



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Evaluación y Validación del Índice Epiphany en
la Estratificación Pronóstica del Paciente con
Cáncer y Tromboembolismo Pulmonar**

D. Manuel Sánchez Cánovas

2021

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN
LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON
CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**

Manuel Sánchez Cánovas

Director: Alberto Carmona Bayonas

Tutor: Vicente Vicente García



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Alberto Carmona Bayonas, Doctor de Universidad del Área de Oncología Médica en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Evaluación y validación del Índice EPIPHANY en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar", realizada por D. Manuel Sánchez Cánovas, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de abril de 2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carmona', with a horizontal line underneath.

A Itziar

A mi abuela Paquita

A mis padres y hermanos

ÍNDICE

1. Introducción: páginas 18 - 96

1.1 Características de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en el paciente oncológico: páginas 18 - 42

1.1.1 Prevalencia e incidencia de la ETE en el paciente oncológico

1.1.2 Factores de riesgo de la ETE en el paciente oncológico

1.1.2.1 Factores clínicos no específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETE en el paciente con cáncer

1.1.2.2 Factores biológicos no específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETE en el paciente con cáncer

1.1.2.3 Factores clínicos específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETE en el paciente con cáncer

1.1.2.4 Factores biológicos específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETE en el paciente con cáncer

1.1.3 Biología molecular de la ETE en el paciente oncológico

1.1.3.1 Incremento de las proteínas pro-coagulantes

1.1.3.2 Potenciación de la capacidad hemostática de células del sistema circulatorio

1.1.4 Modelos de predicción del riesgo trombótico en el paciente oncológico

1.1.5 Impacto pronóstico y económico de la ETE en el paciente oncológico

1.2 Tromboembolismo pulmonar (TEP) y cáncer: páginas 42 - 84

1.2.1 Epidemiología del TEP

1.2.2 Fisiopatología del TEP

1.2.2.1 Alteraciones en el intercambio gaseoso

1.2.2.2 Disfunción del ventrículo derecho (VD)

1.2.3 Formas de presentación del TEP: implicaciones clínicas y diagnósticas.

1.2.3.1 TEP sospechado

1.2.3.2 TEP no sospechado

1.2.4 Tratamiento del TEP

1.2.4.1 Tratamiento inicial del TEP asociado a cáncer

1.2.4.2 Tratamiento de mantenimiento del TEP asociado a cáncer

1.2.4.3 Tratamiento más allá de los 6 meses del diagnóstico de TEP

1.2.4.4 Fibrinólisis

1.2.4.5 Filtro de vena cava inferior (FVCI)

1.2.4.6 Tratamiento del TEP recurrente

1.2.5 Escalas pronósticas de TEP

1.2.5.1 Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

1.2.5.2 Escala PESI Simplificada (PESI-S)

1.2.5.3 Modelo del Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE)

1.2.5.4 Otras escalas

1.3 El Índice EIPHANY: páginas 84 - 96

1.3.1 Diseño del Índice EIPHANY

1.3.2 Resultados del Índice EIPHANY

1.3.3 Significación clínica del Índice EIPHANY

1.3.4 Justificación de la necesidad de validar el Índice EIPHANY

2. Material y métodos: páginas 97 - 118

2.1 Objetivos: páginas 97 - 98

2.1.1 Objetivo primario

2.1.2 Objetivos secundarios

2.2 Diseño del estudio: páginas 98 - 103

2.2.1 Tipo de estudio

2.2.2 Definición de la población

2.2.2.1 Criterios de inclusión

2.2.2.2 Criterios de exclusión

2.2.3 Periodo de reclutamiento y observación

2.2.4 Determinación del tamaño muestral

2.3 Variables del estudio: páginas 103 - 104

2.3.1 Variable principal

2.3.2 Variables secundarias

2.4 Análisis estadístico: páginas 104 - 111

2.5 Aspectos éticos: páginas 111 - 113

2.5.1 Consideraciones generales

2.5.2 Evaluación beneficio - riesgo

2.5.3 Hoja de información y formulario de consentimiento

2.5.4 Confidencialidad de los datos

2.5.5 Interferencia con los hábitos de prescripción

2.6 Consideraciones prácticas: páginas 114 - 118

2.6.1 Plan de trabajo

2.6.2 Proceso y almacenamiento de datos

2.6.3 Comunicación de reacciones adversas

2.6.4 Condiciones de publicación

2.6.5 Responsabilidades del promotor

2.6.6 Responsabilidades del investigador coordinador

2.6.7 Responsabilidades del investigador

3. Resultados: páginas 119 - 193

3.1 Características basales de la muestra: páginas 119 - 131

3.1.1 Datos clínicos no relacionados con comorbilidad oncológica

3.1.2 Datos clínicos relacionados con comorbilidad oncológica

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

3.1.3 Datos clínicos relacionados con comorbilidad trombótica

3.2 Presentación de los episodios de TEP: páginas 131 - 142

3.2.1 Datos clínicos al diagnóstico de TEP

3.2.2 Datos radiológicos al diagnóstico de TEP

3.2.3 Datos analíticos al diagnóstico de TEP

3.3 Datos de inestabilidad al diagnóstico de TEP: páginas 143 - 144

3.4 Manejo y complicaciones de los episodios de TEP: páginas 144 - 148

3.4.1 Ámbito asistencial y estrategia terapéutica

3.4.2 Análisis de complicaciones post-diagnóstico de TEP

3.5 Análisis de las características del Índice EIPHANY: páginas 148 - 161

3.5.1 Estratificación de la muestra en base al Índice EIPHANY

3.5.2 Validación del Índice EIPHANY

3.5.3 Comparación del Índice EIPHANY frente a otras escalas para predicción de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP

3.5.4 Comparación del Índice EIPHANY frente a otras escalas para predicción de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP

3.6 Retrombosis tras diagnóstico de TEP: páginas 161 - 164

3.7 Eventos hemorrágicos tras diagnóstico de TEP: páginas 164 - 167

3.8 Mortalidad tras diagnóstico de TEP: páginas 167 - 169

3.9 Efecto pronóstico de la presentación clínica del TEP: páginas 169 - 179

3.10 Manejo ambulatorio de los pacientes con TEP en base a la estratificación por el Índice EPIPHANY: páginas 180 - 193

4. Discusión: páginas 194 - 271

4.1 Análisis de las características basales de la muestra: páginas 196 - 208

4.1.1 Características demográficas.

4.1.2 Situación funcional

4.1.3 Factores de riesgo y comorbilidades

4.1.4 Cáncer y su tratamiento

4.1.4.1 Patología tumoral de base

4.1.4.2 Histología tumoral

4.1.4.3 Estadiaje tumoral

4.1.4.4 Tratamiento antitumoral

4.2 Análisis de los episodios de TEP: páginas 208 - 217

4.2.1 TEP-S vs TEP-I: prevalencia de las entidades

4.2.2 Datos radiológicos vinculados al TEP

4.2.3 Momento de aparición del TEP

4.2.4 Criterios de riesgo al diagnóstico de TEP

4.3 El Índice EIPHANY como modelo pronóstico de complicaciones y mortalidad

post-diagnóstico de TEP: páginas 218 - 246

4.3.1 Interacciones entre variables del árbol de decisión EIPHANY y distribución en grupos de riesgo

4.3.2 Características del Índice EIPHANY como prueba diagnóstica

4.3.2.1 Parámetros de validez

4.3.2.2 Parámetros de seguridad

4.3.2.3 Razones de verosimilitud

4.3.3 Capacidad discriminativa y calibración del modelo: EIPHANY versus escalas previas

4.3.4 Análisis de los episodios de retrombosis

4.3.5 Análisis de los episodios hemorrágicos

4.3.6 Análisis de mortalidad en base a la estratificación realizada por el Índice EIPHANY

4.3.6.1 Análisis de las causas de fallecimiento

4.3.6.2 Relación entre la estratificación según el Índice EIPHANY y mortalidad

4.4 Análisis de eventos sospechados versus incidentales en el paciente oncológico :

páginas 246 - 255

4.4.1 Perfil de pacientes como indicador de eventos sospechados/incidentales

4.4.2 Características radiológicas de eventos sospechados versus incidentales

4.4.3 Manejo y evolución de eventos sospechados versus incidentales

4.5 Análisis del manejo ambulatorio del TEP en el paciente oncológico : páginas

255 - 268

4.6 Aplicabilidad clínica: páginas 268-270

4.7 Limitaciones: páginas 270-271

5. Conclusiones: página 272

6. Bibliografía: páginas 273 - 316

7. Anexos: páginas 317 - 367

7.1 Anexos a la Introducción : páginas 317 - 323

7.1.1 Clasificación propuesta por los investigadores del grupo EIPHANY para dividir a los pacientes oncológicos que padecen un tromboembolismo pulmonar

7.1.2 Escala de Wells original y simplificada

7.1.3 Escala de Ginebra original y simplificada

7.1.4 Posología de anticoagulantes por vía parenteral según especificaciones de ficha técnica

7.1.5 Posología de anticoagulantes orales de acción directa según especificaciones de ficha técnica

7.1.6 Recomendaciones sobre el tratamiento de mantenimiento de la ETEV en el paciente oncológico según el consenso SEOM - SEMI - SEHH

7.1.7 Escala PESI

7.1.8 Escala PESI simplificada

7.1.9 Modelo RIETE

7.1.10 Escala Española

7.1.11 Score pronóstico de Ginebra

7.2 Anexos al Material y Métodos: páginas 323 - 357

7.2.1 Relación de centros hospitalarios participantes

7.2.2 Relación de variables secundarias de la tesis doctoral

7.2.3 Aprobación del estudio por parte del CEIC del Hospital Universitario

Jose María Morales Meseguer

7.2.4. Segunda aprobación del estudio por parte del CEIC del Hospital Universitario Jose María Morales Meseguer tras ajuste del protocolo así como del Consentimiento Informado a la nueva normativa legal relacionada con el manejo y tratamiento de los datos de los pacientes

7.2.5 Aprobación de la AEMPS como estudio observacional NO EPA

7.2.6 Consentimiento Informado para Pacientes

7.2.7 Consentimiento Oral ante Testigos

7.2.8 Hoja de Información al Paciente

7.3 Anexos a los Resultados: páginas 358 - 364

7.3.1 Tablas de contingencia entre variables del árbol de decisión EIPHANY y desarrollo de complicaciones en los 15 primeros días post-diagnóstico de TEP

7.3.2 Tablas de contingencia para cálculo de los parámetros de validez y seguridad (outcome: complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP) de los modelos pronósticos

7.3.3 Tablas de contingencia para cálculo de los parámetros de validez y seguridad (outcome: mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP) de los modelos pronósticos

7.4 Índice de abreviaturas: páginas 364 - 367

8. Agradecimientos: página 368-369

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Características de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en el paciente oncológico

1.1.1 Prevalencia e incidencia de la ETE en el paciente oncológico.

En 1856, Trousseau describió la asociación entre ETE y cáncer (1). La patología maligna induce un cambio en el equilibrio hemostático desplazando el mismo hacia un estatus pro-coagulante (2) lo cual a menudo es impulsado por los mismos oncogenes responsables de la transformación neoplásica (3). Se estima que entre un 20 y un 30% de las ETE de debut están asociadas con patología oncológica, lo cual se refleja en los datos extraídos de los siguientes estudios:

- En un estudio de casos y controles anidado realizado en la población del condado de Olmsted (Minnesota), se compararon 625 habitantes (estratificando por edad y sexo) diagnosticados de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP) versus el mismo número de personas sin dicho diagnóstico (4). El riesgo atribuible para neoplasia maligna activa fue del 18% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 13,4 - 22,6%).
- Un grupo de investigación empleó datos de pacientes hospitalizados en California (5). Dentro de una cohorte de 21002 pacientes que habían sido diagnosticados de ETE en el año 1996, un 20% presentó asociación de su patología trombótica con enfermedad maligna.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- En un tercer estudio se obtuvo registros médicos de residentes del área metropolitana de Worcester con un total de 1399 sujetos que presentaron un episodio confirmado de ETEV (6). De estos pacientes, el 29% tenía una neoplasia maligna reciente o activa.
- El Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE), que incluyó a 35000 pacientes con ETEV sintomática en un periodo de tiempo comprendido entre 2001 y 2011, reportó cáncer activo en 6075 pacientes, lo que supone un 17% de la muestra (7).
- El estudio Tromsø es un proyecto de seguimiento prospectivo en una población de 26000 sujetos (8). Los participantes fueron seguidos por ETEV desde 1994 a 2007. De 462 pacientes con un primer evento de trombosis venosa, 106 tenían un cáncer activo (23%).
- Finalmente, resaltar los datos de un estudio observacional con una cohorte de pacientes del Reino Unido, de los cuales se obtuvo información de hospitalización y causa de muerte entre 2001 y 2011 (9). Entre sus objetivos se incluía estimar la incidencia de un primer episodio de ETEV. La cohorte de pacientes con ETEV asociada a cáncer constituía un 18,6%. La tasa de incidencia de un primer episodio de ETEV en persona con cáncer activo fue de 5,8 (IC del 95%: 5,7-6,0) por cada 100 personas-año.

A pesar de estos datos se sugiere que la verdadera incidencia de ETEV en pacientes oncológicos es superior puesto que en un 50% de las autopsias llevadas a cabo en esta población se objetivan signos de trombosis (10). No obstante, la incidencia de ETEV en pacientes con cáncer ha aumentado en los últimos años, como se puede apreciar en los siguientes trabajos:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- A través de la Encuesta de Alta Hospitalaria Nacional de Estados Unidos entre los pacientes hospitalizados con cáncer entre 1979 y 1999, se informó de que la incidencia acumulada de trombosis venosa aumentó desde finales de la década de 1980 en adelante (1,5% en 1989), y esta tendencia continuó hasta fines de la década de 1990 (3,5% en 1999) (11).
- Una tendencia similar se observó en otro estudio de datos de alta hospitalaria (12). En él, la incidencia acumulada de trombosis venosa fue del 3,6% de 1995 a 1996 y del 4,6% de 2002 a 2003 (aumento del 28%).
- En un estudio con enlace de cuatro bases de datos del Reino Unido se observó un aumento similar en la incidencia de trombosis venosa con el tiempo en pacientes con cáncer, pero no en controles sin cáncer (13).

El aumento de la incidencia de ETEV en población oncológica se puede explicar por varios factores como son el aumento de la esperanza de vida (relacionado con los avances terapéuticos) y a la mejora en las técnicas de imagen (empleadas tanto para reevaluación de la enfermedad como para la detección de complicaciones secundarias a la misma o a los tratamientos aplicados), así como una mayor conciencia de la asociación entre el cáncer y la ETEV, por lo que se espera que la incidencia aumente aún más en el futuro (14, 15).

1.1.2 Factores de riesgo de la ETEV en el paciente oncológico.

La patogénesis de la ETEV asociada a cáncer es compleja y multifactorial. En ella toman parte factores de riesgo, clínicos y biológicos, que son comunes a los pacientes con cáncer y a la población general.

Mientras que en los pacientes con una neoplasia maligna también hay una serie de factores clínicos y biológicos específicos de la enfermedad, que hacen que la patogenia de la trombosis asociada al cáncer sea única.

En conjunto, estos factores favorecen el cambio del equilibrio hemostático hacia una condición protrombótica, como lo demuestra la aparición de modificaciones en la coagulación subclínicas en casi todos los pacientes con cáncer. Estos pacientes presentan constantemente altos niveles de biomarcadores circulantes de hipercoagulabilidad (16).

Si un paciente oncológico desarrolla un evento trombotico, probablemente no esté relacionado con la presencia aislada de un único factor de riesgo, sino que la combinación de varios de ellos influirá en la aparición de ETEV (17).

1.1.2.1 Factores clínicos no específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETEV en el paciente con cáncer.

En esta categoría se incluye la edad avanzada (18-21), la obesidad (20, 22-24) o los antecedentes personales de ETEV (19, 23, 25-28). La hospitalización también forma parte de estos factores, de hecho, entre los adultos hospitalizados se notificó ETEV en más de 547000 pacientes (tasa anual de 239 por 100000 personas hospitalizadas), con más de 28700 muertes anuales dentro de este colectivo (21).

Las infecciones también han sido descritas como potenciales factores de riesgo de ETEV. En un estudio de casos y controles basado en una población de pacientes con ETEV diagnosticada en el hospital (n = 15009), la tasa de incidencia estimada para ETEV aumentó 3 veces en comparación con aquellos sin un evento infeccioso durante el año anterior a la trombosis (29).

Finalmente, resaltar la importancia de otras comorbilidades (enfermedad renal, respiratoria, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia) así como la inmovilización prolongada (16, 17) como elementos que pueden incrementar la probabilidad de desarrollar ETEV.

1.1.2.2 Factores biológicos no específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETEV en el paciente con cáncer.

La leucocitosis y la trombocitosis se asocian a una mayor probabilidad de ETEV (30, 31). Además, en el paciente oncológico se vinculan con mal pronóstico (32). La anemia, en concreto una cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dl, se asocia con un incremento del riesgo de ETEV de 1,8 veces (24).

También se ha descrito asociación entre los grupos sanguíneos ABO y el riesgo de ETEV. Los grupos sanguíneos no 0 están asociados a un mayor riesgo de trombosis (33), llegando a ser hasta un 30% superior con respecto a los pacientes del grupo sanguíneo 0 (34). Los grupos A1 y B podrían considerarse de alto riesgo (35).

La influencia de la trombofilia hereditaria en pacientes con cáncer puede ser más difícil de demostrar que en la población general ya que el riesgo de trombosis por cáncer, per se, posiblemente supere la contribución de la patología trombofílica (16). Sin embargo, en presencia de cáncer, los genotipos protrombóticos pueden aumentar aún más el riesgo trombótico (36). Por ejemplo, el riesgo de ETEV de los pacientes con cáncer y mutación del factor V Leiden aumentó de 2 a 12 veces, en comparación con los pacientes sin esta alteración genética (34, 37, 38).

En cuanto a la mutación del gen de protrombina 20210A los estudios han mostrado resultados contradictorios, posiblemente debido a la rareza de esta mutación (16). Sin embargo, en un proyecto de investigación se encontró que los pacientes con cáncer y la mutación de protrombina 20210A tenían un riesgo cuatro veces mayor de ETEV en comparación con los pacientes con cáncer no portadores y un aumento de 18 veces en comparación con los no portadores sin cáncer (37).

1.1.2.3 Factores clínicos específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETEV en el paciente con cáncer.

A la hora de describir estos factores hay que tener en cuenta que se pueden distribuir en dos grandes grupos. En primer lugar, nos encontramos con aquellos en relación con la propia enfermedad oncológica, como es el caso del propio tumor primario. El cáncer de páncreas (18, 39-44) y los tumores cerebrales (18, 37, 39, 45-47) son los más trombogénicos con una incidencia anual de ETEV de entorno al 14 y el 11%, respectivamente (41).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Aunque las diferencias en el diseño de los estudios hacen difícil llevar a cabo una adecuada comparación de las tasas de ETEV en función del tumor primario, hay otros tumores que se asocian a un riesgo incrementado de trombosis como son el de estómago, riñón, útero, pulmón, ovario, vejiga y testículo (18, 37, 40, 48, 49).

Además del tumor primario, también hay que tener en cuenta factores anatómicos (50). Algunos tumores llevan asociado de forma inherente un mayor riesgo trombótico debido a que comprimen o invaden vasos sanguíneos.

Cabe destacar el carcinoma renal cuando invade la vena cava inferior, el hepatocarcinoma que puede infiltrar la vena hepática, los conglomerados adenopáticos axilares asociados al cáncer de mama que pueden comprometer el retorno venoso en las venas de los miembros superiores, los tumores ginecológicos o los bloques adenopáticos de tumores germinales o del tubo digestivo distal que pueden comprimir venas mayores dando lugar a fenómenos trombóticos en los miembros inferiores (MMII) o las neoplasias mediastínicas, las cuales pueden afectar a la vasculatura pulmonar.

La asociación entre la localización anatómica y el riesgo trombótico no sólo está condicionada por la compresión o invasión de estructuras sino también por la vascularización fisiológica de los órganos. Por ejemplo, en el cáncer de páncreas los tumores localizados en el cuerpo y la cola tienen de dos a tres veces más riesgo que los de cabeza, con una hazard ratio (HR) de 1,9 (IC 95%: 0,5-6,7) y de 2,9 (IC 95%: 1-8,5), respectivamente (51).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Probablemente esto se deba a que la vascularización de cuerpo y cola es doble mientras que la de la cabeza es simple. Las relaciones anatómicas también pueden influir si las trombosis son en la vena esplénica, que suelen ser muy frecuentes en estos pacientes.

Finalmente, dentro de los factores clínicos hay que tener en cuenta el estadiaje tumoral (52). La enfermedad tumoral avanzada incrementa el riesgo de ETEV en comparación con aquella que se ha diagnosticado en fases precoces. Esto se ha visto en distintos tipos de tumores:

- Cáncer de páncreas: la enfermedad metastásica aumenta el riesgo de ETEV dos veces más que la localizada (HR 1,9; IC 95%: 0,7-5,1), con una incidencia acumulada de ETEV después de la detección de la metástasis de 87,3/1.000 personas/6 meses (IC 95%: 38-136,6), frente a una incidencia acumulada de ETEV de 50/1.000 personas/6 meses (IC 95%: 2,2-97,8) para la enfermedad localizada (51).
- Cáncer gástrico: en el estadio IV la incidencia de ETEV en el paciente con adenocarcinoma gástrico alcanza entre un 12 y un 17% dentro del primer año post-diagnóstico, ascendiendo la cifra hasta un 24,4% en aquellos casos en los que se alcanzan los dos años de supervivencia (53, 54). De hecho, de forma prospectiva se ha demostrado que los estadios más avanzados presentan un mayor riesgo de trombosis con una Odds Ratio (OR) de 5,16 (IC 95%: 1,29 - 20,73, p=0,021) (55).
- Cáncer de ovario: se ha llevado a cabo un estudio de casos y controles en cáncer de ovario en el que se describió ETEV en un 16% de las pacientes con estadios I y II, siendo las cifras superiores en los estadios III y IV con una prevalencia del 46,7% y 28,9% (56). Además, en el análisis multivariante, el estadio avanzado (FIGO III-IV) se asoció de forma estadísticamente

significativa a ETEV: el 75,6% de las pacientes con trombosis presentaban un estadio tumoral III-IV, mientras que solamente un 56,9% de las pacientes sin patología trombótica presentaban dichos estadios.

- Cáncer de pulmón: el riesgo de ETEV se incrementa 2,45 veces por cada avance en el estadiaje de los tumores de pulmón de naturaleza no microcítica (57). De hecho, la presencia de enfermedad metastásica incrementa en 4 veces la probabilidad de desarrollar trombosis (58).
- Cáncer de útero: en un análisis de 23122 mujeres con tumores uterinos la incidencia de trombosis fue del 16% en el estadio IV frente al 5,1%, 7,7% y 13,8% en estadios I, II y III, respectivamente (59). La diferencia entre la incidencia de ETEV en mujeres con enfermedad extra-uterina y patología localizada en el útero fue más marcada en otro estudio en el que los porcentajes fueron del 27,5% y el 2,5% con una OR de 14,8 (IC 95%: 4 - 54,2) (60). También destacan dos trabajos en los que se demostró que la enfermedad avanzada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombosis (61, 62).

Como se ha dicho al inicio de esta sección del texto, además de los factores relacionados con el tumor primario, el riesgo trombótico también puede venir determinado por el tipo de tratamiento oncológico que recibe el paciente.

