor que cabe tener en cuenta es la valoración del posible beneficio que se espera obtener, ya que se ha observado que los tumores diagnosticados en el año siguiente a un episodio de ETV presentan estadios avanzados y menor supervivencia²⁸.

Recientemente se han publicado 2 estudios que aportan luz sobre este campo. En una cohorte prospectiva²⁹ de 830 pacientes con ETV sin evidencia de cáncer en el estudio básico inicial, se practicó una evaluación limitada que incluía ecografía abdominal, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno prostático específico (PSA) en varones y CA-125 en mujeres, y posteriormente, seguimiento durante un año. Con la evaluación limitada inicial se consiguieron diagnosticar 13 neoplasias, que suponen el 48% de las encontradas al final del seguimiento, con un elevado porcentaje diagnosticadas en estadios tempranos (61%). Los factores independientes que se asociaron al diagnóstico de neoplasia en este estudio fueron la edad mayor de 70 años y la ETV idiopática.

El segundo estudio³⁰ es un ensayo multicéntrico en pacientes con ETV sin cáncer en el momento del diagnóstico que fueron aleatorizados en 2 grupos: uno de cribado intensivo que incluía ecografía y TC abdominopélvica, gastroscopia, colonoscopia, CEA, CA-125, alfafetoproteína, PSA en varones y mamografía y test de Papanicolaou en mujeres, y un grupo control al que no se realizaron estudios adicionales fuera de la práctica clínica habitual. Por proble-

Tabla 1. Estudios que valoran la incidencia de cáncer oculto en pacientes
con ETV según la etiología

	Estudio	Tipo ETV	Cribado realizado	Seguimiento (meses)	Idiopática		Secundaria	
					N.º pacientes/ N.º cáncer	% cáncer	N.º pacientes/ N.º cáncer	% cáncer
Aderka, 1986	Prospectivo	TVP	Básico + SOH	42	35/12	34	48/2	4
Monreal, 1988	Prospectivo	TVP		12	21/8	38	83/1	1
Monreal, 1991	Prospectivo	TVP	Básico + LDH + CEA + ECO + TC + Gastroscopia	15	31/7	23	82/5	6
Prandoni, 1992	Prospectivo	TVP	Básico	24	145/11	8	105/2	2
Monreal, 1993	Prospectivo	EP	Básico + LDH + CEA + ECO + Gastroscopia	18	27/6	22	51/3	6
Bastounis, 1996	Prospectivo	TVP	Básico + CEA + PTG + TC	24	86/21	24	207/8	4
Ahmed, 1996	Retrospectivo	TVP		12	113/3	3	83/0	0
Monreal, 1997	Retrospectivo	EP/TVP	Básico + LDH + CEA + PSA + PTG + TC	36	105/13	12	569/10	2
Achkar, 1997	Prospectivo		Básico + CEA + PSA + TC + Mamografía		78/13	17	154/5	3
Rance, 1997	Retrospectivo	TVP			279/18	6	530/8	2
Hettiarachchi, 1998	Prospectivo	TVP	Básico	6	137/10	7	189/3	2
Rajan, 1998	Retrospectivo	TVP		12	152/13	9	112/8	7
Oktar 2007	Prospectivo	TVP	Básico + PSA + ECO	24	126/10	8	121/0	0
Total					1.335/145	11	2.334/55	2

Estudio realizado:

Básico: anamnesis, exploración física, hemograma, coagulación, bioquímica con función hepática y CEA; antígeno carcinoembrionario; ECO: ecografía abdominal; ETV: enfermedad tromboembólica heces; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

renal, sedimento de orina y radiografía de tórax.

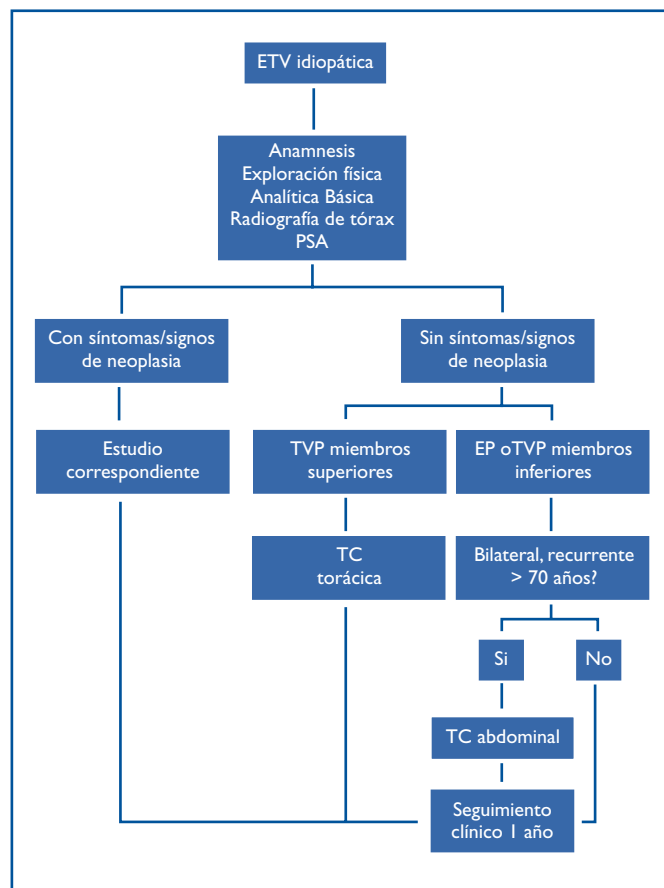
venosa; PSA: antígeno prostático específico; PTG: electroforesis de proteínas; SOH: sangre oculta en

mas metodológicos no se consiguió alcanzar la cifra propuesta de 1.000 pacientes, lo que limita la interpretación de los resultados. Finalmente, se evaluó a 201 pacientes. En el grupo de cribado intensivo se examinó a 99 pacientes, consiguiéndose diagnosticar 14 neoplasias con una demora media de un mes, mientras que en el grupo control, compuesto por 102 pacientes, se diagnosticaron 10 neoplasias, con una demora media de 11,6 meses. Aunque las neoplasias del grupo de cribado intensivo presentaban estadios más precoces (9/14 frente a 2/10 se clasificaron como estadio T1-2, N0, M0), no se demostraron diferencias de mortalidad en ambos grupos tras un seguimiento de 24 meses.