Entre los factores relacionados con el tratamiento destaca la quimioterapia (QT), que se considera un factor de riesgo independiente para la aparición de ETEV en el paciente oncológico, incrementando hasta seis veces el riesgo de padecer un evento tromboembólico (63). La QT puede dañar el endotelio vascular generando que pierda sus propiedades anti-trombóticas (64), inducir sobre-expresión de factor tisular o liberar micropartículas pro-coagulantes (65).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

No todos los agentes citotóxicos tienen la misma capacidad trombogénica. Entre ellos destaca el cisplatino, fármaco que según un meta-análisis (66) que incluyó un total de 549 estudios, se asocia a un riesgo relativo (RR) de 1,67 (IC 95%: 1,25 - 2,23; $p=0,01$) con una incidencia de ETEV del 1,92% (IC 95%: 1,07 - 2,76) en los pacientes tratados con cisplatino versus 0,79% (IC 95%: 0,45 - 1,13) en aquellos pacientes que no recibieron este fármaco. El irinotecán es otro citotóxico a resaltar en el ámbito de la trombosis y cáncer. Un estudio retrospectivo que incluyó más de 2000 pacientes con neoplasias no hematológicas demostró que irinotecán se asocia de forma independiente con el desarrollo de ETEV (HR 1,89, IC 95%: 1,29 - 3,59, $p=0,05$) (67).

Además de la QT, hay otros tratamientos médicos de actuación sistémica empleados en oncología que están asociados a un incremento del riesgo de ETEV:

- Agentes frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR): un meta-análisis describió que el RR de trombosis con cetuximab y panitumumab fue de 1,32, lo que suponía un 32% de aumento del riesgo de ETEV (IC 95%: 1,07 - 1,63; $p= 0,01$) (68). Posteriormente, en 2016, se publicó otro meta-análisis en el que se evaluó el riesgo de trombosis en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón tratados con agentes anti-EGFR. La OR para eventos trombóticos de alto grado fue de 1,73 (IC 95%: 1,32 - 2,26, $p<0,001$) (69).
- Inhibidores de la tirosin-quinasa: dentro de esta familia de fármacos tienen interés, desde un punto de vista trombótico, el lenvatinib y el cabozantinib. Los estudios fase III que proporcionaron la aprobación a estos medicamentos describieron como frecuentes la aparición de eventos trombóticos venosos, 5.4% con lenvatinib y 5.6% con cabozantinib (70, 71).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Hormonoterapia (HT): en el cáncer de mama destaca el tamoxifeno como terapia anti-neoplásica trombogénica. En un meta-análisis publicado en 2011 se comparó el tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa como tratamiento adyuvante hormonal en mujeres post-menopáusicas (72). El empleo de inhibidores de aromatasa supuso una reducción del riesgo de ETEV de un 45% frente a las pacientes que recibieron tamoxifeno (RR 0,55; IC95%: 0,46-0,64; $p < 0,001$). En cuanto al cáncer de próstata, la otra patología oncológica en la que la HT se emplea con frecuencia, destacan dos estudios poblacionales de gran escala en los que se demuestra que el bloqueo androgénico completo puede llegar a incrementar hasta tres veces el riesgo de trombosis (73, 74).
- Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK 4/6): un meta-análisis publicado en el año 2020 confirma que las pacientes con cáncer de mama tratadas con palbociclib, ribociclib o abemaciclib más HT presentan un mayor riesgo de trombosis (RR 2,62; IC 95%: 1,21-5,65; $p = 0,01$) que aquellas reciben únicamente HT (75).

No obstante, no todo se limita a los tratamientos sistémicos ya que la radioterapia (RT) o la cirugía oncológica también incrementan el riesgo de trombosis. Un estudio prospectivo observacional con una población heterogénea tanto por el tipo tumoral como el estadio incluyó un total de 821 pacientes (76). Se llevó a cabo un análisis multivariante en el que se describió que la RT (HR 2,3; IC 95%: 1,2-4,4; $p = 0,012$) y los tratamientos quirúrgicos (HR 2,4 IC 95% 1,1-5,5; $p = 0,032$) aumentaban el riesgo de ETEV. El riesgo relacionado con la cirugía no solamente es por el acto quirúrgico en sí, sino que hay que tener en cuenta el post-operatorio inmediato en el que se suman factores tales como la duración de la hospitalización, la inmovilización, etc...

Para finalizar conviene recordar que algunos tratamientos que podemos emplear de forma complementaria a la terapia anti-neoplásica pueden asociarse a una mayor probabilidad de ETEV. Los análogos de la trombopoyetina incrementan el riesgo de trombosis entre un 48 y un 57% (77-79) mientras que los glucocorticoides administrados de forma continuada durante más de 3 meses o con dosis acumuladas elevadas pueden duplicar dicho riesgo (80).

1.1.2.4 Factores biológicos específicos de población oncológica que incrementan el riesgo de ETEV en el paciente con cáncer.

La histología representa el primer factor a tener en cuenta dentro de esta categoría. Se han publicado datos interesantes al respecto, como son:

- Los tumores tipo adenocarcinoma parecen asociarse a un mayor riesgo trombogénico con respecto a los carcinomas epidermoides (42).
- A mayor grado tumoral, y por lo tanto menos diferenciada la neoplasia, más elevada es la probabilidad de desarrollar una trombosis (81).
- En el cáncer de ovario, el subtipo histológico de células claras tiene el doble de incidencia de ETEV con respecto a las otras formas (82).
- Dentro del grupo de los tumores cerebrales, el glioblastoma multiforme es el que asocia con un 70% más de riesgo de patología trombótica (83).
- En el cáncer gástrico, la presencia de células en anillo de sello constituye un factor de riesgo de trombosis (84).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La elevación de los marcadores tumorales puede constituir un indicador de mayor riesgo trombótico puesto que unos valores altos traducen una alta carga tumoral, lo cual se ha descrito en el cáncer de ovario con el marcador Ca 125 (85).

Finalmente, las publicaciones más recientes sobre la fisiopatología de la ETEV en el paciente oncológico describen que las mutaciones en oncogenes y en genes supresores de tumores contribuyen al mayor riesgo trombótico en el paciente oncológico (16). Esto se explica, en parte, porque dichas alteraciones genéticas inducen el reclutamiento de células inflamatorias, las cuáles presentan propiedades tanto pro-angiogénicas como procoagulantes (86,87).

No obstante, dichas mutaciones también pueden incrementar la producción de moléculas que favorezcan el desarrollo de la ETEV como el factor tisular (FT). Las mutaciones en KRAS y las delecciones de p53 en cáncer colorrectal pueden incrementar la concentración de FT ya sea a través de la producción de micropartículas o mediante secreción directa (88).

La sobre-expresión de EGFR (89) y HER2 (90), las mutaciones en MET (91) o la pérdida de expresión de PTEN (92) también contribuyen a un aumento en los niveles de FT. Recientemente, se ha descrito que las mutaciones en ALK en cáncer de pulmón se asocian a un mayor riesgo trombótico (93, 94).

1.1.3 Biología molecular de la ETEV en el paciente oncológico

Se han descritos dos mecanismos pro-trombóticos que justifican la asociación existente entre la ETEV y el cáncer (16):

- Un incremento de la expresión de proteínas que activan el sistema de la coagulación, inducido por las células cancerígenas.
- La potenciación de la capacidad hemostática de las plaquetas, leucocitos y células endoteliales, lo que también se encuentra influido por el tejido tumoral.

1.1.3.1 Incremento de las proteínas pro-coagulantes.

El FT es iniciador primario de la coagulación, tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas. Neoplasias sólidas y hematológicas expresan de forma constitutiva el FT, y sus niveles parecen estar asociados con una mayor agresividad del tumor:

- En glioblastomas y en tumores pancreáticos las cifras de FT se correlacionan con el grado de malignidad y la vascularización del tumor (95-98).
- En cáncer de páncreas y colon los niveles plasmáticos de FT se correlacionan con el tamaño tumoral (88, 99).

Esta proteína, además de jugar un papel central en la generación de trombina, también contribuye a la progresión tumoral mediante un incremento de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (16). Además, los niveles de FT se encuentran relacionados con las micropartículas (MP).

Las MP se definen como vesículas de membrana que son producidas por las células a través de un mecanismo de exocitosis en respuesta a la activación celular o bien a la apoptosis. Su concentración se encuentra incrementada en pacientes con patología maligna (100,101) y contienen altas concentraciones de FT contribuyendo a un estatus pro-trombótico (102-104), además de favorecer la progresión tumoral por sus propiedades angiogénicas (105). Actualmente, se encuentra en estudio su capacidad para la predicción de ETEV (106).

Otras moléculas para tener en cuenta son:

- Proteína procoagulante del cáncer: activa el factor X de la coagulación, independientemente del factor VII. Su expresión se ha detectado en células malignas, pero no en tejido normal (107). Esto se ha descrito, por ejemplo, en pacientes con cáncer de mama en las que, tras la remisión de la enfermedad, los niveles plasmáticos de dicha proteína han pasado a ser indetectables (108).
- Heparanasa: activa la vía extrínseca de la coagulación e incrementa la expresión y actividad del factor tisular (109, 110). Esta proteína también favorece la diseminación tumoral y metástasis a través del remodelado de la matriz extracelular (111, 112).

Los niveles de factores de coagulación también se encuentran incrementados en pacientes oncológicos. Se ha descrito producción ectópica de factor VII de la coagulación en hepatocarcinoma (113), cáncer de vejiga (114), ovárico (115) y laríngeo (116). También se ha descrito elevación del factor VIII de la coagulación en cáncer de mama y colorrectal (117, 118). De hecho, en la literatura se dispone de un estudio de casos y controles en el que los pacientes oncológicos sin trombosis presentan menores niveles sanguíneos de factor VIII.

Finalmente, también hay que destacar que en el contexto del cáncer las células tumorales pueden producir inhibidores de la fibrinólisis, (como PAI-1) lo cual se ha descrito en pacientes con neoplasia de páncreas y glioblastoma, predisponiendo a ETEV (119, 120).

1.1.3.2 Potenciación de la capacidad hemostática de células del sistema circulatorio.

En pacientes con cáncer, se produce una activación plaquetaria que promueve el estatus de hipercoagulabilidad (121). La activación puede ocurrir por adhesión plaquetaria con las células tumorales (121-123). Además, las plaquetas activadas expresan P-selectiva lo cual es trascendente en la interacción con el tejido tumoral porque promueve el crecimiento de este, así como la aparición de metástasis (124).

Otro mecanismo de activación plaquetario relacionado con la ETEV asociada a cáncer es a través de la podoplanina (125), molécula presente en la superficie de las células tumorales de melanoma, carcinoma epidermoide, seminoma y neoplasias gliales, contribuyendo a la adhesión/agregación de las plaquetas (126).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La agregación y adhesión plaquetaria también se ve favorecida por las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los leucocitos (en especial los neutrófilos y los monocitos), no solamente se encuentran incrementados en pacientes con cáncer sino que, además, circulan en un estado de activación que provoca una liberación de enzimas como elastasa o mieloperoxidasa.

Ello genera que se formen redes extracelulares compuestas de ácidos nucleicos e histonas conocidas como NETs que, además de favorecer la agregación/adhesión plaquetaria, activan el factor XII, estimulan la vía extrínseca e intrínseca de la coagulación e inhiben la función anticoagulante de la proteína C (16, 127).

En último lugar, la alteración de las células endoteliales también contribuye al desarrollo de trombosis. Existe la posibilidad de que las células tumorales activen el endotelio a través de mecanismos de adhesión celular como se ha visto en cáncer de pulmón no microcítico o colorrectal (128).

En pacientes con una neoplasia se constata un incremento de citoquinas pro-inflamatorias así como de proteínas de fase aguda que contribuyen a la activación de las células endoteliales (129). En concreto, la interleuquina-1B y el factor de necrosis tumoral alfa pueden regular la expresión de moléculas endoteliales que intervienen en la hemostasia (130). Algunos ejemplos de ello son:

- Trombomodulina (131): proteína con propiedad anticoagulantes que, en pacientes oncológicos, se encuentra incrementada a nivel sérico pero reducida en la superficie de las células endoteliales, incrementando el riesgo de trombosis.

- Factor de von Willerbrand (132): se expresa en la superficie de las células endoteliales. Su unión con las plaquetas activa a las mismas e induce la formación del coágulo. En condiciones de malignidad hay una mayor expresión de factor de von Willerbrand en el endotelio.
- Selectinas (133,134): la activación endotelial contribuye a un aumento de la expresión de P-selectina y E-selectina. Mayores niveles de dichas moléculas de adhesión favorecen la trombosis, lo cual se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón y mama.

La disrupción o el daño endotelial puede contribuir a un incremento de los niveles de células endoteliales circulantes (135) y, aunque estas se correlacionan con la actividad angiogénica tumoral así como con la progresión neoplásica (136, 137), su papel dentro de la ETEV asociada a cáncer está por determinar.

1.1.4 Modelos de predicción del riesgo trombótico en el paciente oncológico.

El diagnóstico de cáncer incrementa el riesgo de ETEV entre 4 y 7 veces (138). Esto ha sido fuente de investigación para elaborar modelos que buscan mejorar la capacidad de predicción de la ETEV en el paciente oncológico.

La primera desarrollada fue la escala de Khorana (139), en la que las variables que se contemplan son el tumor primario, el recuento plaquetario, la hemoglobina (Hb), la cifra de leucocitos y el índice de masa corporal (IMC).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Según la puntuación obtenida el paciente es catalogado como de bajo, intermedio o alto riesgo y ello se correlaciona con la probabilidad de aparición de eventos trombóticos (0,3-0,8%, 1,8-2% y 6,7-7,1% respectivamente). Los pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

No obstante, esta escala presenta limitaciones que condicionan su uso en la práctica clínica habitual. Una de ellas es que el estudio principal a partir del cual surge la escala no estaba diseñado para pacientes con cáncer y ETEV. Además, en la categoría de alto riesgo el valor predictivo positivo (VPP) fue de un 7,1% y el valor predictivo negativo (VPN) del 98,5%, mientras que la sensibilidad (S) fue del 40% y la especificidad (E) del 88%. Se han realizado estudios de validación prospectiva e independiente del modelo de Khorana. Sin embargo, ninguno de ellos tiene una población comparable con la del estudio inicial.

Por ejemplo, el estudio Moore (140) analiza de forma conjunta eventos arteriales y venosos mientras que el de Mandala (141) incluye pacientes pertenecientes a estudios fases I en los que había casos que solamente estaban recibiendo tratamiento con fármacos biológicos cuando la cohorte de Khorana solamente se componía de enfermos con QT.

El modelo de Khorana no incluye biomarcadores entre sus ítems. Con la finalidad de mejorar esta carencia se desarrolló el estudio CATS (*Vienna Cancer and Thrombosis Study*). Se trata de un estudio observacional prospectivo que pretendía validar el modelo de Khorana mediante la incorporación al mismo del dímero D (DD) y la P-selectina.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Fruto del trabajo de este grupo de investigación surge la escala de Viena o modelo de Ay la cual aumenta la capacidad de predicción del modelo original estableciendo un total de 6 categorías (categoría 0 – categoría 5) cuya probabilidad de ETEV acumulada a los 6 meses fue 1%, 4,4%, 3,5%, 10,3%, 20,3% y 35%, respectivamente (142).

Este modelo no se ha validado interna ni externamente, siendo la principal limitación la medición de la P-selectina que no se encuentra disponible en la práctica clínica habitual. También es conveniente indicar que la población de este estudio es heterogénea respecto al tipo de tratamiento que recibe, habiendo incluso pacientes que no se encuentran en terapia activa, por lo que tampoco es adecuada para llevar a cabo una validación del modelo de Khorana.

Otros modelos que tratan de mejorar la escala de Khorana son PROTECHT (143, 144) y ONKO-TEV (145). El primero de ellos evalúa la aportación del tipo de tratamiento anti-neoplásico (uso de cisplatino y/o gemcitabina) a las variables de la escala de Khorana. De los pacientes analizados, un 32,8% se incluyeron en el grupo de alto riesgo (mientras que con el modelo de Khorana solamente un 11,9%) siendo la incidencia de ETEV del 66,7%. La trombopprofilaxis logró una reducción del 68% de la ETEV en pacientes tratados con gemcitabina y un 78% cuando el tratamiento empleado era gemcitabina y cisplatino.

El modelo ONKO-TEV incluye el antecedente personal de ETEV, la enfermedad metastásica y la compresión tumoral de vasos sanguíneos. Muestra una mejoría del área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés “area under the curve”) en comparación con la escala de Khorana. No obstante, se encuentra pendiente de validación prospectiva.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El modelo CONKO (146), que también incluye las variables del modelo de Khorana, introduce el estado general medido mediante el ECOG-PS (por sus siglas en inglés “*Eastern Cooperative Oncology Group - Performace Status*”) de 2 o superior. Este modelo identifica parámetros con tendencia a aumentar el riesgo de ETEV pero mucho de estos ítems no presentan significación estadística.

Estudios posteriores trataron de introducir variables genéticas. El primero de ellos fue el modelo Tic Onco (147). Este modelo es significativamente mejor en la identificación de pacientes de alto riesgo de ETEV que la escala de Khorana (AUC 0,73 vs 0,58, S 49 vs 22% y E 81 vs 82%). El perfil genómico se asoció de forma independiente al riesgo de ETEV que, junto al tipo de tumor y estadio de la enfermedad, constituyen las tres variables con mayor relevancia en la predicción del riesgo de trombosis.

También se han desarrollado modelos que pueden ser aplicables tras el inicio del tratamiento como el COMPASS-CAT (148). Éste se desarrolló en pacientes con cáncer de mama, pulmón, ovario y colorrectal siendo las variables incluidas: tratamiento con antraciclinas, terapia hormonal, tiempo desde diagnóstico de cáncer, catéter venoso central, estadio tumoral, factores de riesgo cardiovascular, hospitalización reciente, historia personal de ETEV y recuento de plaquetas. Los pacientes eran asignados a dos grupos de riesgo (bajo-intermedio y alto) con unas tasas de ETEV del 1,7 y el 13%, respectivamente. El AUC fue de 0,85, la S del 88% y la E del 52%.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Finalmente, mencionar el modelo de Pabinger que resulta muy sencillo puesto que solamente emplea dos variables y reclasifica correctamente una proporción de pacientes respecto al score de Khorana (149). Para su elaboración, se emplearon dos cohortes:

- La primera fue la del estudio CATS que se utilizó para seleccionar las variables del modelo que fueron la localización tumoral y el DD.
- La segunda fue la cohorte MICA que se utilizó para realizar la validación externa, mostrando buena correlación y capacidad discriminativa.

No obstante, la investigación sobre la trombosis asociada al cáncer implica el manejo de datos dinámicos que plantean un desafío analítico. Por lo tanto, los métodos que asumen riesgos proporcionales para investigar el pronóstico conllevan el riesgo de malinterpretar o pasar por alto rasgos clave o efectos que varían con el tiempo.

Se ha examinado un análisis basado en el registro Agamenon que recopila datos de 2129 pacientes españoles con cáncer gástrico avanzado (150). Se utilizó un modelo multiestado y una regresión de riesgos competitivos flexible para analizar el efecto variable de tiempo al evento, ETEV asociada a cáncer, así como para estimar cómo las covariables predicen dinámicamente la incidencia acumulada.

El modelo multiestado reveló que la trombosis acorta la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. Sin embargo, su efecto pronóstico no fue constante, sino que desaparece con el tiempo si el sujeto logra sobrevivir el tiempo suficiente.

La trombosis que ocurrió más tarde tuvo un efecto pronóstico más pronunciado. En el modelo de riesgos competitivos flexibles se observó que algunas covariables tienen efectos significativos que varían en el tiempo sobre la incidencia acumulativa de ETEV (puntuación de Khorana, trombotoprofilaxis secundaria, alta carga tumoral y régimen que contiene cisplatino), mientras que otros predictores ejercieron un efecto constante (células de anillo de sello y trombotoprofilaxis primaria).

El modelo que asume riesgos proporcionales fue incapaz de capturar el efecto de estas covariables y predijo la incidencia acumulada de forma sesgada. Este estudio demuestra que los modelos flexibles y multiestado son un método útil e innovador para describir el efecto dinámico de las variables asociadas con la trombosis y cáncer y que deberían usarse más ampliamente.

1.1.5 Impacto pronóstico y económico de la ETEV en el paciente oncológico.

Dentro del marco del registro RIETE se comparó la mortalidad a 3 meses post-diagnóstico de trombosis en pacientes con cáncer versus población no oncológica. El resultado fue que la mortalidad era mayor en los pacientes oncológicos, 26% versus 4% en el otro grupo (7).

El diagnóstico de ETEV en el paciente oncológico es relevante dado que se correlaciona con peor pronóstico lo cual puede ser debido tanto al propio evento trombotico como constituir el reflejo de una biología tumoral adversa (151).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Cuando un enfermo de cáncer presenta una trombosis la probabilidad de muerte se incrementa entre 2 y 6 veces (41, 152, 153), incluso hasta 30 veces según otro estudio publicado (8). No es de extrañar, por tanto, que la ETEV se haya descrito como la segunda causa más frecuente de fallecimiento en las personas con cáncer después del propio tumor (44, 154, 155).

Este mal pronóstico se comprobó en un estudio danés en el que pacientes con cáncer y ETEV se aparearon a controles que tenían cáncer, pero no habían presentado trombosis basándose en edad, género, tipo de cáncer y año de diagnóstico. La tasa de supervivencia al año para el grupo con patología trombótica fue del 12% frente al 36% en el grupo control (3). Otro proyecto de investigación confirmó que la trombosis era un predictor de muerte en el primer año tras su diagnóstico en el paciente oncológico, para todos los tipos de cáncer (41).

La asociación entre cáncer y trombosis también repercute sobre la probabilidad de recurrencia de la ETEV y la aparición de hemorragias durante el tratamiento anticoagulante ya que se ha descrito que estos dos eventos son más comunes en pacientes oncológicos con trombosis que en aquellos que presentan este trastorno sin comorbilidad neoplásica asociada (7, 156, 157).

La influencia de la trombosis en el pronóstico no solamente está presente cuando el paciente oncológico recibe QT, inmunoterapia (IT) u otras modalidades terapéuticas indicadas por el oncólogo médico, sino que en el periodo post-quirúrgico también es trascendente. En esta fase, la trombosis se ha llegado a describir como la causa más común de muerte en los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica (19).

Además, cuando el curso de la enfermedad oncológica se complica con una trombosis, el consumo de recursos sanitarios, así como la morbilidad se ven significativamente incrementados (3, 158), pudiendo afectar a la actividad asistencial del oncólogo médico ya que, por ejemplo, la patología trombótica condiciona, en ocasiones, retrasos e incluso impedimentos a la hora de iniciar la adyuvancia con QT (159).

1.2 Tromboembolismo pulmonar (TEP) y cáncer

1.2.1 Epidemiología del TEP

El TEP es una patología en la que se produce una obstrucción parcial o total de la vasculatura pulmonar (160). Aunque un TEP puede originarse por una embolia grasa o un émbolo de naturaleza gaseosa, lo más habitual es que se produzca a raíz de un evento trombótico cuyo origen guarde relación con alguno de los elementos descritos en la tríada de Virchow: lesión endotelial, estasis sanguínea e hipercoagulabilidad (1).

Las trombosis que originan un TEP se forman, en el 50-80% de los casos, a nivel de la circulación venosa de MMII o también en las venas pélvicas lo que justifica que en un 50% de los casos podamos encontrar coexistencia de TVP y TEP (160). No obstante, la presencia de una trombosis esplácnica incidental como en los vasos esplénicos o en las ramas del sistema portal también puede ser el origen de embolias pulmonares (161).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Desde que, en la década de 1990, se incorporaron a la práctica clínica habitual la angiografía por tomografía computerizada (angio-TC) y la determinación del DD, la prevalencia e incidencia del TEP se ha incrementado (162-167).

Uno de los proyectos de investigación llevados a cabo dentro de este marco estableció que, mientras la incidencia de TEP era de 62 casos por cada 100000 personas en el periodo de 1993-1998, se vio prácticamente duplicada entre 1998 y 2005 con 112 casos por cada 100000 personas (162). Posteriormente, una base de datos canadiense estableció una incidencia de 0,38 por cada 1000 personas/año, una tendencia que se mantuvo estable entre los años 2002 y 2012 (167).

En el marco de la población general, se trata de una patología con una incidencia distinta según el sexo siendo superior en hombres (56 casos por cada 100000 personas) que en mujeres (48 casos por cada 100000 personas) (168-170). La edad es otro factor a tener en cuenta, puesto que se describen más de 500 casos por cada 100000 personas en mayores de 75 años (169,171).

No obstante, dentro del ámbito oncológico, parece ser que la incidencia y prevalencia se han incrementado debido a un aumento de la esperanza de vida (relacionado con los avances terapéuticos) y a la mejora en las técnicas de imagen empleadas tanto para reevaluación de la enfermedad como para la detección de complicaciones secundarias a la misma o a los tratamientos aplicados (172). Aun así, es probable que las cifras se encuentren infraestimadas si tenemos en cuenta que en datos procedentes de necropsias de pacientes oncológicos se detectan signos de trombosis en más del 50% de los casos (10).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El TEP es una complicación potencialmente fatal, con una mortalidad estimada del 10-17% a los 3 meses (160). En Estados Unidos se han reportado 100000 muertes anuales por TEP (168,173), mientras que en Europa la cifra asciende a 300000 muertes al año (174).

La mortalidad atribuible al TEP se ha reducido de forma considerablemente en el transcurso de los últimos años ya que se ha descrito que los ratios de mortalidad se han reducido desde 138 (IC 95% 125 -153) hasta 36,08 (IC 95% 32,65 - 39,87) si se tienen en cuenta las décadas de 1980-1989 y 2000-2011, respectivamente (175).

Se cree que una proporción no despreciable de episodios de muerte súbita pueden ser secundarios a TEP, por lo que la mortalidad real atribuible al mismo es difícil de estimar (176). Solo un 30% de los enfermos que fallecen por TEP son diagnosticados en vida y el 70-90% de ellos fallecen dentro de las primeras horas. La mortalidad por TEP puede reducirse a un 2-8% mediante un diagnóstico y tratamiento precoz (160).

1.2.2 Fisiopatología del TEP.

Las repercusiones sobre la embolización de la arteria pulmonar o de alguna de sus ramas se manifiestan sobre dos niveles. El primero, son las alteraciones en el intercambio gaseoso mientras que el segundo estaría relacionado con la disfunción del ventrículo derecho (VD).

1.2.2.1 Alteraciones en el intercambio gaseoso

La pared de la arteria pulmonar tiene menos espesor con respecto a la aorta, en concreto tiene un tercio del grosor del a misma (177). La arteria pulmonar se divide precozmente en dos ramas principales, izquierda y derecha, que vascularizan los pulmones ipsilaterales. Sus ramas son muy cortas pero todas ellas tienen diámetros mayores que sus correspondientes arterias sistémicas. Estas características justifican la gran distensibilidad que presenta el árbol arterial pulmonar, lo cual permite que las arterias pulmonares se acomoden al gasto del volumen sistólico del VD.

La presión sistólica del VD del ser humano es de aproximadamente 25 mmHg, mientras que la presión diastólica es de 0 a 1 mmHg. Estos valores son un quinto de los que se miden en el ventrículo izquierdo. Durante la sístole, la presión en el VD es similar a la que presentará la arteria pulmonar. No obstante, una vez que se cierra la válvula pulmonar al final de la sístole el patrón de descenso de las presiones es distinto. Mientras que la presión ventricular desciende bruscamente la de la arteria pulmonar, lo hace de forma más paulatina a medida que la sangre fluye a través de los capilares pulmonares donde la presión media es de 7 mmHg.

El flujo sanguíneo a través de los pulmones es igual al gasto cardíaco, por lo que los factores que condicionan el mismo controlaran la circulación de la sangre a través de la vasculatura pulmonar. Los vasos del pulmón actúan como tubos pasivos y distensibles lo que implica que si hay un incremento de presión se van a dilatar y, si hay una reducción de esta, serán más estrechos.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La aireación adecuada de la sangre requiere que la misma se distribuya a aquellas porciones del pulmón en la que los alvéolos presenten un mejor nivel de oxigenación. Si la concentración de oxígeno alveolar disminuye por debajo de lo normal, especialmente en caso de niveles inferiores a 73 mmHg, se va a producir una constricción de la vasculatura adyacente. La consecuencia de ello es la redistribución del flujo sanguíneo hacia otras zonas de los pulmones que estén mejor aireadas.

Los capilares de las paredes alveolares están distendidos por la presión de la sangre que contienen. No obstante, de forma simultánea se encuentran comprimidos por la presión que ejerce el aire alveolar. Ello implica que, si la presión ejercida por el aire alveolar pulmonar es superior a la presión de la sangre capilar, los vasos se cerrarán y no podrá producirse flujo sanguíneo. A raíz de esto se describen tres zonas de circulación pulmonar.

La denominada zona 1 implica una ausencia de flujo durante todas las fases del ciclo cardíaco porque la presión capilar alveolar local nunca aumentará por encima de la presión del aire que contienen los alveolos. Esto se produce en situaciones anormales en las que la presión arterial sistólica pulmonar es demasiado baja o cuando la presión alveolar es demasiado elevada para permitir que se mantenga el flujo sanguíneo.

Por tanto, los pulmonares solamente presentarán flujo en las conocidas como zona 2 y zona 3. La primera de ellas presenta un flujo sanguíneo intermitente, de manera que solamente habrá paso de sangre durante los picos de presión arterial pulmonar porque la tensión sistólica en ese momento es mayor que la del aire alveolar, que a su vez será superior a la tensión diastólica.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Cuando una persona se encuentra en bipedestación la presión arterial en el ápex pulmonar es 15 mmHg menor que la presentada a nivel del corazón. En consecuencia, la presión sistólica apical es de 10 mmHg (25 mmHg a nivel del corazón menos la diferencia de presión hidrostática de 15 mmHg) la cual es mayor que la presión cero del aire alveolar así que la sangre puede fluir por capilares del ápex pulmonar durante la sístole.

No obstante, esto no podrá suceder durante la diástole cuando la presión de 8 mmHg a nivel del corazón no es suficiente para empujar la sangre contra el gradiente de presión hidrostática de 15 mmHg. Todo ello permite concluir que el flujo sanguíneo de la zona 2 comenzará en los pulmones aproximadamente 10 cm por encima del nivel medio del corazón, extendiéndose hasta la región superior pulmonar.

En cambio, si durante todo el ciclo cardíaco la presión capilar es superior a la del aire alveolar, la sangre fluirá de manera continua, constituyendo lo que se ha descrito como zona 3. Desde unos 10 cm por encima del nivel del corazón hasta la parte inferior de los pulmones la presión arterial pulmonar durante la sístole y la diástole es mayor que la del aire alveolar por lo que flujo sanguíneo es continuo. En decúbito y condiciones normales, todo el pulmón es zona 3 porque no hay ninguna región pulmonar que esté más de unos pocos centímetros por encima del corazón.

Los factores que determinan la presión de oxígeno y de dióxido de carbono en los alvéolos son la velocidad de la ventilación alveolar y la velocidad de transferencia de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria (178).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Cuando existe una patología pulmonar, aunque también puede suceder de forma ocasional en condiciones normales, surgen zonas en las que hay buena ventilación y mala perfusión o viceversa. Cualquiera de ambos escenarios conlleva una alteración del intercambio gaseoso a través de la membrana respiratoria que ocasiona un cuadro clínico en el que la disnea es el síntoma predominante.

Un concepto que permite comprender el intercambio gaseoso cuando hay desequilibrio entre ventilación y flujo sanguíneo alveolares es el cociente de ventilación-perfusión (V/Q):

- Si el V/Q es normal, el intercambio de gases a través de la membrana respiratoria es casi óptimo, de forma que la presión de oxígeno del aire alveolar es en promedio de 104 mmHg, mientras que la de dióxido de carbono es de 40 mmHg.
- Si el V/Q es igual a cero, no hay ventilación alveolar y, por tanto, el aire del alvéolo llega al equilibrio con el oxígeno y el dióxido de carbono de la sangre puesto que la circulación sanguínea se mantiene. Esto condiciona que la presión de oxígeno y de dióxido de carbono a nivel alveolar sea de 40 mmHg y 45 mmHg, similar a la que se describe en sangre venosa normal.
- Si el V/Q adquiere grandes magnitudes, no hay flujo sanguíneo capilar que transporte el oxígeno desde los alvéolos ni que lleve el dióxido de carbono hacia los mismos por lo que el aire alveolar se hace igual al aire inspirado humidificado, lo que conlleva una presión de oxígeno de 149 mmHg mientras que la de dióxido de carbono será de 0 mmHg.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Cuando la ventilación alveolar es grande pero el flujo sanguíneo que llega a los mismos es bajo, los niveles de oxígeno de los que se dispone en el alveolo son significativamente superiores a los que se logran extraer por parte de la sangre que fluye por los mismos. En estas zonas de los campos pulmonares se genera una ventilación que podemos calificar como ineficaz.

Adicionalmente, hay otras regiones del aparato respiratorio en los que parte del aire nunca llega a las zonas de intercambio gaseoso, sino que se queda en nariz, faringe o tráquea. Todas estas regiones constituyen lo que se denomina espacio muerto anatómico. Si al espacio muerto anatómico le añadimos las zonas de ventilación ineficaz, descritas en el párrafo anterior, obtenemos lo que se conoce como espacio muerto fisiológico (179).

En una persona sana el espacio muerto anatómico y fisiológico son similares, pero en una persona que tiene alvéolos con una ausencia, total o parcial de funcionalidad, el espacio muerto fisiológico puede ser hasta 10 veces mayor que el anatómico. Si el espacio muerto fisiológico es grande, los movimientos ventilatorios suponen un esfuerzo en vano puesto que una elevada proporción del oxígeno inhalado nunca llega a la sangre.

Un TEP sintomático es la expresión de que la función de filtro de la circulación pulmonar ha sido desbordada por el material trombótico que obstruye una o varias ramas de la arteria pulmonar (180).

Por tanto, cabe esperar que el cociente V/Q tienda a infinito, incrementándose el espacio muerto fisiológico puesto que la ventilación de las unidades de intercambio gaseoso sobrepasa al flujo sanguíneo venoso a través los capilares pulmonares.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Las anomalías en el intercambio de gases secundarias a la trombosis implicarán una disminución de la presión de oxígeno arterial (y consecuentemente, una hipoxemia) así como un incremento en el gradiente de la tensión de oxígeno alveolar-arterial. Dichas alteraciones pueden conducir a la aparición de cortocircuitos derecha-izquierda e, incluso, un mal funcionamiento en la transferencia de monóxido de carbono por pérdida de la superficie para el intercambio de gases (181). El cese de la perfusión en una región del pulmón reduce la capacidad que tiene la misma para llevar a cabo el proceso de difusión, esencial para el intercambio gaseoso.

De forma adicional, la obstrucción vascular ocasionará un aumento de la resistencia vascular pulmonar, no solamente por la propia obstrucción del vaso sino también por la secreción de sustancias vasoconstrictoras (como la serotonina) por parte de las plaquetas.

Todo lo citado ocasionará una estimulación refleja de los receptores irritantes y, en consecuencia, una hiperventilación alveolar, así como una mayor resistencia de las vías respiratorias debido a la obstrucción del árbol bronquial distal. Esto justifica que el TEP pueda presentarse como un trastorno ventilatorio obstructivo. No obstante, también puede ser restrictivo ya que el cese de aporte de sangre a los alvéolos inhibe la síntesis de surfactante y hay menos capacidad de distensión por parte del pulmón (180).

Finalmente, el conjunto de alteraciones conducirá a la aparición de edema pulmonar o hemorragias.

1.2.2.2 Disfunción del VD

El gasto cardíaco (GC) es la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta en cada minuto, mientras que el retorno venoso (RV) se define como la cantidad de sangre que vuelve desde las venas hacia la aurícula derecha por cada minuto.

Los factores periféricos son más relevantes que el corazón en el control del GC. Esto se justifica porque el corazón tiene un mecanismo propio que le permite bombear automáticamente, sin tener en cuenta la cantidad de sangre que entra en la aurícula derecha desde las venas.

Este mecanismo, que explica la capacidad intrínseca del corazón de adaptarse a volúmenes crecientes de flujo sanguíneo, se conoce como la ley de Frank-Starling, la cual defiende que, cuando aumenta la cantidad de flujo sanguíneo hacia el corazón, se produce un estiramiento de las paredes de las cámaras cardíacas (182, 183).

Como consecuencia del estiramiento, el músculo cardíaco se contrae con una fuerza mayor por lo que vacía mejor el exceso de sangre que llega desde la circulación sistémica. La contracción del músculo cardíaco con mayor fuerza se produce porque los filamentos de actina y miosina son desplazados hacia un grado óptimo de superposición para la generación de fuerza.

Además, la distensión de la pared de la aurícula derecha aumenta directamente la frecuencia cardíaca (FC) de un 10% a un 20% aunque la contribución de este mecanismo es menor que el aportado según la ley de Frank-Starling.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En una situación de TEP, a medida que aumenta la resistencia vascular pulmonar, se eleva la tensión en la pared ventricular derecha, sobrepasando la capacidad de adaptación que permite el mecanismo de Frank-Starling (181). Todo ello conlleva una dilatación patológica del VD, con disfunción del mismo y protrusión del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo, lo cual ocasiona alteraciones diastólicas. Estas anomalías en el ventrículo izquierdo disminuyen la distensibilidad de este y, por lo tanto, se producen alteraciones en su llenado, lo que conllevan una disminución en el GC izquierdo.

El descenso en el GC izquierdo no solamente incluye en una caída en la presión arterial periférica, sino que disminuye la perfusión a través de la arteria coronaria. La isquemia miocárdica también se ve favorecida por el incremento de la tensión en la pared del VD que comprime la arteria coronaria derecha, disminuye la perfusión subendocárdica y limita el aporte de oxígeno al miocardio.

Finalmente, sobreviene el colapso circulatorio y muerte. Por este motivo, la insuficiencia cardíaca (IC) derecha progresiva es la causa habitual de muerte por embolia pulmonar. De hecho, un estudio publicado recientemente avala la importancia de los signos de disfunción ventricular derecha en la angio-TC para predecir el pronóstico del TEP en el paciente oncológico (184).

Dichos signos, que incluyen el aumento del diámetro ventricular, las anomalías en el tabique interventricular o los cambios en la ratio del VD e izquierdo, son más relevantes que la obstrucción de los vasos pulmonares, medida a través del índice de obstrucción arterial de Qanadli (185 y 186).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Estos signos evalúan mejor el impacto del incremento de la post-carga en la función ventricular, especialmente cuando el mecanismo de Frank-Starling fracasa en compensar la presión contra la que el VD debe de bombear la sangre.

Los datos de dicho estudio confirman que el diámetro del VD es el principal factor radiológico que se relaciona con un pronóstico adverso. El grado de obstrucción de la vasculatura pulmonar afecta a la estabilidad hemodinámica pero solamente en condiciones en las que existe disfunción del VD.

Aquellos pacientes en los que exista una condición previa de reducción de la contractilidad ventricular podrían sufrir, con mayor probabilidad, una dilatación de los ventrículos y, en consecuencia, una IC si los comparamos con aquellos pacientes que no presentan comorbilidad cardiovascular.

Por tanto, un evento menor de TEP podría llegar a ser devastador desde un punto de vista hemodinámico en este grupo poblacional, lo cual tiene más relevancia en la población oncológica si tenemos presente la cardiotoxicidad de algunos tratamientos.

Estos hallazgos tienen aplicabilidad clínica puesto que contribuyen a seleccionar a aquellos pacientes que requieren una monitorización intensiva de su estatus hemodinámico, su función respiratoria o la aplicación de determinadas terapias intensivas como la fibrinólisis.

1.2.3 Formas de presentación TEP: implicaciones clínicas y diagnósticas.

El TEP puede clasificarse según distintos criterios (176):

- Según el patrón temporal de presentación. Se distinguen tres formas:
 - Aguda: los pacientes comienzan a desarrollar síntomas y signos de TEP inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares.
 - Subaguda: los pacientes comienzan a desarrollar síntomas y signos de TEP días o semanas después del evento trombótico.
 - Crónica: los pacientes desarrollan síntomas que son compatibles con hipertensión pulmonar a un ritmo lento.
- Según la estabilidad hemodinámica:
 - Hemodinámicamente inestable: también conocido como TEP masivo (aunque en este caso el término de masivo no tiene porque correlacionarse con el tamaño o magnitud del embolismo) o TEP de alto riesgo. Es aquel que cursa con una presión arterial sistólica (TAS) inferior a 90 mmHg o que se presenta con una caída de ≥ 40 mmHg respecto a la tensión basal durante más de 15 minutos, requiriendo soporte con sueroterapia y/o drogas vasoactivas y que no se justifica por otras causas como un cuadro séptico.
 - Hemodinámicamente estable: también conocido submasivo/de riesgo intermedio (en caso de que se asocie con fracaso del VD) o de bajo riesgo (en caso de que no se asocie con fracaso del VD). El espectro de severidad en esta forma de TEP es muy amplio, abarcando desde el paciente asintomático hasta aquellos casos en los que hay hipotensión pero que responden a la sueroterapia.

- Según la localización anatómica:

- TEP central: afecta al tronco de la arteria pulmonar, las arterias pulmonares principales o las ramas lobares de las mismas.
- TEP periférico: afecta a las ramas segmentarias o subsegmentarias del árbol vascular pulmonar.

Otro criterio de clasificación del TEP es en función de la sintomatología. No obstante, esta forma de división tiene implicaciones más complejas en el ámbito de la oncología. El espectro clínico del TEP varía desde una forma severa sintomática (inestabilidad hemodinámica, shock cardiogénico, cor pulmonale...) hasta un diagnóstico incidental obtenido tras la realización de un estudio de imagen para reevaluar la enfermedad o por otras razones médicas (187, 188).

La variabilidad en la presentación explica la necesidad de entender los factores pronósticos asociados al TEP en el paciente oncológico (189) ya que la presencia o ausencia de síntomas relacionados con el TEP parece ser un factor determinante en la evolución de los pacientes (190). Por estas razones, se ha propuesto una nueva clasificación del TEP (*anexo 7.1.1*) en función de las manifestaciones clínicas dentro del ámbito del paciente oncológico (191):

- TEP-sospechado (TEP-S): es el que acontece en un paciente que presenta el síndrome clínico típico de la embolia pulmonar y que, por lo tanto, presenta una sospecha clínica alta y los estudios diagnósticos serán una angio-TC o una gammagrafía de ventilación/perfusión (en caso de que existan contraindicaciones para la angio-TC).

- TEP-no sospechado (TEP-NS): en esta categoría diferenciamos dos subgrupos de pacientes:
 - TEP no sospechado sintomático (TEP-NSS): es el que afecta a pacientes que presentan síntomas o signos que podrían ser atribuibles a un TEP, pero también se podrían considerar secundarios a otra patología pulmonar por lo que el estudio diagnóstico llevado a cabo suele ser una TC de tórax con contraste intravenoso.
 - TEP no sospechado asintomático (TEP-NSA): aquel que se produce en pacientes con ausencia de síntomas o signos compatibles con TEP y en los que el diagnóstico se basa en una TC de tórax con contraste intravenoso llevada a cabo de forma programada para reevaluar la enfermedad.

1.2.3.1 TEP-S

En una situación en la que se sospecha que un paciente presenta un TEP, el síndrome clínico se basa en un cuadro de disnea súbita (aunque también cabe la posibilidad de que se manifieste con un empeoramiento repentino de una disnea crónica o, con menor frecuencia, una disnea progresiva) asociado a taquipnea (160, 176, 180, 181, 192). Ambos se presentan en un 85% de los casos.

La presencia de otros síntomas/signos puede orientar acerca de las características de la trombosis. Por ejemplo, los émbolos periféricos pequeños cursan con dolor pleurítico (76% de los casos), tos (50% de los casos) y hemoptisis (28% de los casos). De hecho, un infarto pulmonar indica un TEP leve pero muy doloroso ya que se presentaría en la periferia, muy próximo a la zona de inervación de los nervios pleurales.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cambio, los pacientes que desarrollan un síncope (18% de los casos), hipotensión o cianosis presentarán una embolia de mayor gravedad ya sea por un mayor grado de obstrucción de vasos pulmonares principales o bien por una disfunción del VD.

Si se llegara a producir una isquemia del VD, por los mecanismos fisiopatológicos previamente descritos, sería esperable la aparición de dolor torácico de naturaleza anginosa. La opresión torácica, taquicardia y las palpitaciones pueden darse hasta en un 63%, 58% y 10% de los casos, respectivamente (160, 176, 180, 181, 192).

Aunque la sospecha clínica es clave para diagnosticar un TEP, los síntomas-signos asociados a esta patología tienen S y E limitadas. Por este motivo, se han desarrollado dos escalas de probabilidad clínica: la escala de Wells y la escala de Ginebra (*anexo 7.1.2 y 7.1.3*). Ambas tienen una versión simplificada para facilitar su aplicación en la práctica clínica y han sido validadas (193-196). Además, contemplan entre sus ítems el antecedente de TEP o TVP, la FC elevada, la cirugía o inmovilización previa, la hemoptisis y el cáncer activo.

También recogen entre sus parámetros la posibilidad de que exista una TVP concomitante si bien la escala de Wells lo define como “signos clínicos de TVP” mientras que el score de Ginebra lo separa en dos síntomas: “dolor unilateral en MMII” y “dolor a la palpación venosa profunda y edema unilateral”.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Finalmente, la escala de Wells incluye entre sus ítems “diagnósticos alternativos menos probables que TEP”, el cual no se contempla en el score de Ginebra. En cambio, este último presenta entre sus variables la edad superior a 65 años.

Ante una sospecha de TEP o de cualquier otra forma de trombosis es común la determinación de DD en una analítica de sangre (197). La elevación de este parámetro es insuficiente para diagnosticar un TEP. No obstante, debido a la elevada S de este biomarcador, se puede utilizar para descartarlo en pacientes con niveles inferiores a 500 ng/ml y una probabilidad de trombosis baja o media. Sin embargo, en pacientes donde el riesgo de TEP es alto, un DD normal no ayuda a excluir el diagnóstico y no está indicada su determinación.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo en el que se trabajó con una muestra de 2017 pacientes del ámbito ambulatorio (198). En ellos se estableció la probabilidad clínica de TEP y los niveles de DD. Si los pacientes tenían una baja probabilidad de trombosis y unos niveles de DD inferiores a 1000 ng/ml (n =1325) o una probabilidad moderada y unos niveles de DD inferiores a 500 ng/ml (n =40), no se realizaba angio-TC y eran seguidos durante 3 meses para detectar TEP. Durante el periodo de seguimiento, ninguno de los pacientes de ambas cohortes desarrolló eventos trombóticos.

No obstante, es importante recalcar que los niveles basales de DD se encuentran incrementados en pacientes oncológicos por lo que la E de este marcador para eventos trombóticos, ya sea TEP o TVP, es menor que en la población general (199,200).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La prueba de elección para confirmar el diagnóstico de TEP es la angio-TC por su S y E, ambas superiores al 90% (197). La gammagrafía de ventilación/perfusión quedaría reservada como segunda opción para pacientes en las que la angio-TC está contraindicada por alergia al contraste, insuficiencia renal, hipotensión, fallo cardíaco avanzado o imposibilidad de llevar a cabo el estudio cuando las condiciones del paciente lo impiden (por ejemplo, en caso de obesidad mórbida). También se puede llevar a cabo esta prueba cuando la angio-TC es no concluyente o cuando la sospecha de trombosis es alta a pesar del resultado negativo de la prueba.