Sobre este segundo estudio se realizó posteriormente un análisis de decisión que indica que una estrategia basada en una TC abdominopélvica, citología de esputo y mamografía puede tener una buena relación coste-efectividad³¹. En este sentido, la mayor disponibilidad de modernos aparatos multidetector que permiten realizar exploraciones más rápidas y precisas podría suponer un avance considerable, tanto para el diagnóstico de cáncer, como para la evaluación de la extensión de la trombosis³².

En conclusión, las pruebas científicas disponibles muestran que debemos intentar excluir la presencia de una neoplasia oculta en los pacientes con ETV idiopática. En el caso de embolia pulmonar o TVP de extremidades inferiores, debe realizarse un estudio limitado que incluya una exhaustiva anamnesis y exploración física, una analítica con hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica hepática, renal y sedimento de orina, y una radiografía de tórax; en el caso de los varones se añadirá un PSA. La utilidad de otros marcadores tumorales es controvertida. En casos de sospecha clínica elevada consideramos que la TC abdominopélvica sería la prueba de elección, ya que permite valorar correctamente el retroperitoneo a la vez que proporciona

Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto para la búsqueda de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV).



EP: embolia pulmonar; PSA: antígeno prostático específico; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

información sobre vísceras huecas, y también sobre la extensión de la trombosis. En la trombosis venosa profunda de miembros superiores debe realizarse una TC torácica. Asimismo, es imprescindible en todos los casos realizar un seguimiento clínico prolongado de al menos un año (**fig. 1**).

Bibliografía

- Prandoni P, Piccioli A. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Frontiers Biosci.* 1997;2:12-21.
- Goldhaber SZ, Tapson VF; DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93:259-62.
- Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, Dexter L, Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1982;96:556-60.
- Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, Anderson FA Jr, Greene HL, Wheeler HB, Dalen JE. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1987;147:251-3.
- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998;351:1077-80.
- Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ.* 1994;308:891-4.
- Sørensen HT, Møllekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998;338:1169-73.
- Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer.* 1986;57:1846-9.
- Monreal M, Salvador R, Soriano V, Sabria M. Cancer and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1988;148:485.
- Prandoni P, Lensing AVW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1128-33.
- Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer.* 1991;67:541-5.
- Monreal M, Casals A, Boix J, Olazabal A, Montserrat E, Mundo MR. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest.* 1993;103:816-9.
- Ahmed Z, Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology.* 1996;47:261-5.
- Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med.* 1996;239:153-6.
- Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer.* 1998;83:180-5.
- Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost.* 1997;78:1316-8.
- Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;350:1448-9.
- Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost.* 1998;79:19-22.
- Oktar GL, Ergul EG, Kiziltepe U. Occult malignancy in patients with venous thromboembolism: risk indicators and a diagnostic screening strategy. *Phlebology.* 2007;22:75-9.
- Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, and the RIETE Investigators. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer. Findings from the RIETE. *J Thromb Haemost.* 2008;6:251-5.
- Subira M, Mateo J, Souto JC, Altes A, Fontcuberta J. Lack of association between venous thrombosis and subsequent malignancy in a retrospective cohort study in young patients. *Am J Hematol.* 1999;60:181-4.
- Bura A, Cailleux N, Bienvenu B, Leger P, Bissery A, Boccalon H, et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J Thromb Haemost.* 2004;2:441-4.

23. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10:455-7.
24. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:785-93.
25. Enguidanos MJ, Todoli JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez-Biedma S, et al. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *An Med Interna*. 2002; 19:561-6.
26. Netzer P, Binek J, Hammer B, Schmassmann A. Utility of abdominal sonography in patients with idiopathic deep vein thrombosis. *J Clin Ultrasound*. 1999;27:177-81.
27. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165:1782-7.
28. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50.
29. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2: 876-81.
30. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884-9.
31. DI Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2391-6.
32. Bierry G, Holl N, Kellner F, Riehm S, Roedlich MN, Greget M, et al. Venous thromboembolism and occult malignancy: simultaneous detection during pulmonary CT angiography with CT venography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:885-9.

CAPÍTULO XI

Tratamiento de la embolia pulmonar aguda

FRANCISCO GABRIEL BOTELLA^a, MANUEL LABIÓS GÓMEZ^a

Y MARCIAL MARTÍNEZ SILVESTRE^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

^bUnidad de Citometría de Flujo. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda

La presentación de la tromboembolia pulmonar (TEP) varía desde un pequeño émbolo periférico a una TEP masiva. Por tanto, es fundamental identificar de forma temprana, mientras la presión arterial sistémica esté preservada, a los pacientes con un alto riesgo de desarrollar episodios clínicos adversos antes de que presenten un shock cardiogénico o una parada cardíaca. Por todo ello, la estratificación del riesgo en los pacientes con TEP ha adquirido una gran relevancia en los últimos años, puesto que la utilización adecuada de los métodos diagnósticos actualmente disponibles nos permite identificar a un porcentaje elevado de este tipo de pacientes, clasificarlos, evaluarlos e iniciar sin demora el tratamiento más adecuado, ya sea la anticoagulación convencional, la trombólisis o la embolectomía¹.