Además, recientemente se ha descrito un nuevo término que guarda relación con el pronóstico de los pacientes oncológicos que desarrollan TEP, se trata de los hallazgos intratorácicos adicionales o AIFs (por sus siglas en inglés: “*additional intrathoracic findings*”) (201). Los AIFs se definen como alteraciones intratorácicas diferentes a las que se presentan de forma característica en un episodio de TEP o cambios en la morfología cardiovascular, que pueden estar relacionadas o no con el proceso oncológico de base.

Los AIF más frecuentes son aquellos que implican complicaciones agudas no relacionadas con el TEP (como neumonía o edema agudo de pulmón), así como otras relacionadas con la enfermedad neoplásica (progresión tumoral, nódulos pulmonares o derrame pleural). Son secundarios a factores comunes en la población oncológica (como infecciones, estados pro-inflamatorios, caquexia, inmovilización y comorbilidad crónica pulmonar y cardiovascular) así como también al propio efecto del tumor. Este es el motivo por el cual constituyen elementos pronósticos en el paciente oncológico con TEP y, por tanto, pueden contribuir a incrementar la mortalidad a corto plazo (46).

Dado que la mayoría de los pacientes con enfermedad tromboembólica tienen alguna alteración adicional de este tipo, no tenerla en cuenta genera incertidumbre sobre la generalización e interpretación de los resultados, ya que se simplifica la significación del TEP como condición aislada del resto de aspectos fisiopatológicas de la enfermedad cuando, en realidad, es un elemento más del conjunto de alteraciones patológicas del individuo. Para concluir este subapartado, es importante recalcar el papel de otros estudios que, aún sin ser claves para alcanzar el diagnóstico de TEP, pueden aportar información de utilidad clínica (160, 176, 180, 181, 192):

- Troponina (202-207): la elevación de los niveles de troponina I y T es útil desde un punto de vista pronóstico dado que es un marcador de disfunción ventricular derecha. Se asocia con deterioro clínico y muerte tras el diagnóstico de TEP. Esta elevación normalmente se resuelve a las 40 horas del diagnóstico de la trombosis.
- Electrocardiograma (208-212): las anomalías son comunes pero no resultan específicas. El patrón S1Q3T3 se presenta en menos del 10% de los pacientes. No obstante, hay que saber identificar las anomalías que se asocian a peor pronóstico: fibrilación auricular, bradicardia (<50 lpm), taquicardia (>100 lpm), bloqueo de rama derecha de nueva aparición, ondas Q en derivaciones inferiores (II, III y aVF), cambios en el segmento ST e inversiones de la onda T en derivaciones anteriores y el patrón S1Q3T3.
- Radiografía de tórax (213, 214): la joroba de Hampton y el signo de Westermark son raros, pero cuando están presentes deben hacernos sospechar TEP. La joroba de Hampton es una opacidad localizada en la periferia del pulmón cuya base está contra la superficie pleural y el vértice apunta hacia el hilio. El signo de Westermark es una interrupción súbita de la imagen radiográfica de los vasos pulmonares lo que indica una hipoperfusión en las regiones más distales del pulmón. Lo

más habitual en la radiografía de un paciente con TEP es encontrar anomalías no específicas, llegando a describirse la radiografía de tórax como normal hasta en un 22% de los pacientes.

1.2.3.2 TEP-NS

El término TEP-NS, o TEP incidental (TEP-I), no es sinónimo de TEP asintomático. Un TEP-I se define como aquella embolia en la que el diagnóstico se produce a través de una técnica de imagen realizada por un motivo clínico distinto a la sospecha de TEP (215).

En el ámbito de la oncología puede ser desde una reevaluación llevada a cabo en un paciente ambulatorio completamente asintomático hasta en un contexto de hospitalización por un cuadro de insuficiencia respiratoria que se presupone secundaria a progresión de la enfermedad, complicaciones infecciosas, toxicidades a los tratamientos anti-neoplásicos, etc...

Además, los avances en la calidad de las imágenes y el progreso exponencial tecnológico que ha aportado el desarrollo de la TC multidetector, justifica que esta forma de trombosis sea diagnosticada con mayor frecuencia (216, 217).

La incidencia de TEP-I con las primeras máquinas TC era del 1,8% mientras que con los sistemas más modernos asciende al 3,3%. Los equipos con un solo detector tenían la capacidad de detectar hasta un 4,7% de las embolias incidentales de pulmón que afectaban a ramas subsegmentarias. Sin embargo, con la TC multidetector se ha llegado hasta un 9,4% (218).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

A medida que se han ido publicando estudios se ha visto que la incidencia del TEP-I en el paciente oncológico es mayor de la esperada (219, 220), llegando a representar hasta un 57% de los eventos embólicos según otros trabajos (191).

Generalmente, estas trombosis son menos extensas que en el caso de los episodios sintomáticos debido a la mayor afectación de ramas subsegmentarias (221). Este aspecto condiciona la importancia de que la variabilidad interobservador sea la menor posible para que no se cometan errores en el diagnóstico. En estudios retrospectivos de TEP-NS a nivel de ramas subsegmentarias, la concordancia entre radiólogos experimentados puede ser tan baja como el 51%, lo que justifica que, ante la aparición de este tipo de trombosis, el diagnóstico deba ser confirmado al menos por otro especialista en radiología torácica (222).

Uno de los estudios más relevantes llevados a cabo dentro del ámbito del cáncer y el TEP-I fue llevado a cabo por Van der Hulle et al (223) en 926 pacientes procedentes de 11 cohortes. Los datos obtenidos en este estudio reflejaron la importancia del tratamiento anticoagulante en este grupo de pacientes, a pesar de que la trombosis no fuera expresiva desde un punto de vista clínico:

- Un 5,8% de los pacientes tuvieron una ETEV recurrente, llegando el porcentaje hasta el 12% si se analizaban solo los pacientes que no se anticoagularon. Se describió, además, un alto riesgo de recidiva en forma de TEP sintomático tras la interrupción del tratamiento anticoagulante. En el caso de la recidiva en el contexto de la anticoagulación parece que fue independiente de la localización de la embolia y del tipo de tratamiento anticoagulante.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- En el caso de hemorragias graves, se describió una tasa del 4,7% con un riesgo incrementado en los pacientes que recibieron anticoagulación oral en lugar de HBPM.
- La mortalidad ponderada a los 6 meses fue del 37% aunque hubo variaciones según el tipo de cáncer y la localización de la embolia.

A pesar de las conclusiones obtenidas, el estudio presentaba limitaciones puesto que el periodo de seguimiento era muy limitado (6 meses) y faltaba información sobre el tipo y calidad de la terapia anticoagulante. Además, también había ausencia de datos sobre las consecuencias de las complicaciones de la recidiva y sangrado grave y, finalmente, no fue posible realizar una valoración causal de la mortalidad por falta de datos.

Destaca el estudio prospectivo de Peris et al en 715 pacientes con enfermedad oncológica activa y TEP-I (224). Este trabajo fue relevante porque permitió obtener conclusiones respecto a complicaciones relacionadas con el manejo de este tipo de eventos trombóticos. Los pacientes se separaron en dos grupos; el primero de ellos presentaba cáncer estadio IV, mientras que el segundo no tenía metástasis. Se llevaron a cabo análisis en dos fases:

- Durante el tratamiento anticoagulante: la tasa de hemorragia grave fue tres veces mayor que la de embolia de pulmón sintomática, mientras que la de sangrado fatal fue cuatro veces superior a la de TEP fatal. El riesgo de sangrado grave fue dos veces mayor en los pacientes con metástasis.
- Tras el tratamiento anticoagulante: la tasa de hemorragia grave fue tres veces menor que la de embolia de pulmón sintomática, mientras que la de sangrado fatal fue similar a la de TEP fatal. El

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

riesgo de recurrencia en forma de TEP sintomático en pacientes a quienes se les trató el evento incidental de forma correcta fue cinco veces mayor en los pacientes con enfermedad metastásica.

En el análisis multivariante se encontraron variables predictoras de sangrado: enfermedad renal grave con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, recuento leucocitario superior a 11000/mm³, niveles de Hb inferiores a 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres, enfermedad metastásica, tumores de ovario y cáncer renal. En cambio, no se identificaron predictores de alto riesgo de recidiva en dicho análisis.

También se han llevado a cabo varios estudios que han tratado de describir la evolución de la embolia pulmonar incidental en el paciente oncológico en comparación con cohortes de pacientes que presentaron un evento sintomático o bien que no desarrollaron trombosis:

- Sun et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de pulmón y TEP. Concluyeron que los pacientes con TEP-I que recibían anticoagulación presentaban un aumento global de la supervivencia con respecto a aquellos que se diagnosticaron de eventos sintomáticos (225).
- Dentatil et al. realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se compararon las tasas de supervivencia a 6 meses en tres grupos de pacientes: 1) cáncer + TEP-I, 2) cáncer + TEP sintomático y 3) cáncer sin TEP. La mortalidad a 6 meses de los grupos con trombosis fue similar, en torno al 46%. Sin embargo, estos dos grupos tuvieron un pronóstico peor que aquel que no desarrolló trombosis, que tuvo un 26,7% de mortalidad a los 6 meses (226).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Font et al. desarrollaron un proyecto observacional prospectivo de pacientes oncológicos con trombosis (227). En su muestra, un 28% presentaban TEP-I. Aunque estos pacientes parecían que tenían un menor riesgo de retrombosis, no se objetivaron diferencias significativas en las tasas de hemorragia mayor o supervivencia global.
- O'Connell et al. publicaron un estudio de casos y controles en el que se comparó la tasa de mortalidad en pacientes oncológicos con embolia pulmonar incidental versus enfermos de cáncer sin trombosis (228). Se emparejaron en función de la edad, tipo de patología neoplásica y estadio. La supervivencia fue peor en el grupo con ETEV, a pesar de que el 84% de los mismos recibió anticoagulación.
- Den Exter et al. compararon eventos incidentales versus eventos sintomáticos en población oncológica (229). Tras un seguimiento de 12 meses no se observaron diferencias en la retrombosis (13,3% vs 16,9%, respectivamente), hemorragia (12,5% vs 8,6%, respectivamente) ni en la mortalidad (52,9% vs 53,3%, respectivamente).
- Shinagare et al. realizaron un trabajo de investigación de naturaleza retrospectiva con pacientes afectados de cáncer de pulmón y TEP (230). El 70% de los pacientes de su muestra presentaban un estadio IV y el 79% se encontraban en tratamiento con QT. El 43% de los pacientes con eventos incidentales presentaba algún tipo de síntoma. No se encontraron diferencias en recidivas (20%, aproximadamente, en ambos grupos) ni tampoco en supervivencia (mediana de 6 meses, aproximadamente, en las dos cohortes). No se aportaron datos sobre eventos hemorrágicos.
- Soler et al. tampoco reportaron diferencias en retrombosis ni hemorragia al comparar de forma retrospectiva dos cohortes de pacientes oncológicos con trombosis incidental y sintomática (231). No se reportaron datos de mortalidad.

- D' Izarn et al. recogieron datos de un grupo de pacientes oncológicos con TEP -I y los comparó con otra cohorte en la que había pacientes diagnosticados de cáncer y embolia de pulmón sintomática (232). No encontró diferencias en recidiva (6,1 vs 7,7%), sangrado (4,5% vs 7,7%) ni en mortalidad. También comparó los datos de mortalidad de la población con eventos incidentales con otro grupo de pacientes con cáncer pero sin trombosis y no reportó diferencias significativas.

Dentro de los eventos incidentales, hay controversia en cuanto a la evolución y pronóstico de aquellos que afectan a ramas subsegmentarias. Mientras que O'Connell observó una mayor supervivencia en pacientes con TEP subsegmentario frente a aquellos que presentaban lesiones en regiones más proximales de la vasculatura pulmonar (228), Den Exter (233), Van der Hulle (223) y Kraaijpoel (234) describieron que el pronóstico y riesgo de recidiva del TEP en pacientes con afectación de vasos proximales es similar al de casos en los que la trombosis se localiza a nivel subsegmentario.

1.2.4 Tratamiento del TEP

1.2.4.1 Tratamiento inicial del TEP asociado a cáncer

En el paciente oncológico la actitud terapéutica considerada como estándar es la administración de HBPM como tratamiento del TEP en los primeros 5-10 días desde el diagnóstico (235-238).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En ausencia de contraindicaciones para su uso, la HBPM es de elección porque, a diferencia de como ocurre con fármacos como la heparina no fraccionada (HNF) o el fondaparinux, no es necesario el ingreso hospitalario o la monitorización para su administración. Además, disponemos de un meta-análisis que comparó los tres fármacos (239):

- La HBPM, frente a la HNF, se asocia con una reducción significativa en la tasa de mortalidad a 3 meses (RR 0,71, IC 95%: 0,52 - 0,98) aunque no se encontraron diferencias en términos de recurrencia.
- La HBPM, frente al fondaparinux, no presentaba diferencias en términos de mortalidad, recurrencia o eventos hemorrágicos.

Un segundo meta-análisis compara la HBPM frente a la HNF. En él no se han reportado diferencias en términos de recurrencia (RR 0,69, IC 95%: 0,27 - 1,76) ni mortalidad (RR 0,66, IC 95%: 0,4 -1,1) (240).

La posología, según ficha técnica (241-245), recomendada para los anticoagulantes parenterales referidos se recoge en los anexos a la introducción de la tesis (*anexo 7.1.4*). A la hora de iniciar el tratamiento anticoagulante con HBPM es preferible emplear un régimen consistente en una única administración diaria.

No obstante, hay dos supuestos en los que la posología cada 12 horas sería la recomendada: pacientes frágiles y elevado riesgo de sangrado (235). También hay que tener presentes las contraindicaciones a la hora de prescribir el tratamiento anticoagulante (236):

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Absolutas:

- Hemorragia activa con riesgo vital no reversible con tratamiento médico o quirúrgico.
- Hipertensión maligna severa no controlada.
- Coagulopatía severa.
- Disfunción plaquetaria o trastorno de la hemostasia que favorezca el sangrado.
- Trombopenia mantenida de $< 20000/\text{mm}^3$.
- Necesidad de llevar a cabo un procedimiento invasivo de alto riesgo en una localización crítica.

- Relativas:

- Lesiones intracraneales o espinales con alto riesgo de sangrado.
- Lesión ulcerada sangrante en tracto gastrointestinal.
- Sangrado activo, pero sin compromiso vital.
- Sangrado intracraneal en las últimas 4 semanas.
- Sangrado reciente.
- Cirugía de alto riesgo reciente.
- Trombopenia persistente de $< 50000/\text{mm}^3$.

El tratamiento inicial de la ETEV asociada a cáncer también podría llevarse a cabo con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (235), estando la posología recomendada según ficha técnica (246-249) también recogida en los anexos a la introducción (*anexo 7.1.5*). Sin embargo, antes de optar por el empleo de ACOD hay que tener en cuenta que no debe emplearse en los siguientes casos (236):

- Pacientes con tumores no resecados con afectación de mucosas dado el mayor riesgo de sangrado, especialmente a nivel gastrointestinal y urinario.
- Tratamiento con antiagregantes, fallo hepático o renal, trombopenia y previa historia de sangrado gastrointestinal, por el mayor riesgo de sangrado.
- En tratamiento con esquemas de QT altamente emetógenos puesto que puede impactar en la adherencia al tratamiento.
- En tratamiento con inductores o inhibidores potentes de la glicoproteína P y del citocromo p450.

1.2.4.2 Tratamiento de mantenimiento del TEP asociado a cáncer

La HBPM es de elección frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) para el tratamiento de mantenimiento de la ETEV asociada a cáncer (235-238). Esto se fundamenta en los siguientes ensayos clínicos:

- CANTHANOX (250): los pacientes fueron aleatorizados a recibir enoxaparina (1,5 mg/kg cada 24 horas) versus warfarina durante 3 meses. El objetivo primario era un parámetro en el que se combinaban tanto los eventos hemorrágicos mayores como la recurrencia en los 3 primeros meses de tratamiento. Un 10,5% de los pacientes con HBPM presentaron alguno de estos eventos (frente a un 21,1% del grupo con warfarina, $p=0,09$). Además, la proporción de sangrados fatales fue del 8% en el grupo de warfarina versus ningún caso en el de enoxaparina ($p=0,03$).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- ONCENOX (251): en este estudio los pacientes también fueron aleatorizados a recibir enoxaparina (1,5 mg/kg cada 24 horas ó 1 mg/kg cada 24 horas) versus warfarina durante 6 meses. No se objetivaron diferencias en sangrado o en recurrencia entre los dos grupos de tratamiento.
- CLOT (252): comparó la eficacia y seguridad de dalteparina (200 unidades/kg diario durante 1 mes seguido de 150 unidades/kg durante los 5 meses siguientes) versus acenocumarol/warfarina en pacientes oncológicos con TVP, TEP o ambos. La terapia con HBPM demostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia a los 6 meses frente a los anticoagulantes orales (9% vs 17%, HR 0,48, p=0,02). No se apreciaron diferencias en las tasas de sangrado entre ambos grupos de tratamiento.
- LITE (253): en este estudio los pacientes con cáncer y TVP proximal fueron aleatorizados a tratamiento con tinzaparina (175 unidades/kg cada 24 horas) versus AVK durante 3 meses. Los resultados reflejaron que los pacientes con anticoagulación oral presentaron más recurrencia de ETEV (16% vs 7%, p=0,044). El sangrado menor se presentó con mayor frecuencia en el grupo de tinzaparina (27% vs 24%). Sin embargo, la hemorragia mayor se presentó más en el grupo de anti-vitamina K (2,1% vs 0%).
- CATCH (254): este estudio randomizó a 900 pacientes con cáncer y ETEV a recibir tinzaparina (175 unidades/kg cada 24 horas) versus warfarina durante 6 meses. Los resultados reflejaron una reducción no significativa de recurrencia de la trombosis con la tinzaparina (7,2 vs 10,5%, HR 0,65; IC 95%: 0,41 - 1,03 p =0,07). Se describió una reducción significativa en el sangrado no mayor clínicamente significativo en el brazo de HBPM (10,9% vs 15,3%, HR 0,58; IC 95%: 0,4 - 0,84 p =0,004). No se objetivaron diferencias en sangrado mayor (HR 0,89; IC 95%: 0,4 - 1,99 p =0,77) ni tampoco en mortalidad (HR 1,08; IC 95%: 0,85 - 1,36 p =0,54).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Además de estos estudios, diversos meta-análisis han confirmado que la HBPM es más efectiva que los AVK para reducir el riesgo de recurrencia en los pacientes oncológicos (255-258). Este beneficio también se ha demostrado en los pacientes con insuficiencia renal en base a los resultados de un sub-análisis del estudio CLOT llevado a cabo en esta población, describiéndose un menor riesgo de recurrencia (RR 0,15; IC 95%: 0,03 - 0,65) sin diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor entre ambos brazos.

Respecto a los ACODs, la evidencia actual para utilizarlos como tratamiento de mantenimiento en población oncológica es mayor destacando las siguientes publicaciones:

- En el estudio HOKUSAI se aleatorizaron 1050 pacientes con cáncer y ETEV (sintomática o incidental) a seis meses de tratamiento con edoxaban o dalteparina (259). El objetivo primario era un parámetro en el que se medían de forma combinada la recurrencia por ETEV y el sangrado mayor durante 12 meses de seguimiento. Edoxabán fue no inferior respecto a dalteparina (12,8% de eventos en rama de ACOD vs 13,5% en la rama de HBPM, HR 0,97; IC 95%: 0,7 - 1,36, $p=0,006$). Cuando los eventos se estudiaron de forma independiente se comprobó que el riesgo de recurrencia no fue significativamente distinto entre los dos brazos (7,9% para edoxaban vs 11,7% para dalteparina, HR 0,71; IC 95%: 0,48 - 1,06) aunque el riesgo de sangrado mayor fue más elevado para edoxabán (6,9% vs 4%, HR 1,77; IC 95%: 1,03 - 3,04). Este riesgo de sangrado fue más elevado en pacientes con neoplasias gastrointestinales.
- En el estudio SELECT-D se aleatorizaron 406 pacientes con patología maligna y trombosis a 6 meses de tratamiento con rivaroxaban o dalteparina (260). La reducción de riesgo de recurrencia fue significativamente mayor en el grupo de rivaroxaban (tasa de recurrencias, 4% vs 11%, HR

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

0,43; IC 95%: 0,19 - 0,99). El riesgo de sangrado mayor no fue, desde un punto de vista estadístico, diferente entre los dos brazos (6% con rivaroxaban vs 4% con dalteparina, HR 1,83; IC 95%: 0,68 - 4,96) aunque el de hemorragia clínicamente relevante no mayor fue más alto en el grupo de rivaroxaban (13% vs 4%, HR 3,76; IC 95%: 1,63 - 8,69). En un análisis de seguridad se constató que los pacientes con cáncer gastroesofágico presentaron más episodios de hemorragia mayor (36% vs 5%) lo que obligó a una enmienda del protocolo para que este tipo de pacientes fueran excluidos.

Se llevó a cabo un meta-análisis de ambos estudios que concluyó que los ACODs se asociaban con un riesgo inferior de recurrencia de ETEV (RR 0,65, IC 95%: 0,42 - 1,01) pero más probabilidad de sangrado mayor (RR 1,74, IC 95%: 1,05 - 2,88) comparado con HBPM (261). No se detectaron diferencias en mortalidad (RR 1,03, IC 95%: 0,85 - 1,26).

Los resultados preliminares del estudio ADAM se presentaron en el congreso de la Sociedad Americana de Hematología en 2018 (262). 300 pacientes fueron aleatorizados a recibir apixaban (10 mg cada 12 horas durante 7 días seguido de 5 mg cada 12 horas después) versus dalteparina durante 6 meses.

La proporción de pacientes con sangrado mayor, que era el objetivo primario, no fue diferente entre ambas ramas de tratamiento (0% en el grupo de apixaban versus 2% en el grupo de HBPM). La recurrencia de la ETEV, objetivo secundario, ocurrió en 3% de los pacientes del grupo de apixaban versus 14% en el de dalteparina (HR 0,26, IC 95%: 0,09 - 0,8, p = 0,018).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En marzo de 2020 se publicaron los resultados del ensayo clínico Caravaggio (263). Se trata de un estudio internacional, aleatorizado, abierto, de no inferioridad. La muestra se componía de pacientes oncológicos con TVP o TEP, tanto sintomático como incidental.

Dichos pacientes eran aleatorizados a recibir apixaban oral (a una dosis de 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día) o dalteparina subcutánea (a una dosis de 200 UI por kg de peso una vez al día en el primer mes, seguido de 150 UI/ kg una vez al día). Los tratamientos se administraron durante 6 meses. Los objetivos primarios eran demostrar la no inferioridad de apixaban frente a dalteparina para recurrencia de la ETEV y desarrollo de eventos hemorrágicos mayores:

- Se produjo un tromboembolismo venoso recurrente en 32 de 576 pacientes (5,6%) en el grupo de apixaban y en 46 de 579 pacientes (7,9%) en el grupo de dalteparina (RR 0,63; IC 95%: 0,37-1,07; $p < 0.001$ para no inferioridad).
- Se produjo una hemorragia mayor en 22 pacientes (3,8%) en el grupo de apixaban y en 23 pacientes (4,0%) en el grupo de dalteparina (RR 0,82; IC 95%: 0,40-1,69; $p = 0,60$).

Las guías clínicas más recientes consideran que, en ausencia de contraindicaciones, el tratamiento con edoxaban y rivaroxaban puede ser una opción válida en ETEV asociada a cáncer (235-237).

1.2.4.3 Tratamiento más allá de los 6 meses del diagnóstico de TEP

Se dispone de dos estudios que evaluaron el papel del tratamiento con HBPM en el paciente oncológico más allá de los 6 meses post-inicio de la terapia:

- DALTECAN (264): es un ensayo de un solo brazo en el que se incluyeron 334 pacientes. El tratamiento fue con dalteparina. Del total de la muestra, 109 pacientes completaron 12 meses de HBPM. El riesgo de sangrado mayor fue del 3,6% durante el primer mes de tratamiento, 1,1% entre los meses 2-6 y 0,7% en los meses 7-12. El riesgo de recurrencia de la ETEV en los mismos periodos de tiempo fue del 5,7%, 3,4% y 4,1%, respectivamente.
- TiCAT (265): es un estudio de un solo brazo en el que se incluyeron 247 pacientes que fueron tratados con tinzaparina. De ellos, 136 pacientes completaron 1 año de terapia. La incidencia de sangrado clínicamente relevante en los meses 1-6 y 7-12 fue del 0,9% y el 0,6% respectivamente, mientras que la de recurrencia en los mismos periodos de tiempo fue del 4,5% y el 1,1%, respectivamente.

Un meta-análisis analizó la eficacia y seguridad de la anticoagulación a largo plazo para pacientes con ETEV y cáncer. Incluyó un total de 16 ensayos clínicos aleatorizados (256). Aquellos en los que se comparaba HBPM vs AVK reflejaron una reducción del 42% del riesgo de recurrencia (RR 0,58, IC 95%: 0,43 - 0,77) sin encontrarse diferencias en sangrado mayor (RR 1,09, IC 95%: 0,55 - 2,12), hemorragia menor (RR 0,78, IC 95%: 0,47 - 1,27) o mortalidad a los 12 meses (RR 1, IC 95%: 0,88 - 1,13). Este meta-análisis no ha podido aportar conclusiones definitivas en cuanto a beneficio o efecto perjudicial de los ACODs como tratamiento a largo plazo en la ETEV asociada a cáncer.

Las Sociedades Españolas de Oncología Médica (SEOM), Hematología-Hemoterapia (SEHH) y Medicina Interna (SEMI) redactaron un consenso (266) en el que se incluyen una serie de recomendaciones en relación con cuáles son los pacientes que se beneficiarían de mantener el tratamiento con HBPM a dosis plenas a los 6 meses del diagnóstico y qué población sería la que podría continuar con dosis intermedias o profilácticas (*anexo 7.1.6*).

1.2.4.4 Fibrinólisis

La evidencia de la trombolisis en el paciente oncológico es escasa y se obtiene a partir de subanálisis llevados a cabo en ensayos en los que la población mayoritaria no padecía cáncer.

El estudio PEITHO (267) aleatorizó 1005 pacientes con TEP submasivo a recibir tenecteplasa asociada a heparina versus heparina en monoterapia (267). La muerte o la descompensación hemodinámica ocurrió en un 2,6% de los pacientes con trombolisis vs 5,6% en el grupo de placebo (OR 0,44, IC 95%: 0,23 - 0,87, $p=0,02$). Si en el análisis se tenía en cuenta solo la muerte, no había diferencia entre los dos grupos (1,2 vs 1,8%, $p=0,42$). Sin embargo, con la trombolisis se objetivó más riesgo de sangrado intracraneal (6,3% vs 1,2%) así como de ictus (2,4% vs 0,2%).

En un meta-análisis de 16 ensayos que randomizaron un total de 2115 pacientes con TEP a trombolisis o anticoagulación, el uso de la primera se asoció con menor mortalidad (OR 0,53, IC 95%: 0,32 - 0,88) pero riesgo elevado de sangrado mayor (OR 2,73, IC 95%: 1,91 - 3,91) (268). Por tanto, la trombolisis está indicada en pacientes seleccionados con TEP asociado a inestabilidad hemodinámica sin alto riesgo de sangrado (269, 270).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Las contraindicaciones para la trombolisis (269) son:

- Absolutas:

- Ictus hemorrágico.
- Tumores intracraneales.
- Ictus isquémico en los 3 meses previos.
- Traumatismo craneoencefálico mayor, neurocirugía u otra lesión en cabeza en las tres semanas previas.
- Plaquetas < 100000/mm³.
- Sangrado activo.
- Diátesis hemorrágica.

- Relativas:

- Edad superior a 75 años.
- Expectativa de vida de 1 año o menos.
- Hipertensión refractaria.
- Enfermedad hepática avanzada.
- Sangrado gastrointestinal en los últimos 3 meses.

En aquellos pacientes en los que exista contraindicación para la trombolisis o que permanezcan inestables tras la misma, la embolectomía quirúrgica o por catéter es una opción terapéutica a considerar (269,270).

1.2.4.5 Filtro de vena cava inferior (FVCI)

Se dispone de un único estudio en el que los pacientes con trombosis eran aleatorizados a anticoagulación o anticoagulación y colocación de FVCI. Un 12% de los pacientes de la primera cohorte eran oncológicos, frente a un 16% de la segunda. Tras un seguimiento de 8 años se describió que la adición de un FVCI al tratamiento anticoagulante estándar durante al menos 3 meses reduce el riesgo de TEP pero incrementa la incidencia de TVP y no tiene impacto en la supervivencia (271).

En el caso de los pacientes oncológicos, el riesgo de la recurrencia de la ETEV es mayor. Por este motivo, es cuestionable si la colocación de un FVCI puede aportar beneficio a corto plazo cuando exista contraindicación para la anticoagulación. En casos excepcionales, la contraindicación para la anticoagulación no incluye la profilaxis, y hay situaciones en las que, sin filtro, el paciente puede verse perjudicado (por ejemplo, una TVP 24 horas previas a un proceso neuroquirúrgico o en un paciente con neoplasia gástrica sangrante). Captar el beneficio en términos de supervivencia de estas actuaciones resulta muy difícil.

Es razonable que se seleccione un FVCI temporal cuando se espera que la contraindicación para la anticoagulación sea transitoria (236) pero, una vez se resuelva, la terapia anticoagulante debe reiniciarse lo antes posible (237).

No obstante, hay que tener en cuenta el tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la ETEV. Tras 4 semanas desde el diagnóstico del episodio trombótico, si existe alguna circunstancia que contraindique la anticoagulación (cirugía, procedimiento invasivo, etc...) solamente está indicada la colocación del FVCI si hay persistencia de TVP proximal, es decir, que afecte a la vena femoral o iliaca. Mientras el paciente porte el FVCI es aconsejable administrar HBPM a dosis profilácticas (266).

También se aconseja colocación de FVCI cuando un paciente presenta TEP recurrente a pesar de tratamiento anticoagulante adecuado (235). Puede considerarse en pacientes que tengan mala adherencia al tratamiento anticoagulante, que presenten alteraciones en la funcionalidad cardiopulmonar que condicionen que la aparición de un evento trombótico pueda ser letal, o en pacientes con múltiples TEP e hipertensión pulmonar crónica secundaria (238).

1.2.4.6 Tratamiento del TEP recurrente

La tasa de recurrencia de la ETEV en pacientes oncológicos anticoagulados oscila entre el 4 y el 11%. Existe una carencia de estudios aleatorizados que guíen el tratamiento en estas situaciones (237). Si el paciente se encuentra en tratamiento con HBPM hay que descartar que (236,237):

- El paciente no esté cumpliendo adecuadamente con el tratamiento.
- El paciente tenga una trombopenia inducida por heparina.
- El paciente tenga una compresión vascular inducida por la masa tumoral.
- El paciente esté recibiendo dosis infraterapéuticas.

Ante una recurrencia con dosis infraterapéuticas de HBPM es válido tanto optimizar la dosis como rotar a ACODs (237). No obstante, si la recurrencia ocurre cuando el paciente está recibiendo dosis completas de HBPM, dos estudios retrospectivos aconsejan escalar la dosis un 25% (272 y 273). Esta subida de dosis puede llevarse a cabo hasta en dos ocasiones (235). La monitorización de los niveles de factor anti-Xa puede ser útil para guiar la escalada de dosis, pero la asociación entre la eficacia clínica de la HPBM y los niveles de anti-Xa no está completamente probada (23).

Si en el contexto de la recurrencia el paciente se encuentra recibiendo HBPM en una sola dosis diaria, otra opción válida sería modificar la posología y administrar la HBPM dos veces al día (238). Esto se basa en los resultados de un estudio de pacientes oncológicos con ETEV en tratamiento con enoxaparina en los que el riesgo de recurrencia era mayor en pacientes a los que se le administraba una única dosis al día (274).

En caso de que el paciente se encuentre en tratamiento con ACOD se aconseja rotar a HBPM. Si el paciente está recibiendo anti-vitamina K se puede realizar cambio a HBPM o ACOD (235, 237). Finalmente, en caso de que el paciente presente compresión vascular que pueda justificar la recurrencia es necesario intentar resolver la etiología de dicha alteración siempre que sea posible (238).

1.2.5 Escalas pronósticas de TEP

En la literatura disponemos de distintos modelos que tratan de clasificar desde un punto de vista pronóstico a los pacientes diagnosticados de TEP.

La finalidad de todas estas escalas es ayudar al profesional sanitario a la toma de decisiones para el manejo de esta patología, especialmente en aquellos casos en los que aparentemente existe estabilidad clínica.

1.2.5.1 Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

La escala PESI clasifica a los pacientes en cinco grados de riesgo de mortalidad en los 30 primeros días tras el diagnóstico de TEP (*anexo 7.1.7*). De cara a evaluar la precisión de PESI para predecir la mortalidad, un grupo europeo llevó a cabo un análisis de S, E, VPP y VPN en pacientes de bajo riesgo (clases I/II) versus pacientes de alto riesgo (clases III/V) (275). También se evaluó el poder discriminatorio a empleando el AUC ROC (por sus siglas en inglés “*Receiver Operator Characteristic*”).

En 357 pacientes con TEP, la mortalidad general fue del 5,9%, oscilando entre el 0% en la clase I y el 17,9% en la clase V. Los 186 (52%) pacientes de bajo riesgo tenían una mortalidad general del 1,1% (IC 95% 0,1-3,8%) comparado con 11.1% (IC 95% 6,8-16,8%) en los 171 (48%) pacientes de mayor riesgo. El score PESI tenía una S alta (91%, IC 95% 71-97%) y un VPN alto (99%, IC 95% 96-100%) para predecir la mortalidad. El AUC ROC fue de 0,78 (IC 95% 0,70-0,86).

1.2.5.2 Escala PESI Simplificada (PESI-S)

La escala PESI-S suprime de las once variables del modelo PESI original aquellas que tras una regresión logística univariante no alcanzan la significación estadística.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El modelo PESI-S contiene las variables edad, cáncer (antecedente o enfermedad activa), enfermedad cardiopulmonar crónica, FC, TAS (TAS) y saturación de oxígeno (StO₂) (*anexo 7.1.8*). PESI-S surge de un estudio que desarrolló retrospectivamente una regla simplificada de predicción clínica a partir de la escala PESI con la finalidad de estimar el riesgo de mortalidad a los 30 días en una cohorte de derivación de pacientes ambulatorios españoles (276).

Los rendimientos de PESI y PESI- S se compararon en la cohorte de derivación. Además, PESI-S se sometió a validación externa retrospectiva en una cohorte multinacional independiente (cohorte del registro RIETE) de pacientes ambulatorios.

El AUC de PESI-S fue de 0,75 (IC 95% 0,69-0,80). Los 301 de 995 pacientes (30,7%) que fueron clasificados como de bajo riesgo por el PESI-S tuvieron una mortalidad a 30 días del 1% (IC 95%: 0-2,1) en comparación con un 10,9% (IC 95% 8,5 -13,2%) en el grupo de alto riesgo.

En la cohorte de validación RIETE, 2569 de 7106 pacientes (36,2%) que fueron clasificados como de bajo riesgo por el PESI-S tuvieron una mortalidad a 30 días del 1,1% (IC 95% 0,7 -1,5) en comparación con un 8,9% (IC 95% 8,1-9.8) en el grupo de alto riesgo.

1.2.5.3 Modelo del Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE)

Los investigadores que participaron en este proyecto pretendían encontrar una escala que permitiera predecir la mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP en los pacientes oncológicos (277).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Además, buscaban construir el modelo mediante variables que fueran fácilmente obtenibles en el momento que se diagnosticaba al paciente de TEP. Se reclutaron 1556 pacientes con cáncer y TEP. Un 67% de los pacientes fueron asignados a una cohorte de derivación, mientras que al 33% restante les correspondió la cohorte de validación interna.

Se contó con 261 pacientes para llevar a cabo la validación externa del modelo. Al llevar a cabo el análisis multivariante, seis variables se asociaron de forma significativa con el evento muerte en el primer mes post-diagnóstico de TEP. Estas variables fueron (*anexo 7.1.9*): edad superior a 80 años, FC igual o superior a 110 lpm, TAS inferior a 100 mmHg, peso corporal inferior a 60 kg, inmovilidad reciente y presencia de enfermedad metastásica.

En la cohorte de validación interna (n =508), el 22,2% de los pacientes (n =113) clasificados como de bajo riesgo por el modelo pronóstico, tuvieron una mortalidad a 30 días del 4,4% (IC 95% 0,6-8,2) en comparación con un 29,9% (IC 95% 25,4 -34,4) en el grupo de alto riesgo.

En la cohorte de validación externa (n =261), el 18% de los pacientes (n =47) clasificados como de bajo riesgo por el modelo pronóstico tenían una mortalidad a 30 días del 0%, en comparación con el 19,6% (IC 95% 14,3-25,0) en el grupo de alto riesgo.

1.2.5.4 Otras escalas

Se han publicado otros modelos diseñados con la finalidad de establecer el pronóstico del paciente diagnosticado de TEP. Estas escalas se emplean con menos frecuencia en nuestro medio e incluyen:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Escala Española (278): se desarrolló a partir de un estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron ocho centros españoles. Se reclutaron 681 pacientes con TEP. Se empleó un modelo de regresión logística que permitió elaborar una regla de predicción clínica para la detección de una de las siguientes complicaciones en los 10 días post-diagnóstico de TEP: muerte, recurrencia del TEP o eventos hemorrágicos (mayores o menores). Las variables que componen este modelo son: episodio hemorrágico mayor reciente, cáncer metastásico, creatinina superior a 2 mg/dl, cáncer sin metástasis, inmovilidad por enfermedad reciente, ausencia de cirugía en los últimos dos meses y edad superior a 60 años (*anexo 7.1.10*). Una puntuación de 1 a 2 puntos indicaba un riesgo bajo de desarrollar complicaciones a corto plazo (post-diagnóstico de TEP). Para este punto de corte, la S fue del 82,9% (IC 95% 68,7-91,5) y las razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) fueron 1,63 (IC 95% 1,39-1,92) y 0,35 (IC 95% 0,18- 0,69), respectivamente. El AUC fue de 0,75 (IC 95% 0,67-0,83).
- Score Pronóstico de Ginebra (279): se reclutaron de forma prospectiva un total de 296 pacientes. Se empleó la regresión logística para predecir muerte, evento tromboembólico recurrente o hemorragia mayor en los 3 meses posteriores al diagnóstico de TEP. Los factores asociados de forma estadísticamente significativa a alto riesgo para desarrollar dichas complicaciones fueron: cáncer, IC, antecedente de TVP, TAS <100 mmHg, PaO₂ arterial <60 mmHg y presencia de TVP concomitante diagnosticada mediante ecografía (*anexo 7.1.11*). La variable cáncer tenía un valor de 2 puntos, el resto 1. Una puntuación igual o inferior a 2 correspondía a bajo riesgo de complicaciones, mientras que 3 o superior implicaba un riesgo alto. De los pacientes clasificados como de bajo riesgo, un 2,2% desarrollaron complicaciones mientras que, en aquellos que fueron catalogados como de alto riesgo, el porcentaje ascendió al 26,1%.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Modelo POMPE-C (280): para la elaboración de este modelo se reclutaron pacientes con cáncer activo y TEP. El tamaño muestral fue de 408 pacientes. Se registraron 25 variables de las cuales, tras la aplicación de un modelo de regresión logística, se redujeron a 8 con significación estadística para predecir mortalidad a 30 días. Estas variables fueron: IMC, taquicardia, taquipnea, hipoxia, disnea, alteración del estado mental, inflamación unilateral de MMII e indicación de no reanimación cardiopulmonar (RCP). La validación del modelo se realizó en una muestra independiente de 182 pacientes, comparándose con la escala PESI. El AUC ROC para POMPE-C fue 0,84 (IC 95% 0,82-0,87), mientras que PESI presentó 0,68 (IC 95% 0,60-0,76). En la muestra de validación, POMPE-C tuvo un AUC de 0,86 (0,78-0,93). Ningún paciente con una estimación de POMPE-C \leq 5% murió dentro de los 30 días post-diagnóstico de TEP (0/50, 0-7%), lo que sí ocurrió en 10/13 (77%, 46-95%) de aquellos con una estimación de POMPE-C $>$ 50%.

1.3 El Índice EIPHANY

A pesar de todos los modelos y escalas disponibles para definir un pronóstico tras el diagnóstico de TEP, ninguno de ellos se adapta por completo al contexto de los pacientes oncológicos. Esto se debe a las siguientes razones (281):

- Los modelos desarrollados y validados para su aplicación en la población general (PESI, PESI-S, escala española o score pronóstico de Ginebra) contemplan la presencia de cáncer como uno de los factores de riesgo de complicaciones más relevantes en el paciente con TEP. Esto implica que

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

la mayoría de los pacientes oncológicos van a ser catalogados como enfermos de alto riesgo y no se tiene en cuenta la heterogeneidad que tiene esta población.

- Las escalas construidas para población oncológica (RIETE, POMPE-C) no son válidas para evaluar los casos de TEP incidental que, como se ha expuesto previamente, representan casi el 50% de las embolias de pulmón en el paciente con cáncer (219, 220). Además, no son sensibles para la detección de complicaciones como el riesgo de sangrado, que es responsable del 10% de la mortalidad precoz en estos pacientes, o de la progresión neoplásica, que supone un 50% de la mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP.

Un estudio promovido por la Asociación para la Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia desarrolló el Índice EIPHANY, un árbol de decisión para clasificar tanto los eventos incidentales como los sintomáticos (282). Los motivos por los que se elaboró fueron:

- Vencer todas las dificultades que presentan los modelos pronósticos actuales de TEP en el ámbito del paciente oncológico.
- Conseguir una mejor estratificación del riesgo para poder optimizar el manejo y por tanto mejorar el pronóstico.

El modelo EIPHANY se creó para estratificar al paciente en función del riesgo de desarrollar complicaciones graves en el intervalo de tiempo comprendido entre el diagnóstico de embolismo pulmonar hasta 15 días después. El motivo de elegir esta variable de respuesta en lugar de la mortalidad a 30 días, se basó en los requerimientos clínicos de la toma de decisiones en pacientes de bajo riesgo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En estos últimos casos, una clasificación incorrecta podía suponer, paradójicamente, que un paciente de bajo riesgo se convirtiera en otro de alto, debido a la reducción en el nivel de tratamiento de soporte basada en la predicción equivocada del modelo.

Ante esta circunstancia, el objetivo complicaciones a 15 días se adaptaba mejor a la toma de decisiones sobre manejo ambulatorio que la variable de respuesta muerte a 30 días ya que, en muchas ocasiones, el fallecimiento se debía a mortalidad precoz por cáncer u otras complicaciones.

Esto generaba el contrasentido de tener que ingresar a pacientes paliativos con alto riesgo de fallecer como consecuencia de cáncer y no del TEP y, al contrario, tomar decisiones sobre pacientes curables en función de resultados obtenidos en el contexto de la enfermedad metastásica.

Se definieron como complicaciones graves aquellas que conllevan deterioro clínico severo o muerte del paciente:

- TAS inferior a 90 mmHg.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- IC derecha.
- Insuficiencia renal aguda.
- Sangrado mayor.
- Cualquier otro evento que pudiera entrar dentro de esta categoría de complicaciones graves según el criterio del investigador.

El evento muerte se clasificó como:

- Fallecimiento debido de forma exclusiva al fenómeno embólico cuando existía una relación causal que implicará una concatenación de eventos asociados a la fisiopatología de la trombosis.
- Fallecimiento no atribuido al fenómeno embólico cuando no existía la relación casual que se menciona en el punto anterior.
- Fallecimiento de causa mixta cuando, además del efecto del fenómeno embólico en sí mismo, concurrían otras complicaciones intercurrentes que podrían estar relacionadas o no relacionadas con la enfermedad oncológica de base.

1.3.1 Diseño del Índice EIPHANY

La construcción de un árbol de decisión se basa en el análisis de segmentación mediante el método de CHAID (por sus siglas en inglés “Chi-square automatic interaction detection”) exhaustivo a través del cual se divide a la población completa en dos o más grupos distintos, los cuales a su vez pueden subdividirse en varios subgrupos (283).

El árbol se genera a partir de la relación entre variables predictoras y un evento que, en este caso, sería el desarrollo de complicaciones graves en los primeros 15 días tras el diagnóstico de TEP. La división comienza por aquellas variables con las que se alcanza una mayor significación estadística y se continúan haciendo particiones de la muestra de forma progresiva hasta que los resultados no son estadísticamente significativos, por lo que las variables que no se han podido categorizar no proporcionan capacidad discriminativa adicional.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Para este proyecto, el nivel de significación fue de 0,05. Se empleó el método de Bonferroni para ajustar el valor de la significación. Además, se realizó una validación cruzada para hacer frente a la inestabilidad inherente al árbol de decisión.

Los segmentos que construye CHAID exhaustivo son mutuamente excluyentes, es decir, los segmentos no se superponen (un individuo no puede pertenecer a dos segmentos) y exhaustivos (a un individuo siempre le corresponde algún segmento del árbol, no cabe la posibilidad de que quede fuera). El motivo de escoger este método, en lugar de la regresión logística usada habitualmente por otros autores, fue la constatación de la presencia de fuertes y múltiples interacciones en los datos, que impedían asumir un modelo sumatorio.

Adicionalmente, se consideró que esta técnica se amoldaba de forma pragmática a la toma de decisiones en el mundo, donde el criterio de manejo ambulatorio no es a menudo el resultado de una suma de pequeñas contribuciones, sino que se fundamenta en el cumplimiento completo de unos factores de elegibilidad rigurosos. Por ejemplo, la mera presencia de hipotensión contraindicaría el manejo ambulatorio independientemente de la contribución aditiva de cualquier otra variable de un hipotético modelo sumatorio.

Los árboles de decisión tienen también limitaciones y se consideran predictores débiles en comparación con otros algoritmos basados en conjuntos, como GBoost, adaboost o random forest. Sin embargo, en este caso concreto se hipotetizó poco probable que estos métodos más sofisticados llegaran a una definición más precisa y útil de bajo riesgo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En este proyecto la principal variable pronóstica fue definida en base a una adaptación de los criterios de Hestia (284, 285). Estos criterios, evaluados antes del diagnóstico de TEP, se crearon con la finalidad de ayudar a decidir si un paciente con TEP puede ser manejado o no a nivel ambulatorio. Por tanto, los criterios HESTIA han sido aplicados en ensayos clínicos como criterios de exclusión para el manejo ambulatorio. Los criterios Hestia están tipificados por la presencia de, al menos, uno de los siguientes:

- TAS < 100 mmHg.
- StO₂basal <90 %.
- Frecuencia respiratoria (FR) > 30 rpm.
- FC >110 lpm.
- Disnea súbita o progresiva.
- Sangrado relevante.
- Alto riesgo de sangrado.
- Plaquetas < 50000.
- Otras complicaciones serias que en sí mismas constituyan criterios de ingreso hospitalario.

La presencia de uno solo de estos criterios determina la necesidad de ingreso del paciente independientemente de otras consideraciones. Ello limitaría la utilidad potencial de cualquier modelo multivariable que incluyera esta variable asumiendo la contribución sumatoria de otros factores. Esto llevó a considerar que la construcción de un árbol de decisión se amoldaba más a los procesos de toma de decisiones en práctica diaria.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El precio a pagar por usar un criterio de elegibilidad pragmático como factor pronóstico, que se verá más adelante, es la baja E que resulta de considerar de ‘alto riesgo’ a sujetos con disnea u otras características transitorias que, si bien impiden el manejo ambulatorio inicial por cuestiones prácticas, se asocian a una baja probabilidad de complicaciones una vez se instaura la terapia anticoagulante hospitalaria.

En cuanto al resto de variables predictoras, se analizaron las siguientes (algunas de ellas descritas como factores pronósticos en el estudio EIPHANY): edad, género, estadio tumoral, tipo de cáncer, uso de terapias frente a una diana molecular, respuesta tumoral en el momento del TEP tomando como referencia los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.1 (286), estado general ECOG-PS en el momento del TEP (287), EPOC, enfermedad cardiovascular (ECV) crónica, ERC, TVP concurrente, antecedentes de ETEV, desarrollo de TEP durante el tratamiento de un episodio previo de ETEV, niveles de troponina, aclaramiento de creatinina, diagnóstico incidental o sintomático del TEP, presencia de síntomas específicos de TEP, diámetro del VD, AIFs, índice de Qanadli (185), anomalías del septo interventricular, presencia de uno o múltiples TEP, StO₂, presión arterial, FC, FR, sangrado tumoral previo, uso de antiagregantes previo y cirugía mayor en el mes anterior.

Tal y como se explicó anteriormente, la contribución de todas estas variables no puede ser asumida necesariamente como aditiva o lineal y este es el motivo por el que se consideró que el método de árbol de decisión era el más adecuado para este modelo (288, 289).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Finalmente, se calculó el porcentaje de complicaciones graves para cada uno de los nodos terminales y se creó la regla EIPHANY. Esta regla es una clasificación simple que se basa en tres categorías: bajo, medio y alto riesgo. El valor predictivo de esta clasificación fue estimado en cada grupo por medio de la OR y su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Los objetivos secundarios del estudio fueron determinar, a 30 días desde el diagnóstico de TEP: la mortalidad, la causa de muerte (si esta se hubiera producido) y la aparición de retrombosis venosa o arterial.

1.3.2 Resultados del Índice EIPHANY

Se partió de un total de 39 variables para construir el árbol de decisión. Según el método CHAID exhaustivo solamente 6 de ellas alcanzaron la significación estadística. De cara a la elaboración del árbol de decisión, las variables seleccionadas fueron dicotomizadas:

- Criterios de Hestia: ausencia de estos vs presencia de uno o más de ellos. Este fue el mejor factor predictor ya que los pacientes que presentaban uno o más de esos criterios de riesgo tenían una tasa de complicaciones y una mortalidad a 15 días del diagnóstico de TEP del 29,7% y el 15,6% respectivamente. En cambio, la ausencia de dichos criterios implicaba una tasa de complicaciones a 15 días del 4,7% mientras que la mortalidad a 15 días resultó ser del 2,5%.
- Estado general ECOG-PS: mayor o igual a 2 vs menor de 2.
- StO₂: mayor o igual al 90% vs menor del 90%.
- Síntomas específicos de TEP: presencia de los mismos vs ausencia de ellos.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Respuesta tumoral previa al TEP según criterios RECIST: completa, parcial o enfermedad estable vs enfermedad en progresión o no evaluada.
- Cirugía del tumor primario: intervención vs no cirugía.

Las 6 variables quedaron distribuidas dentro de un árbol de decisión (*figuras 1 y 2*) que estratificaba a los pacientes en tres categorías: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

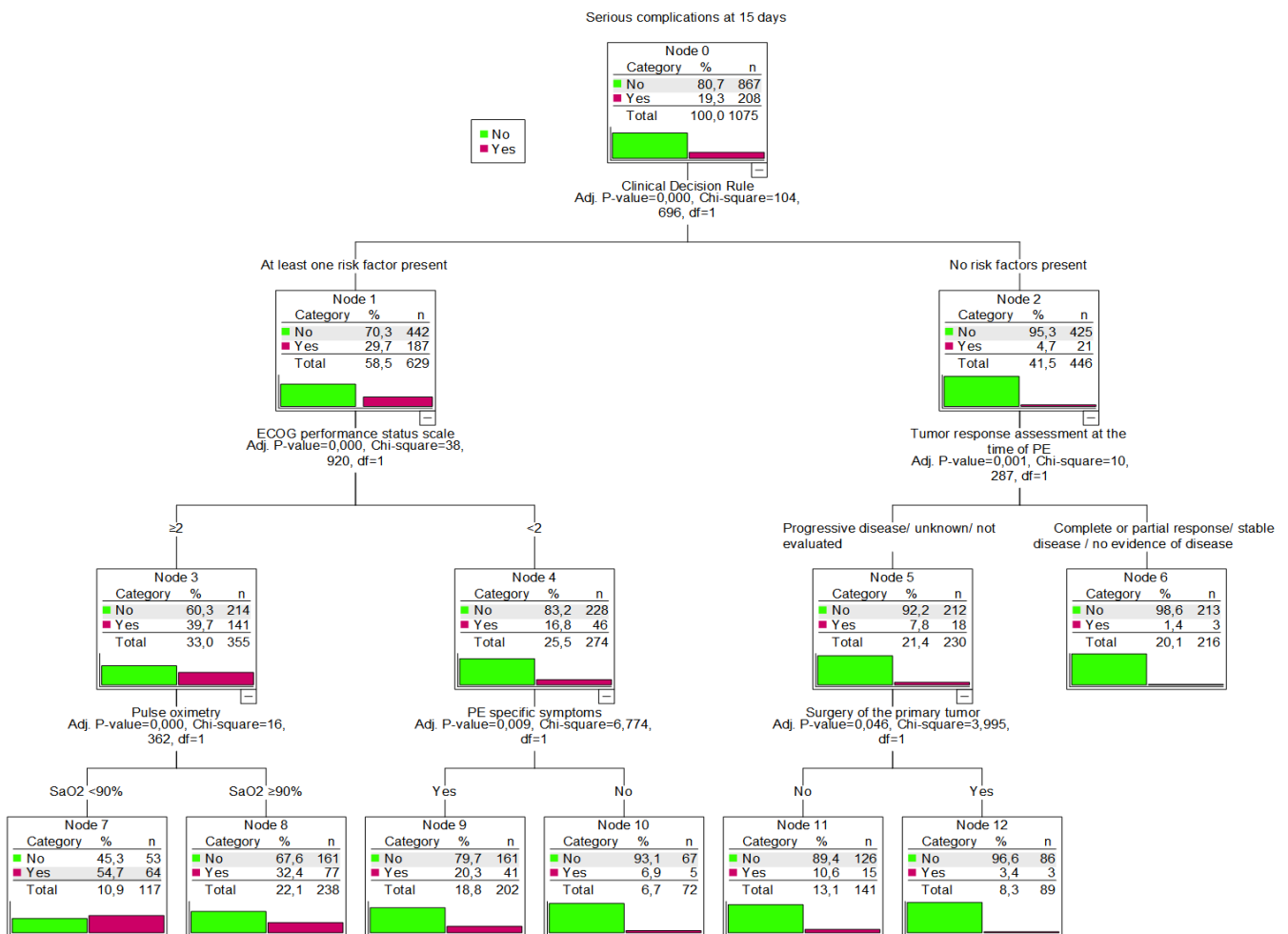


Figura 1 - El Índice EIPHANY (282)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

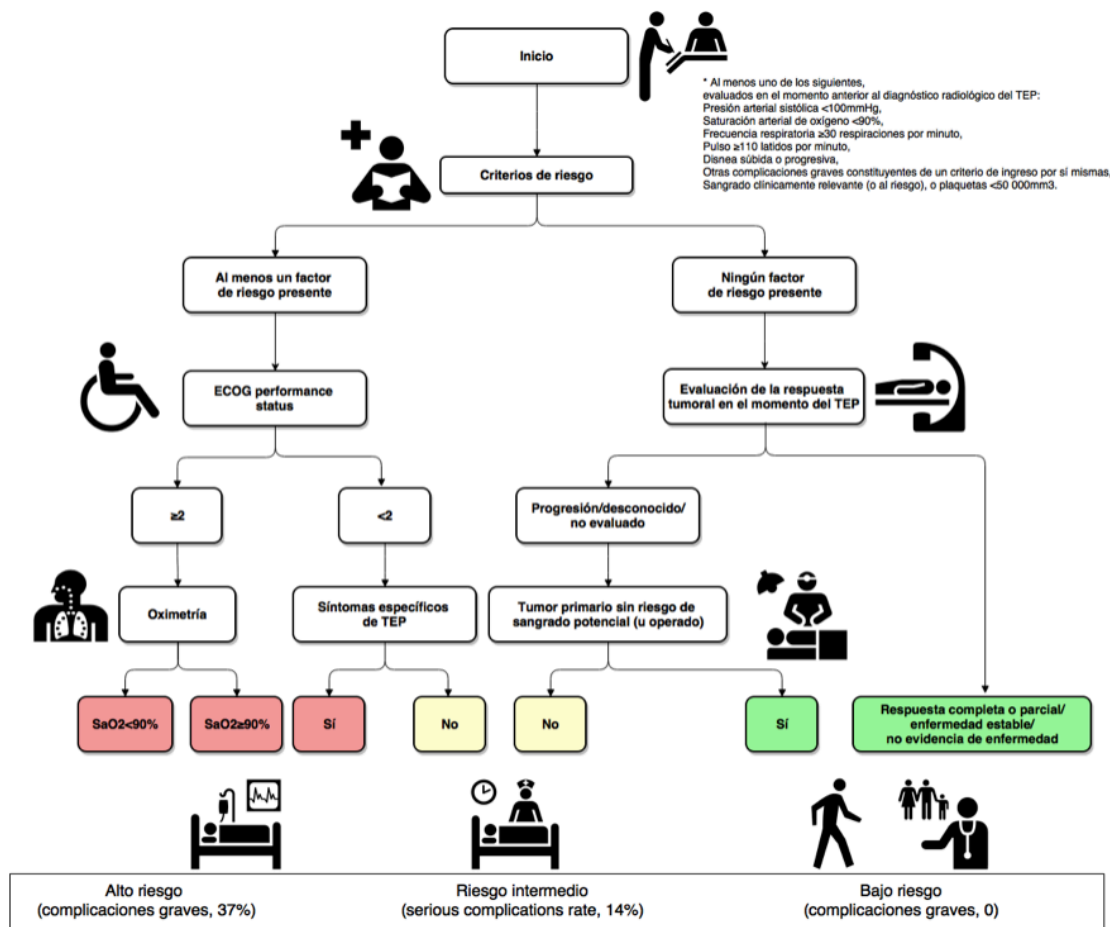


Figura 2 - El Índice EIPHANY, adaptado de Carmona Bayonas et al (151) al castellano

El pronóstico de cada una de las categorías de riesgo en base a los datos del estudio original fue (282):

- Bajo riesgo: tasa de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP del 1,6% mientras que la mortalidad a 15 días fue del 0,3%.
- Riesgo intermedio: tasa de complicaciones a 15 días del 9,4% mientras que la mortalidad a 15 días fue del 6,1%.
- Alto riesgo: tasa de complicaciones a 15 días del 30,6% mientras que la mortalidad a 15 días fue del 17,1%.

Se ha desarrollado una calculadora online que permite estimar la probabilidad de complicaciones de forma conveniente. Esta calculadora está disponible en: <https://www.prognostictools.es/epiphany/inicio.aspx>

El AUC ROC fue de 0,779 (IC 95%: 0,71-0,84) lo que indica que este árbol de decisión presenta una buena capacidad discriminativa. La función de riesgo acumulativa reflejó que los eventos se distribuían de forma uniforme en los 15 días sin agruparse en las primeras horas tras diagnóstico del TEP. El test de log-rank mostró diferencias entre las curvas de supervivencia categorizadas en función del riesgo de complicaciones a 15 días ($p < 0,0001$) (282).

1.3.3 Significación clínica del Índice EIPHANY

A través de este proyecto se ha desarrollado un modelo de árbol de decisión para estratificar al paciente oncológico con TEP en función del riesgo de complicaciones graves dentro de los primeros 15 días tras el evento. A diferencia de otras herramientas pronósticas, el Índice EIPHANY es aplicable a todo el espectro de la gravedad del TEP, incluyendo tanto eventos incidentales como sintomáticos (276, 278-280, 290, 291).

El modelo es una validación y extensión de la regla de decisión clínica propuesta en varios ensayos clínicos con el objetivo de seleccionar de forma pragmática pacientes de bajo riesgo elegibles para atención ambulatoria (284, 285, 292, 293).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Estas reglas de toma de decisiones se basan en la combinación de signos vitales alterados (por ejemplo, hipotensión, hipoxemia, taquicardia, etc...) y factores que apuntan hacia un alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones para recibir tratamiento extrahospitalario.

Además, el Índice EIPHANY incorpora otras cinco covariables que incluyen características discriminatorias típicas en pacientes con cáncer que son fácilmente accesibles en la cabecera de los pacientes, como la escala ECOG-PS, la evaluación de la respuesta tumoral usando criterios RECIST 1.1, la resección del tumor primario previa, la StO₂ y la presencia o ausencia de síntomas específicos de TEP. Todas estas variables han sido utilizadas en varios contextos para predecir el resultado clínico y hay buenas razones para pensar que también son importantes en el TEP (276, 278-280, 290, 291).

El ECOG-PS ha sido ampliamente reconocido en oncología como un factor pronóstico para predecir la toxicidad y los resultados clínicos en diversos contextos (287). En general, el empeoramiento funcional apunta a patología subyacente grave, menor reserva fisiológica y disminución de la movilidad, lo que hace que los pacientes tengan más riesgo trombótico (276, 290).

Los pacientes con cualquier factor de riesgo y estado funcional deficiente tienen un pronóstico peor que aquellos con un buen estado funcional, particularmente cuando el diagnóstico de TEP es incidental.

Por otra parte, la respuesta tumoral previa al TEP (basada en los criterios radiológicos RECIST) determina el pronóstico a corto plazo después del evento embólico ya que los tumores en progresión o aquellos en riesgo de progresión (debido a que la respuesta no se pudo evaluar) tienen mayor riesgo de complicaciones que aquellos con enfermedad controlada o sin evidencia de enfermedad, incluso en ausencia de otros factores pronósticos.

De hecho, la resección del tumor primario parece ser el único elemento que protege a las personas con tumores en progresión frente a un curso clínico complicado. Esta variable probablemente mejore el pronóstico como consecuencia de la disminución de las complicaciones locales, como el sangrado grave (294). En esta serie, el sangrado se localizó en el tumor primario en el 43% de los casos, lo que aumentó a 50% en los sujetos que fallecieron por hemorragia.

1.3.4 Justificación de la necesidad de validar el Índice EIPHANY

El Índice EIPHANY tiene ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta (282):

1. Se trata de un registro fundamentalmente retrospectivo de datos de historia clínica, con los problemas intrínsecos de precisión que ello conlleva.
2. El TEP es una patología altamente polimórfica y se necesitan validaciones externas.

Por estas dos razones, y teniendo en cuenta las deficiencias de las escalas previamente publicadas, validar el Índice EIPHANY de forma prospectiva supondría aportar luz a una de las áreas de incertidumbre que rodea los fenómenos trombóticos asociados al cáncer.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 *Objetivos*

2.1.1 Objetivo primario

El objetivo primario de la presente tesis doctoral fue evaluar y validar de forma prospectiva y multicéntrica el Índice EIPHANY para la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y TEP.

2.1.2 Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios fueron:

1. Comparar los parámetros de S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- para la detección del desarrollo de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP del Índice EIPHANY con respecto a los modelos PESI, PESI-S, RIETE, Escala Española y Escala de Ginebra.
2. Comparar los parámetros de S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- para la detección de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP del Índice EIPHANY con respecto a los modelos PESI, PESI-S, RIETE, Escala Española y Escala de Ginebra.
3. Valorar el efecto pronóstico sobre el paciente oncológico de la forma de presentación del TEP (sintomático vs incidental).
4. Análisis de eventos hemorrágicos, retrombosis y mortalidad del TEP en base a la estratificación de pacientes oncológicos según el Índice EIPHANY.

5. Análisis, en función de la estratificación del Índice EIPHANY, de la evolución de aquellos pacientes oncológicos que fueron manejados de forma ambulatoria tras el diagnóstico de TEP.

2.2 Diseño del estudio

2.2.1 Tipo de estudio

Este proyecto consistió en un estudio observacional, transversal, sin intervención, multicéntrico (*anexo 7.2.1*) y prospectivo.

2.2.2 Definición de la población

Los pacientes que, en contexto ambulatorio (visita en consultas externas), en servicio de Urgencias o en hospitalización fueron diagnosticados de TEP, cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los de exclusión eran clasificados en tres grupos de riesgo según el árbol de decisión EIPHANY con un posterior periodo de seguimiento mínimo de 30 días. En ningún caso esta clasificación o seguimiento implicó cambios en el manejo habitual del paciente ya que, en este estudio, no se evaluaba el tratamiento aplicado.

2.2.2.1 Criterios de inclusión

1. Paciente adulto con edad superior a 18 años.
2. Presencia de uno de los siguientes escenarios clínicos:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- A. Enfermedad neoplásica activa, con o sin tratamiento antineoplásico en el momento del diagnóstico TEP (sospechado o no sospechado).
 - B. Ausencia de enfermedad neoplásica activa, pero tratamiento antineoplásico activo, o finalizado como máximo 30 días antes, del diagnóstico de TEP (sospechado o no sospechado).
 - C. Diagnóstico de TEP (sospechado o no sospechado) previo al de cáncer, pero siendo la diferencia entre ambos eventos de un máximo de 30 días.
3. Diagnóstico de TEP confirmado mediante estudio de imagen: angio-TC, tomografía computerizada (TC) multicorte o gammagrafía de ventilación/perfusión.

2.2.2.2 Criterios de exclusión

- 1. Paciente que ha completado tratamiento antineoplásico y que sufre el TEP a partir de 30 días post-finalización del este.
- 2. Paciente cuyas condiciones físicas, mentales o sociales dificulten la comprensión del estudio y la participación en el mismo.
- 3. Paciente que, tras explicarle la finalidad del estudio y aclarar todas sus dudas, rehúse firmar el consentimiento informado.
- 4. Paciente en el que no se disponga de un periodo de seguimiento mínimo de 30 días, siempre y cuando la causa de no poder alcanzar dicho margen de seguimiento sea el fallecimiento.

2.2.3 Periodo de reclutamiento y observación

El reclutamiento tuvo lugar entre el 1 de octubre de 2017 y el 1 de marzo de 2020. Todos los pacientes reclutados siguieron un periodo de observación mínimo de 30 días ya que, aunque el objetivo del modelo es la tasa de complicaciones a 15 días, se requería de este periodo de seguimiento para poder compararlo con otras escalas pronósticas.

El periodo de observación podía completarse a nivel hospitalario o incluir un componente de observación en domicilio si el paciente no había precisado de ingreso en el hospital o había recibido el alta de hospitalización.

Los pacientes que falleciesen dentro de este periodo fueron seguidos hasta el deceso. Se solicitaron opcionalmente a los investigadores actualizaciones de la supervivencia a largo plazo, así como de aparición de eventos hemorrágicos o retrombosis más allá de los 30 días post-diagnóstico de TEP.

2.2.4 Determinación del tamaño muestral

Los resultados obtenidos tras la elaboración del Índice EIPHANY (282) mostraron que un 2% (n = 6) de la población catalogada como de bajo riesgo (n = 301) son individuos que desarrollan complicaciones a los 15 días del TEP.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En todo modelo pronóstico uno de los principales problemas a evitar es que los pacientes considerados de bajo riesgo para desarrollar un evento adverso presenten con mayor frecuencia de la esperada este acontecimiento. Esto podría evitarse con una estratificación pronóstica correcta, la cual es la principal razón de ser del Índice EIPHANY (282).

El tamaño muestral para estimar una proporción se estima con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 \times \hat{p}(1 - \hat{p})}{\epsilon^2}$$

z es el *z score* (aproximadamente 1.96 para un intervalo de confianza del 95%)

ε es el margen de error

p̂ es la proporción esperada

Por tanto, asumiendo que un 2% de los sujetos de la población de bajo riesgo presentarían el factor de interés (TEP con complicaciones a 15 días del diagnóstico y ser catalogado como individuo de bajo riesgo) necesitaríamos una muestra de 189 pacientes para estimar la proporción esperada con un margen de error del 2% (precisión absoluta) y un nivel de confianza del 95% (figura 3). La estimación se llevó a cabo mediante el software estadístico Statulator (295).

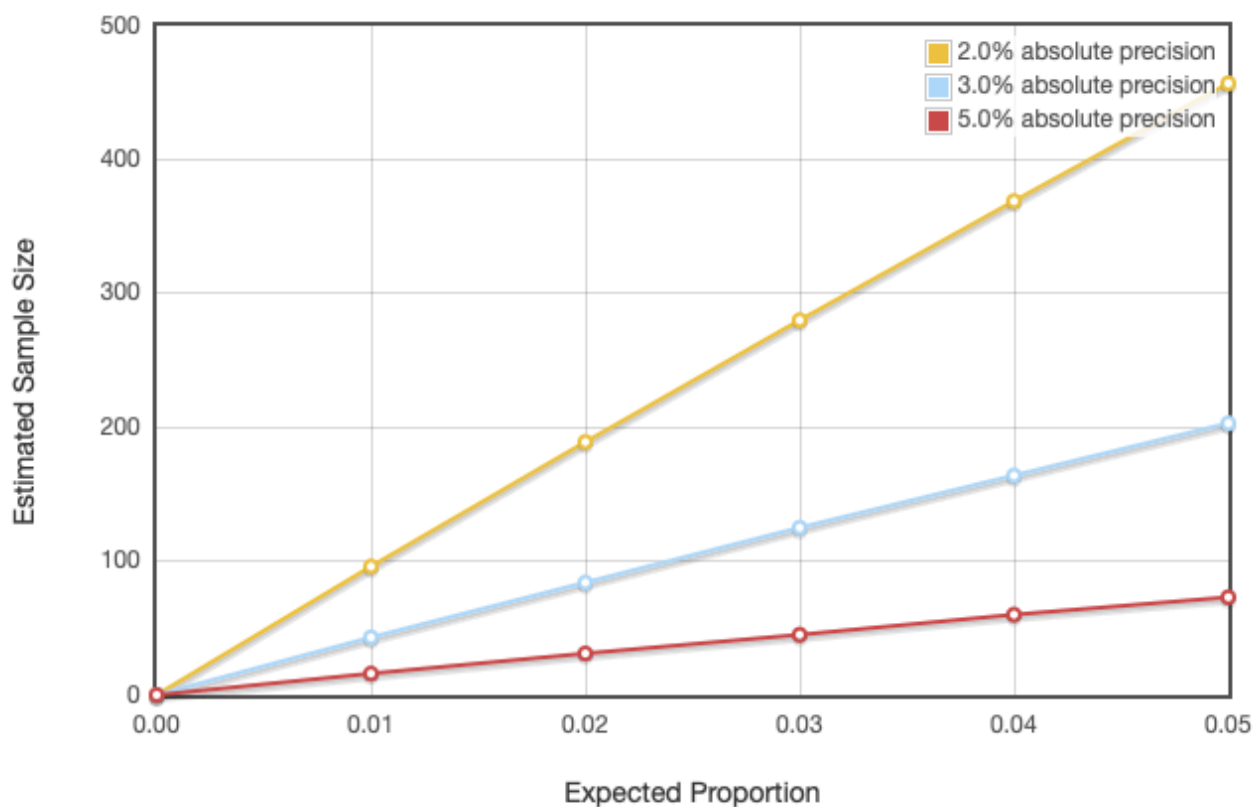


Figura 3 - Gráfica de determinación del tamaño muestral

Los 189 pacientes citados en el párrafo anterior constituyen el tamaño muestral estimado para el subgrupo de pacientes con TEP y bajo riesgo de complicaciones a 15 días. Los datos referidos en la publicación original del Índice EPIPHANY indicaban que (282):

- Un 28,37% de los pacientes de la muestra total fueron estratificados en el grupo de bajo riesgo.
- Un 19,81% de los pacientes de la muestra total fueron estratificados en el grupo de riesgo medio.
- Un 51,81% de los pacientes de la muestra total fueron estratificados en el grupo de alto riesgo.

Con el fin de compensar pérdidas de datos o “drop outs”, así como para tener una descripción sólida de grupos infrecuentes, se añadió a dicha cifra un 20% más, resultando el tamaño muestral mínimo para lograr la validación del Índice EIPHANY de 226 pacientes de bajo riesgo, estimándose que la base de datos contendría además 160 sujetos de riesgo intermedio y 416 de alto riesgo (en total, alrededor de 802).

2.3 Variables del estudio

Todas las variables se recogieron en un cuaderno de recogida de datos de carácter electrónico (eCRD). La distribución de las mismas se especifica a continuación.

2.3.1 Variable principal

La variable principal era la aparición de complicaciones consideradas como graves según el criterio establecido por el grupo de investigación de EIPHANY (282). Se consideró que el paciente ha tenido una complicación grave en caso de presentar alguno de los siguientes eventos, en el periodo comprendido entre la fecha de diagnóstico de TEP y los 15 días posteriores:

- Hipotensión (con valores de TAS menores de 90 mmHg).
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Fibrinólisis.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Sangrado mayor: hemorragia en una localización crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal o pericárdica) asociada con la disminución de los valores de Hb de, al menos, 2 g/dl, o que requiere la transfusión de dos unidades de glóbulos rojos.
- IC aguda secundaria a fallo del VD.
- Insuficiencia renal aguda.
- Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- RCP.
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI).
- Intubación orotraqueal (IOT).

En caso de desarrollo de alguna de estas u otras complicaciones severas, debía registrarse el día en el que tuvo lugar dicha complicación. Si estos eventos ocurrían antes del diagnóstico de TEP, se consideraban variables basales y no resultados desfavorables.

2.3.2 Variables secundarias

La selección de variables (*anexo 7.2.2*) se realizó mediante la revisión de la literatura y los datos de los estudios previos.

2.4 Análisis estadístico

Los sujetos se seleccionaron, una vez certificado el cumplimiento de los criterios de inclusión, por orden secuencial de aparición. No se estableció ningún procedimiento de muestreo.

Todos los datos recogidos fueron procesados con el software IBM SPSS Statistics versión 27.0 y R versión 4.0.5. El proceso de análisis de la base de datos se realizó en función del siguiente esquema:

1. Análisis descriptivo de la muestra: incluía las características basales de la misma (tanto antecedentes no oncológicos como aquellos relacionados con su proceso maligno subyacente), los datos clínicos, radiológicos y analíticos al diagnóstico de TEP, la presencia de inestabilidad clínica/hemodinámica en el momento que se confirma la presencia del TEP y la información acerca del manejo, tratamiento y evolución del episodio. También se incluyeron variables relacionadas con el seguimiento de los pacientes más allá de los 30 días post-diagnóstico de TEP. Se utilizaron estadísticos estándar para variables cualitativas y cuantitativas, tales como frecuencias absolutas y relativas, tablas de frecuencias, medias y medianas, rangos, etc...
2. Validación del Índice EIPHANY: esta fase se compuso de los siguientes pasos:
 - I. A partir de las variables que componen el Índice EIPHANY se redactó una sintaxis que permitiera estratificar a los pacientes en los distintos nodos que componen el árbol de decisión según se estableció en la publicación original (282). Se codificó la variable “riesgo de complicaciones a 15 días post-TEP” siendo sus posibles valores:
 - a) Bajo riesgo: pacientes de los nodos 6 (pacientes que no cumplen criterios de HESTIA y que se encuentran en enfermedad estable, respuesta parcial o completa según criterios RECIST) y 12 (pacientes que no cumplen criterios de HESTIA, que se encuentran en progresión o no son revaluables y tienen resección quirúrgica del tumor primario) .
 - b) Riesgo medio: pacientes de los nodos 10 (pacientes con al menos un criterio HESTIA, con un ECOG 0-1 y sin síntomas específicos de TEP) y 11 (pacientes

con que reúnen criterios de HESTIA, que se encuentran en progresión o no son revaluables y a los que no se les ha resecado el tumor primario) .

- c) Riesgo alto: pacientes de los nodos 7 (pacientes con al menos un criterio HESTIA, con un ECOG 2-4 y con una StO₂ < 90%) 8 (pacientes con al menos un criterio HESTIA, con un ECOG 2-4 y con una StO₂ ≥ 90%) y 9 (pacientes con al menos un criterio HESTIA, con un ECOG 0-1 y con síntomas específicos de TEP)

II. Se estudió la asociación existente entre las variables cualitativas “desarrollo de complicaciones en los primeros 15 días tras diagnóstico de TEP” y “riesgo de complicaciones a 15 días post-TEP” empleando test Chi-Cuadrado para tendencias. El test evalúa la hipótesis nula de que el incremento en la categoría del Índice EIPHANY no se asocia con incremento de complicaciones. En todos los casos el nivel de significación α fue del 5%, acompañándose las proporciones del IC del 95%. El IC para una proporción poblacional se obtiene con la siguiente fórmula (con >5 fallos):

$$\hat{p} \pm z \cdot \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n}}$$

z es el *z* score para el IC deseado (ejemplo, $z=1.96$ para un IC del 95%),

\hat{p} es la proporción estimada

n es el tamaño muestral

- III. Se realizó una reconstrucción del árbol de decisión EIPHANY con los pacientes de la muestra y se analizó si existía relación entre el desarrollo de complicaciones en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP y cada una de las variables del árbol de decisión EIPHANY.
- IV. La asociación de la variable categórica ordenada Índice EIPHANY con otras variables nominales se evaluó usando el test Chi-Cuadrado para tendencias. La hipótesis nula de este test es que no hay asociación entre las variables de la tabla de contingencia. Esto es similar al test χ^2 con la salvedad de que se asume que las categorías tienen una naturaleza ordenada.
- V. Se llevó a cabo una regresión logística (análisis multivariable) empleándose cada una de las variables que componen el árbol de decisión EIPHANY (criterios HESTIA, ECOG-PS al diagnóstico de TEP, StO₂ al diagnóstico de TEP, presencia de síntomas específicos de TEP, RECIST y cirugía del tumor primario). Se utilizó como variable dependiente el desarrollo de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP.
- VI. Se realizó una estimación de la frecuencia relativa de complicaciones a 15 días para cada uno de los tres grupos, utilizando estimación bayesiana.
- VII. Se estimó la probabilidad individual de complicaciones según covariables. Empleando estas probabilidades se evaluó la capacidad de discriminación del modelo para detectar complicaciones a 15 días mediante el AUC ROC.
- VIII. Se comprobó si el modelo estaba bien calibrado empleando el test de Hosmer y Lemeshow. Este modelo establece que las probabilidades predichas se corresponden con las observadas, para todos los rangos de probabilidad. El modelo estará bien calibrado si el resultado de dicha prueba es no significativo ($p > 0.05$).

IX. Para comprobar el correcto funcionamiento del Índice EIPHANY en todo el territorio español se llevaron a cabo particiones geográficas evaluándose la hipótesis nula de que la asociación entre la tasa de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP y el modelo dicotomizado (riesgo bajo-medio vs riesgo alto) es similar en todas las localizaciones. Para ello se calcularon los estadísticos de Cochran y Mantel - Haenszel (hipótesis nula: OR común = 1) y el test de Breslow-Day (hipótesis nula: las OR de cada localización geográfica son idénticas entre sí).

3. Comparación del Índice EIPHANY frente a otros modelos: esta fase se compuso de los siguientes pasos:

I. Se distribuyó a la población del estudio en dos cohortes. Una primera que estaba compuesta por los pacientes de bajo riesgo, mientras que la otra se constituyó a partir de aquellos que pertenecían a los grupos de riesgo medio y alto. Tras ello, se elaboró una tabla de contingencia de 2 x 2 en la que se enfrentaron las categorías de riesgo (bajo riesgo y riesgo medio-alto) vs la variable principal: desarrollo de complicaciones en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP. A partir de esta tabla se calcularon los parámetros S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- del Índice EIPHANY para desarrollo de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP. Los valores de S, E, VPP y VPN se acompañaban de sus correspondientes IC al 95%.

II. Siguiendo el mismo esquema que en el punto anterior se elaboró una tabla de contingencia 2 x 2 en la que se enfrentaron las categorías de riesgo (bajo riesgo y riesgo medio-alto) vs la variable dicotómica muerte a 30 días del diagnóstico de TEP. A partir de esta tabla se calcularon los parámetros S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- del Índice

EIPHANY para mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP. Los valores de S, E, VPP y VPN se acompañaban de sus correspondientes IC al 95%.

III. Se llevaron a cabo los mismos análisis que en los puntos I y II, pero empleando como escalas de estratificación de riesgo los modelos PESI, PESI-S y RIETE, Escala Española y Escala de Ginebra. La obtención de los parámetros de S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- para complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP y de mortalidad a 30 días permitió comparar estos modelos con el Índice EIPHANY. Dado que las escalas PESI, PESI-S, RIETE, Escala Española y Escala de Ginebra están desarrolladas solamente para pacientes con eventos sospechados, se seleccionaron los individuos de nuestra cohorte que cumplían esta condición. Los valores de S, E, VPP y VPN se acompañaban de sus correspondientes IC al 95%.

IV. Finalmente se realizó un análisis de S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- del Índice EIPHANY seleccionando exclusivamente episodios sospechados. Los valores de S, E, VPP y VPN se acompañaban de sus correspondientes IC al 95%.

4. Análisis de retrombosis, eventos hemorrágicos y mortalidad en la población: esta fase se compuso de los siguientes pasos:

I. Análisis descriptivo de las características de las retrombosis y hemorragias en los pacientes de la población, así como de las causas de exitus. Se utilizaron estadísticos estándar para variables cualitativas y cuantitativas, tales como frecuencias absolutas y relativas, tablas de frecuencias, medias y medianas.

II. Para estimar la retrombosis y la hemorragia, teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, se usó el estimador de Aalen-Johansen (en el caso concreto de este cálculo no se empleó SPSS sino la librería *cmprsk* del software estadístico R v4.0.5).

- III. Se comparó la incidencia acumulada de retrombosis y hemorragia en función de covariables, en presencia de riesgos competitivos. Para ello se usó el test de Gray.
 - IV. Análisis de supervivencia empleando el método de Kaplan-Meier con el que se comparó la mortalidad de los pacientes en función de la estratificación pronóstica según el Índice EIPHANY. Se comprobó si las diferencias detectadas son estadísticamente significativas empleando el test log-rank.
5. Estudio del efecto pronóstico de la presentación clínica del TEP: para llevar a cabo este análisis se requirió dividir la muestra en dos cohortes, una compuesta de los pacientes con TEP-S mientras que la segunda se componía de aquellos casos de TEP-I. Tras ello se procedió con los siguientes pasos:
- I. Se estudió la asociación entre una serie de variables cualitativas (relacionadas con la situación funcional del paciente, la patología oncológica, las características del TEP y el manejo del mismo así como complicaciones secundarias) y la forma de presentación de TEP) empleando el test Chi-Cuadrado para tendencias.
 - II. Análisis de supervivencia empleando el método de Kaplan-Meier con el que se comparó la mortalidad de los pacientes en función de la presentación del TEP. Se comprobó si las diferencias detectadas eran estadísticamente significativas empleando el test log-rank.
 - III. Dentro del subgrupo de pacientes fallecidos se estudió la asociación entre la causa de la muerte y la forma de presentación de TEP empleando el test Chi-Cuadrado para tendencias.
6. Análisis de la cohorte de la población global del registro cuyo manejo inicial fue ambulatorio. Realizar este estudio requirió extraer de la muestra completa a aquellos pacientes en los que el manejo fue inicialmente ambulatorio para después llevar a cabo las siguientes acciones:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- I. Análisis descriptivo de la cohorte: incluyó las características basales de la población, los datos clínicos, radiológicos y analíticos al diagnóstico de TEP, la presencia de inestabilidad clínica/hemodinámica que muestran los pacientes en el momento que se confirma la presencia de TEP y la información acerca del manejo y tratamiento de estos episodios. Se utilizaron estadísticos estándar para variables cualitativas y cuantitativas, tales como frecuencias absolutas y relativas, tablas de frecuencias, medias y medianas.
- II. Estratificación de la cohorte en base al Índice EIPHANY y análisis de la tasa de complicaciones en cada subgrupo.
- III. Análisis descriptivo de la mortalidad y causa de la misma en esta cohorte. Se utilizaron estadísticos estándar para variables cualitativas y cuantitativas, tales como frecuencias absolutas y relativas y tablas de frecuencia.

2.5 Aspectos éticos

El proyecto fue presentado a la Comisión Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Jose María Morales Meseguer de Murcia (HUMM), obteniendo a fecha de 26 de octubre de 2017 un dictamen favorable (*anexo 7.2.3*).

No obstante, dados los nuevos derechos del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), en vigor desde el 25 de mayo de 2018, de limitación y portabilidad se actualizó el protocolo del estudio y se presentó nuevamente al CEIC del HUMM, consiguiendo a fecha 30 de enero de 2019 un segundo dictamen favorable a la enmienda al protocolo relativa al consentimiento informado (*anexo 7.2.4*).

Además, se envió el protocolo del estudio a la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) solicitando la clasificación del proyecto como un estudio observacional no post-autorización (No-EPA) la cual fue concedida con fecha de 6 de octubre de 2017 (*anexo 7.2.5*).

2.5.1 Consideraciones generales

Se consideró necesaria la obtención de consentimiento informado (*anexo 7.2.6*) por escrito para la inclusión de los pacientes en el estudio. Éste se llevó a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (296), así como la Declaración de Helsinki y sus posteriores revisiones (297). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y desde su entrada en vigor, a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre. En caso de requerirse, también se preparó un formulario de consentimiento oral ante testigos (*anexo 7.2.7*).

2.5.2 Evaluación beneficio-riesgo

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

2.5.3 Hoja de información y formulario de consentimiento

A cada paciente que se le propuso participar en el estudio, se le entregó un documento escrito denominado “Hoja de información al paciente” que contenía la información relevante y necesaria (*anexo 7.2.8*). El investigador responsable del estudio informaba al paciente, contestaba sus dudas y preguntas y, de acuerdo con la normativa vigente, obtenía el consentimiento por escrito.

2.5.4 Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio sólo tenían acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores así como el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes.

Los datos del investigador y del estudio fueron introducidos y tratados en un fichero situado en el Servicio de Hematología y Oncología Médica del HUMM, que se trató conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre y Ley Orgánica de 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

2.5.5 Interferencia con los hábitos de prescripción

El proyecto aquí planteado no interfería en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento, ni el seguimiento, ya que se limitaba a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro.

2.6 Consideraciones prácticas

2.6.1 Plan de trabajo

Tal como se ha indicado, a cada paciente que se le proponía entrar en el estudio se le entregaban los documentos denominados “Hoja de información al paciente” y “Consentimiento informado”.

El estudio se desarrollaba mediante la cumplimentación de un eCRD que recogía toda la información disponible consignada en la historia clínica y generada durante el proceso de ingreso.

En todo caso, la información recogida no incluía datos que permitieran conocer la identidad del paciente.

El sistema adjudicaba automáticamente un código a cada paciente. De acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, el eCRD no contenía datos que permitieran la identificación de los pacientes. Por ello, la historia clínica real no se registró en la base de datos, y en su lugar se generó un código. Con el objetivo de monitorizar los casos, se aconsejó que cada investigador guardara una lista con el número de historia real y el código asignado.

Para acceder al eCRD se necesitaba un nombre de usuario y una clave los cuales fueron considerados confidenciales e intransferibles y estuvieron sometidos a las mismas normas de confidencialidad que el resto de los documentos, incluido el propio protocolo. Era responsabilidad de los investigadores mantener en secreto sus contraseñas y no revelarlas a terceras partes. Se realizaron comprobaciones tanto manuales como computerizadas de la totalidad de los datos grabados durante el estudio.

En la primera página del eCRD, se preguntaba por los criterios de inclusión. Si no se cumplía con los mismos, el programa impedía la inclusión del paciente. Las correcciones, en los eCRD, se efectuaron cuando fuera necesario, por los propios investigadores.

Una vez finalizado el estudio, la base de datos fue transferida a la unidad de bioestadística responsable de la gestión de los datos, donde se realizó el análisis final de los mismos.

2.6.2 Proceso y almacenamiento de datos

Todos los datos recibidos por medio del uso del eCRD se almacenaron en un servidor central y estuvieron sometidos a los procedimientos de trabajo oportunos para cumplir con la Ley de Protección de Datos y, por consiguiente, garantizar la confidencialidad, seguridad y autenticidad de los mismos. Dicha norma marca las reglas para el uso de los datos electrónicos y define los requerimientos de todos los sistemas para la recogida, almacenamiento, mantenimiento y seguridad de los mismos.

El promotor del estudio, la Asociación para la Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia, y los investigadores coordinadores del estudio disponían de códigos de acceso exclusivamente para la lectura de los cuadernos electrónicos de recogida de datos. En ningún momento podrán modificar la información en ellos registrada por el investigador.

2.6.3 Comunicación de reacciones adversas

No estaba prevista la recogida de información sobre las reacciones adversas que pudiera haber sufrido el paciente durante el estudio, pero se recordó a los investigadores su obligación de notificar aquellas de las que tuvieran conocimiento al Centro de Farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma, a través del sistema de tarjeta amarilla.

2.6.4 Condiciones de publicación

- La publicación de este estudio se realizará en revistas científicas y con mención del CEIC al que se haya sometido el estudio para su aprobación.
- Además de los coordinadores, en las publicaciones derivadas de este estudio se incluirán el resto de investigadores por orden correlativa al número de pacientes incluidos.
- Cuando se haga público el desarrollo y el resultado del estudio, en todo caso se hará constar el origen de los fondos para su realización.
- Se mantendrá en todo momento el anonimato de los casos incluidos en el estudio.
- Los resultados o conclusiones de este estudio se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.

2.6.5 Responsabilidades del promotor

Las responsabilidades del promotor del estudio fueron:

- Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Suministrar a los investigadores el protocolo a estudiar.
- Remitir el protocolo a un CEIC.
- Presentar el protocolo del estudio y el informe final en los plazos establecidos y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Facilitar las auditorías y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Identificar las fuentes de financiación del estudio.

2.6.6 Responsabilidades del investigador coordinador

Las responsabilidades del investigador coordinador del estudio fueron:

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

2.6.7 Responsabilidades del investigador

Las responsabilidades del investigador en cada centro participante fueron:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo. La firma del protocolo supone la aceptación de todos los términos descritos en él.
- Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización, calidad y veracidad ante las auditorías oportunas.
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Disponer en su centro de una historia clínica donde se recojan los datos clínicos y valores analíticos de los pacientes.
- Facilitar las auditorías del monitor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

3. RESULTADOS

3.1 Características basales de la muestra

La muestra se compone de un total de 900 pacientes procedentes de 22 centros diagnosticados de TEP entre los meses de octubre de 2017 y marzo de 2020. El estudio de las características basales de la misma se ha dividido en tres subapartados. El primero de ellos relacionado con datos clínicos no vinculados a la patología oncológica (*tabla 1*), mientras que el segundo recoge información relacionada con el cáncer que padecen los componentes de la muestra (*tabla 2*). El último subapartado se ha destinado a factores vinculados al ámbito de la trombosis y complicaciones relacionadas (*tabla 3*).

Como se especifica en el apartado “Material y Métodos” todos los datos demográficos, así como la información relacionada con la comorbilidad oncológica, no oncológica y trombótica corresponde al momento en el cual el paciente es diagnosticado de TEP.

3.1.1 Datos clínicos no relacionados con comorbilidad oncológica

La proporción de hombres era ligeramente superior a la de mujeres (57,4% vs 42,6%, n = 517 vs 383). La mediana de edad fue de 66 años. En cuanto a las características antropométricas la mediana de talla fue de 166 cm, mientras que la de peso resultó de 71 kg. No obstante, estos dos últimos parámetros solamente estaban disponibles en un 83,88% y 87% de la muestra, respectivamente. Se calculó el IMC de cada uno de los pacientes siendo la mediana de 26,27.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La mayoría de los pacientes de la muestra presentaban una buena situación funcional. Lo más común era que su ECOG-PS fuera 1 (49,6%, n = 446), seguido de ECOG-PS de 2 (25,4%, n = 229) y de 0 (15,1%, n = 136). En cuanto a los perfiles de peor situación funcional, los pacientes presentaron con mayor frecuencia un ECOG-PS 3 (9,1%, n = 82) siendo menos común un valor de 4 (0,8%, n = 7).

Dentro de la comorbilidad no oncológica, un 10% (n = 90) de los pacientes de la muestra presentaba ECV crónica. De este subgrupo de casos, lo más común era que dicha patología se correspondiera con un grado de la New York Heart Association (NYHA) I (44,4%, n = 40) o II (24,4%, n = 22). Los casos con NYHA III fueron escasos (2,2%, n = 2) y la muestra no incluía ningún paciente con un NYHA IV. En 26 pacientes (28,9%) con comorbilidad cardiovascular no se conocía el grado de afectación NYHA.

Un 8,8% (n = 79) de los pacientes de la muestra estaban diagnosticados de EPOC. En un 40,5% (n = 32) de dichos pacientes se desconocía el estado de la Global initiative for chronic obstructive Lung Disease (GOLD) de su patología pulmonar. Respecto a aquellos casos en los que sí se disponía de dicho dato encontramos que lo más común era presentar un GOLD B (26,6%, n = 21). También había pacientes con una afectación GOLD A (17,7%, n = 14) y GOLD C (11,4%, n = 9). La proporción de pacientes con una enfermedad GOLD D fue la más baja (3,8%, n = 3).

Respecto a la enfermedad renal crónica (ERC), un 4,1% (n = 37) de los pacientes de la muestra presentaban dicha comorbilidad, con una mediana de filtrado glomerular de 45,5 ml/min lo que corresponde a una insuficiencia renal crónica estadio G3A.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Se detectó comorbilidad hepática en un 1,4% (n = 13) de los pacientes. Dentro de este subgrupo, la mayoría (92,3%, n = 12) presentaban un estadio A de Child Pugh. Solamente un caso (7,7%) presentaba un estadio B de Child Pugh. Ningún paciente presentaba un estadio C.

También se analizaron las cirugías mayores en los 90 días anteriores al diagnóstico de TEP. Un 5,6% (n = 50) de la muestra se habían intervenido siendo la mediana de tiempo transcurrido entre la cirugía y el evento trombótico de 40,5 días.

En relación con los hábitos tóxicos, se recogieron datos de tabaquismo. En un 44,1% (n = 397) de la muestra no se pudo obtener información sobre si los pacientes habían sido fumadores en algún momento de sus vidas. Un 34,7% (n = 312) de los pacientes consumían activamente tabaco en el momento del diagnóstico, mientras que un 3,4% (n = 31) eran ex-fumadores. Un 17,8% de los pacientes (n = 160) nunca había fumado.

Tabla 1 - Características basales de la muestra no relacionadas con su comorbilidad oncológica

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Sexo	Hombre	57,4 % (n = 517)
	Mujer	42,6 % (n = 383)
Edad		66 años (mediana) 21-94 años (rango) Dato disponible en el 100% de la muestra (n = 900)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Talla		166 cm (mediana) 137-194 cm (rango) Dato disponible en el 83,88% de la muestra (n = 755)
IMC		26,27 (mediana)
Situación funcional al diagnóstico de TEP	ECOG-PS 0	15,1% (n = 136)
	ECOG-PS 1	49,6% (n = 446)
	ECOG-PS 2	25,4% (n = 229)
	ECOG-PS 3	9,1% (n = 82)
	ECOG-PS 4	0,8% (n = 7)
ECV crónica al diagnóstico de TEP	No	90% (n = 810)
	NYHA I	4,4% (n = 40)
	NYHA II	2,4% (n = 22)
	NYHA III	0,2% (n = 2)
	NYHA IV	0% (n = 0)
	Sí, pero NYHA desconocido	2,9% (n = 26)
EPOC al diagnóstico de TEP	No	91,2 % (n = 821)
	GOLD A	1,6% (n = 14)
	GOLD B	2,3% (n = 21)
	GOLD C	1% (n = 9)
	GOLD D	0,3% (n = 3)
	Sí, pero GOLD desconocido	3,6% (n = 32)
ERC al diagnóstico de TEP	No	96,22% (n = 866)
	Sí	3,78% (n = 34)
Filtrado glomerular al diagnóstico de TEP en pacientes con ERC (n = 34)		45,5 ml/min (mediana) 6 - 88 ml/min (rango)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Hepatopatía al diagnóstico de TEP	No	98,6% (n = 885)
	Grado A de Child Pugh	1,3% (n = 12)
	Grado B de Child Pugh	0,1% (n = 1)
	Grado C de Child Pugh	0% (n = 0)
Cirugía mayor en los 90 días previos al diagnóstico de TEP	No	94,4% (n = 850)
	Sí	5,6% (n = 50)
Tiempo desde cirugía mayor hasta diagnóstico de TEP (n = 50)		40,5 días (mediana) 2 - 88 días (rango)
Hábito tabáquico	Nunca fumador	17,8% (n = 160)
	Ex-fumador	3,4% (n = 31)
	Fumador activo	34,7% (n = 312)
	Desconocido	44,1% (n = 397)

ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; ERC: enfermedad renal crónica; GOLD: Global initiative for chronic obstructive Lung Disease; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; TEP: tromboembolismo pulmonar

3.1.2 Datos clínicos relacionados con comorbilidad oncológica

Los tres tipos de tumor más prevalentes en la muestra fueron el cáncer bronco-pulmonar (26,3%, n = 237), el cáncer colorrectal (18,7%, n = 168) y los tumores de mama (8,1%, n = 73). A continuación, destacaba la presencia de otras neoplasias como el cáncer de páncreas (7,1%, n = 64), de vejiga (5,2%, n = 47), los tumores gástricos (5%, n = 45), ováricos (4,4%, n = 40) o los primarios del sistema nervioso central (3,4%, n = 31).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Otros procesos malignos como el cáncer de intestino delgado, suprarrenal, ano o timo tenían una baja representación (en torno a un 0,2% cada tipo tumoral, lo que supone unos 2 casos aproximadamente por cada patología) dentro de la muestra.

En base a la histología tumoral, la mayoría de los pacientes presentaban un adenocarcinoma (81,5%, n = 599), siendo los siguientes más frecuentes, el carcinoma epidermoide (8%, n = 72), los tumores gliales (3,4%, n = 31) y los tumores neuroendocrinos de alto grado - carcinoma microcítico (2,4%, n = 22). En la muestra también se incluyeron pacientes con sarcomas/tumores estromales (1,8%, n = 16), melanoma (0,9%, n = 8), neuroendocrinos bien diferenciados (0,8%, n = 7), germinales (0,6%, n = 6) y anaplásicos (0,2%, n = 2).

La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad diseminada (78,3%, n = 705), siendo una minoría los estadios I (2,4%, n = 22) y II (4,1%, n = 37), mientras que en estadios III la proporción de casos fue algo superior (15,1%, n = 136).

Un 77,8% (n = 700) de la muestra se encontraba en tratamiento médico activo, o lo había recibido en los 30 días previos al diagnóstico de TEP. Respecto a la intencionalidad del tratamiento antineoplásico, la mayoría de los pacientes recibía tratamiento para enfermedad metastásica, principalmente en primera línea (36,4%, n = 328), aunque también en segunda (12,6%, n = 113) y tercera o posteriores líneas (7,8%, n = 70).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cuanto a otras formas de tratamiento, un 12% (n = 108) de los pacientes se encontraba en tratamiento neoadyuvante o con intención radical, un 9% (n = 81) recibía adyuvancia y finalmente un 3,8% (n = 34) de la muestra presentaba un manejo paliativo.

No obstante, casi una quinta parte de la muestra (18,4%, n = 166) no había iniciado tratamiento médico en el momento del análisis ya que, en 147 casos, el diagnóstico de TEP y cáncer coincidió en el tiempo. En los 19 pacientes restantes no se había iniciado terapia médica porque se había sometido una intervención quirúrgica oncológica en los 30 días previos al diagnóstico de TEP

Dentro de los pacientes con tratamiento médico activo, el tipo de terapia anti-neoplásica más común fue la QT (60,7%, n = 546), mientras que en segundo (13,8%, n = 124) y tercer lugar (8,4%, n = 76) los pacientes estaban recibiendo terapias moleculares dirigidas (TMD) y RT, respectivamente. También había individuos que presentaron el TEP en contexto de IT (5,9%, n = 53) u HT (4,3%, n = 39). No se recogieron datos en relación con el tipo de fármaco o modalidad de RT que se encontraban recibiendo los pacientes, ni tampoco se administraban de forma concomitante.

En dos terceras partes de los pacientes de la muestra (66,6%, n = 599) no se había llevado a cabo resección del tumor primario. Con respecto al resto de los casos, en un 24,3% (n = 219) se logró una exéresis completa (R0) de la neoplasia primaria mientras que en el 9,1% (n = 82) se les pudo realizar una extirpación del tumor primario, aunque esta no fue completa (R1 - R2).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 2 - Características basales de la muestra relacionadas con su comorbilidad oncológica

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Tumor primario	Bronco-pulmonar	26,3% (n = 237)
	Colorrectal	18,7% (n = 168)
	Mama	8,1% (n = 73)
	Páncreas	7,1% (n = 64)
	Vejiga	5,2% (n = 47)
	Gástrico	5% (n = 45)
	Ovario	4,4% (n = 40)
	Sistema nervioso central	3,4% (n = 31)
	Endometrio	2,8% (n = 25)
	Cabeza y cuello	2,6% (n = 24)
	Renal	2,4% (n = 22)
	Próstata	2,4% (n = 22)
	Esófago	1,6% (n = 14)
	Vía biliar	1,6% (n = 14)
	Cérvix	1,4% (n = 13)
	Piel	1,1% (n = 10)
	Hígado	0,7% (n = 6)
	Testicular	0,6% (n = 5)
	Músculo - esquelético	0,6% (n = 5)
	Intestino delgado	0,4% (n = 4)
Suprarrenal	0,3% (n = 3)	
Origen desconocido	0,2% (n = 2)	
Tiroides	0,2% (n = 2)	
Vulva-Vagina	0,2% (n = 2)	
Ano	0,2% (n = 2)	
Timo	0,1% (n = 1)	

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Histología	Otras neoplasias	2,1% (n = 19)
	Adenocarcinoma	81,5% (n = 734)
	Epidermoide	8% (n = 72)
	Gliol	3,4% (n = 31)
	Microcítico - Neuroendocrino de alto grado	2,4% (n = 22)
	Sarcoma u otros tumores estromales	1,8% (n = 16)
	Melanoma	0,9% (n = 8)
	Neuroendocrino de grado bajo o medio	0,8% (n = 7)
	Germinal (seminoma y no seminoma)	0,6% (n = 6)
	Anaplásico	0,2% (n = 2)
	Otros	1,7% (n = 15)
Estadio tumoral al diagnóstico de TEP	Estadio I	2,4% (n = 22)
	Estadio II	4,1% (n = 37)
	Estadio III	15,1% (n = 136)
	Estadio IV	78,3% (n = 705)
Intencionalidad del tratamiento al diagnóstico de TEP	Sin iniciar tratamiento médico	18,4% (n = 166)
	Adyuvante	9% (n = 81)
	Neoadyuvante o con intención radical	12% (n = 108)
	Primera línea enfermedad metastásica	36,4% (n = 328)
	Segunda línea enfermedad metastásica	12,6% (n = 113)
	Tercera o posterior línea de enfermedad metastásica	7,8% (n = 70)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
	Sintomático	3,8% (n = 34)
Tratamiento que estaba recibiendo el paciente al diagnóstico de TEP (o en los 30 días previos al mismo)*	QT	60,7% (n = 546)
	TMD	13,8% (n = 124)
	RT	8,4% (n = 76)
	IT	5,9% (n = 53)
	HT	4,3% (n = 39)
	Cirugía oncológica	2,1% (n = 19)
Cirugía del tumor primario	Resección completa	24,3% (n = 219)
	Resección parcial	9,1% (n = 82)
	No resección	66,6% (n = 599)

*Variable de respuesta múltiple. HT: hormonoterapia; IT: inmunoterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TEP: tromboembolismo pulmonar; TMD: terapia molecular dirigida;

3.1.3 Datos clínicos relacionados con comorbilidad trombótica

Un 13% (n = 116) de los pacientes de la muestra había presentado en algún momento de su vida un episodio trombótico previo al diagnóstico de TEP. Entre las distintas formas de ETEV cabía la posibilidad de que el paciente hubiera padecido un TEP pero, para que esto no sesgara los resultados del estudio, esta embolia de pulmón debía de haber acontecido en un periodo de tiempo anterior a los 30 días pre-diagnóstico de cáncer.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

De los pacientes con antecedente de trombosis, un 45,6% (n = 53) lo presentaron a nivel de MMII, un 23,28% (n = 27) tuvieron un TEP, a un 0,9% (n = 8) se le diagnosticó a nivel visceral, un 0,9% (n = 8) presentaron un episodio de trombosis venosa superficial, un 5,17% (n = 6) a nivel de miembros superiores y un 4,31% (n = 5) presentaron trombosis asociada a catéter venoso central. En un 7,76% (n = 9) la trombosis se diagnosticó en otras localizaciones.

Respecto a otras patologías relacionadas con la trombosis, un 3,1% (n = 28) de los pacientes de la muestra presentaban antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV), un 1,2% (n = 11) había sido diagnosticados de trombofilia y un 0,3% (n = 3) tenía como antecedente un episodio de coagulación intravascular diseminada (CID) en los 90 días previos al diagnóstico de TEP.

En cuanto a la presencia de fármacos anticoagulantes en el tratamiento crónico de los pacientes del estudio, un 12,2% (n = 110) estaba recibiendo terapia anticoagulante. Dentro de este subgrupo lo más prevalente era la terapia con HBPM a dosis profilácticas (52,7%, n = 58), siendo la segunda modalidad terapéutica más común el empleo de dicho fármaco a dosis plenas (34,5%, n = 38). La tercera forma de anticoagulación más frecuente eran los fármacos anti-vitamina K (5,5%, n = 6), mientras que se vieron cifras idénticas (3,6%, n = 4) tanto para la HBPM a dosis intermedias como para los ACODs.

Un 7,9% (n = 71), de los pacientes de la muestra, estaba antiagregado al diagnóstico de TEP. De este subgrupo, el 59,2% (n = 42) recibía antiagregación en un contexto de profilaxis secundaria, mientras que un 40,8% (n = 29) se encontraba en profilaxis primaria.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El fármaco más comúnmente utilizado fue el ácido acetilsalicílico (83,1%, n = 59), mientras que el clopidogrel ocupaba el segundo lugar (11,3%, n = 8). El resto de los pacientes antiagregados (5,6%, n = 4) recibía otros fármacos.

Finalmente, se analizó qué porcentaje pacientes se encontraba en tratamiento con eritropoyetina en el mes previo al diagnóstico de TEP. Un 2,8% (n = 25) de la muestra presentaba esta condición clínica.

Tabla 3 - Características basales de la muestra relacionadas con comorbilidad trombótica

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Antecedentes de ETEV	No	84,5% (n = 761)
	MMII	5,9% (n = 53)
	TEP	3% (n = 27)
	Visceral	0,9% (n = 8)
	Trombosis venosa superficial	0,9% (n = 8)
	MMSS	0,7% (n = 6)
	Catéter venoso central	0,6% (n = 5)
	Otras localizaciones	1% (n = 9)
	Desconocido	2,5% (n = 23)
Antecedentes de ACV al diagnóstico de TEP	No	96,9% (n = 872)
	Sí	3,1% (n = 28)
Antecedentes de trombofilia al diagnóstico de TEP	No	98,8% (n = 889)
	Sí	1,2% (n = 11)
CID en los 90 días previos al diagnóstico de TEP	No	99,7% (n = 897)
	Sí	0,3% (n = 3)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Fármacos anticoagulantes al diagnóstico de TEP	No	87,7% (n = 790)
	HBPM a dosis profilácticas	6,4% (n = 58)
	HBPM a dosis plenas	4,2% (n = 38)
	AVK	0,7% (n = 6)
	HBPM a dosis intermedias	0,4% (n = 4)
	Anticoagulantes orales de acción directa	0,4% (n = 4)
Fármacos antiagregantes al diagnóstico de TEP	No	92,1% (n = 829)
	Ácido acetilsalicílico	6,6% (n = 59)
	Clopidogrel	0,9% (n = 8)
	Otros	0,4% (n = 4)
Intencionalidad del tratamiento antiagregante	Profilaxis primaria	3,2% (n = 29)
	Profilaxis secundaria	4,7% (n = 42)
Tratamiento con eritropoyetina en el mes previo al diagnóstico de TEP	No	97,2% (n = 875)
	Sí	2,8% (n = 25)

ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonista de vitamina K; CID: coagulación intravascular diseminada; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; TEP: tromboembolismo pulmonar

3.2 Presentación de los episodios de TEP

Estos datos se han distribuido en tres subapartados: características clínicas (*tabla 4*), información radiológica (*tabla 5*) y parámetros analíticos (*tabla 6*).

3.2.1 Datos clínicos al diagnóstico de TEP

Un 77,9% (n = 701) de los pacientes de la muestra fueron diagnosticados en TEP en un contexto ambulatorio, mientras que el resto (22,1%, n = 199) estaban hospitalizados. Dentro del subgrupo diagnosticado de TEP en hospitalización, el motivo de ingreso más común era el de diagnóstico o estadiaje del cáncer (46,7%, n = 93), seguido de la patología infecciosa (21,1%, n = 42).

Otras causas menos frecuentes de ingreso fueron sangrado (2,5%, n = 5) o cirugía mayor (3%, n = 6). Finalmente, el resto de los motivos de ingreso (23%, n = 53) fueron englobados dentro de la categoría “otros”.

La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer hasta la aparición de TEP fue de 5 meses (*imagen 4*). El rango intercuartílico (RI) fue de 2 a 21 meses.

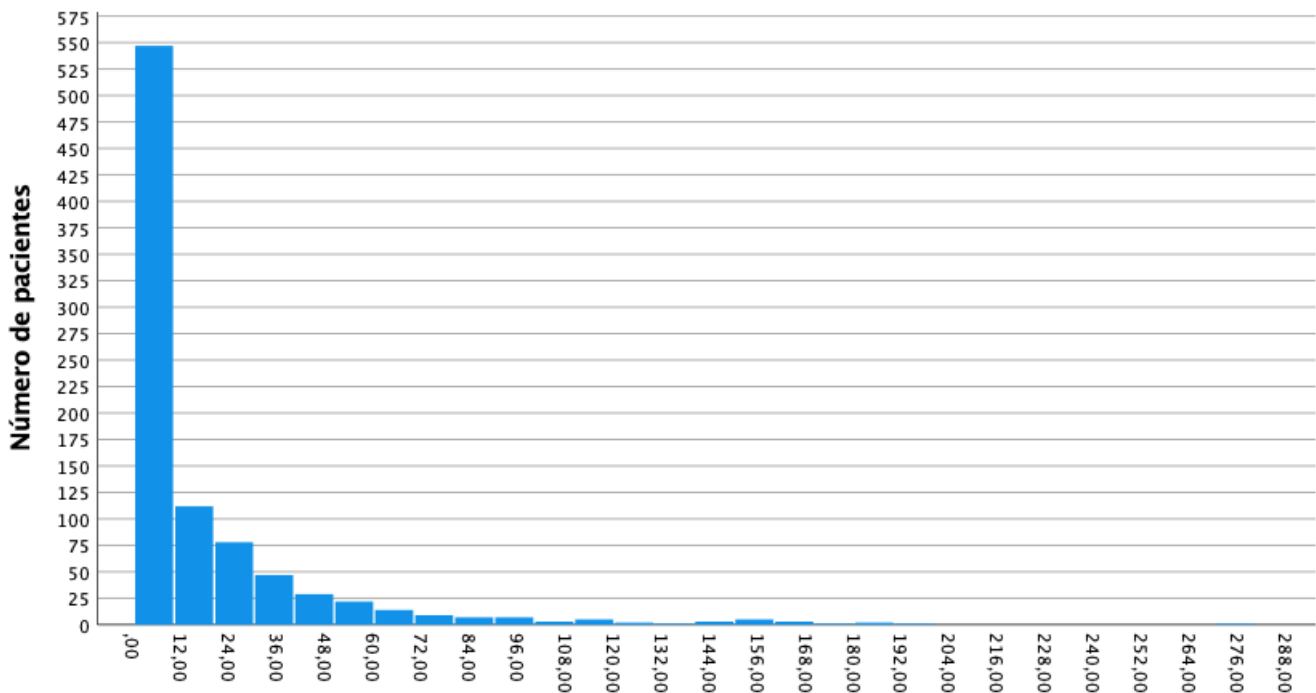


Imagen 4 - Histograma de meses transcurridos desde diagnóstico de cáncer hasta aparición de TEP

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La mayoría de los TEPs registrados fueron TEP-NSA (48,6%, n = 437). A continuación, y por orden de frecuencia, los pacientes de la muestra presentaron TEP-S (35,4%, n = 319) y el TEP-NSS (16%, n = 144).

La presentación clínica del TEP fue asintomática en un 48,6% (n = 437), mientras que en los casos sintomáticos, la semiología más común (pudiendo presentar un paciente varios síntomas de forma simultánea) fue de: disnea súbita o progresiva (37,4%, n = 337), dolor torácico de características pleuríticas (11,9%, n = 107), tos (9,4%, n = 85), edematización de MMII (8,2%, n = 74), opresión torácica (5,7%, n = 51), cortejo vegetativo (4,6%, n = 41), inmovilización en los días previos (4,6%, n = 41), síncope (4%, n = 36), palpitaciones (3,7%, n = 33) y hemoptisis (1,7%, n = 15).

En cuanto a los signos objetivados en la exploración física, los pacientes de la muestra presentaban una mediana de TAS de 124 mmHg (RI 111-139 mmHg), de StO₂ (respirando aire ambiente) del 96% (RI 93 - 98%) y de FC de 85 lpm (RI 72 - 101 lpm). Estos tres parámetros clínicos se pudieron recoger en el 100% de la muestra. Sin embargo, otros signos como la FR (mediana de 18 rpm, RI 15 - 20 rpm) o la T^a (mediana de 36,2°C, RI 36 - 36,8°C) solamente estaban disponibles en un 47,33% y 74,77% del total de la población.

Finalmente, se analizó la presencia de hemorragias/trombosis concomitantes. Un 3,9% (n = 35) de los pacientes de la muestra presentaron un evento hemorrágico al diagnóstico de TEP. Dentro de este subgrupo la hemorragia fue menor en un 17,14% (n = 6) y mayor en un 82,6% (n = 29). Por otro lado, un 17,8% (n = 160) de los pacientes presentaron una trombosis concomitante al diagnóstico de TEP. Dentro de este subgrupo:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Un 97,5% (n = 156) presentaron trombosis venosa: lo más común es que esta se localizará a nivel de MMII (87,2%, n = 136), seguido de miembros superiores (6,4%, n = 10). También se detectaron trombosis esplácnicas (3,2%, n = 5) y asociadas a catéter (1,3%, n = 2). El resto tenían otras localizaciones (1,9%, n = 3).
- Un 2,5% (n = 4) presentaron trombosis arterial, el 75% (n = 3) de las mismas fue a nivel de extremidades mientras que el 25% (n = 1) fue en forma de ACV.

Tabla 4 - Datos clínicos al diagnóstico de TEP

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Tiempo desde diagnóstico de cáncer hasta diagnóstico de TEP		5 meses (mediana) 0 - 21 meses (RI)
Ámbito de diagnóstico del TEP	Ambulatorio	77,9% (n = 701)
	Ingresado para diagnóstico o estadiaje del cáncer	10,3% (n = 93)
	Ingresado por patología infecciosa	4,7% (n = 42)
	Ingresado por cirugía mayor	0,7% (n = 6)
	Ingresado por sangrado	0,6% (n = 5)
	Ingresado por otros motivos	5,9% (n = 53)
Tipo de TEP	TEP-S	35,4% (n = 319)
	TEP-NSS	16% (n = 144)
	TEP-NSA	48,6% (n = 437)
Presentación clínica del TEP*	Asintomático	48,6% (n = 437)
	Disnea súbita o progresiva	37,4% (n = 337)
	Dolor pleurítico	11,9% (n = 107)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
	Tos	9,4% (n = 85)
	Edematización MMII	8,2% (n = 74)
	Opresión torácica	5,7% (n = 51)
	Cortejo vegetativo	4,6% (n = 41)
	Inmovilización en días previos	4,6% (n = 41)
	Síncope	4% (n = 36)
	Palpitaciones	3,7% (n = 33)
	Hemoptisis	1,7% (n = 15)
	Síndrome confusional agudo	0,9% (n = 8)
Constantes vitales al diagnóstico de TEP	TAS	124 mmHg (mediana) 111 - 139 mmHg (RI) Dato disponible en el 100% de la muestra (n = 900)
	StO2 (aire ambiente)	96% (mediana) 93 - 98% (RI) Dato disponible en el 100% de la muestra (n = 900)
	FC	85 lpm (mediana) 72 - 101 lpm (RI) Dato disponible en el 100% de la muestra (n = 900)
	FR	18 rpm (mediana) 15 - 20 rpm (RI) Dato disponible en el 47,33% de la muestra (n = 426)
	T^a	36,2°C (mediana) 36 - 36,8°C (RI) Dato disponible en el 74,77% de la muestra (n = 673)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Hemorragia concomitante al diagnóstico de TEP	No	96,1% (n = 865)
	Hemorragia menor	3,2% (n = 29)
	Hemorragia mayor	0,7% (n = 6)
Trombosis concomitante al diagnóstico de TEP	No	82,2% (n = 740)
	TVP en MMII	15,1% (n = 136)
	TVP en MMSS	1,1% (n = 10)
	Trombosis esplácnica	0,6% (n = 5)
	Trombosis asociada a cateter	0,2% (n = 2)
	Otras trombosis venosas	0,3% (n = 3)
	Trombosis arterial en extremidades	0,3% (n = 3)
	ACV	0,1% (n = 1)

**Variable de respuesta múltiple para eventos sintomáticos. ACV: accidente cerebrovascular; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; RI: rango intercuartílico; StO₂: saturación de oxígeno; TAS: tensión arterial sistólica; T^a: temperatura; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEP-S: tromboembolismo pulmonar sospechado; TEP-NSA: tromboembolismo pulmonar no sospechado asintomático; TEP-NSS: tromboembolismo pulmonar sospechado sintomático; TVP: trombosis venosa profunda*

3.2.2 Datos radiológicos al diagnóstico de TEP

El 35,4% de los casos de esta muestra fueron diagnosticados con pruebas específicas para el TEP, concretamente un 33,4% (n = 301) con angio-TC y un 2% (n = 18) con gammagrafía de ventilación/perfusión.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En relación con el resto de los casos, un 48,6% (n = 437) fueron diagnosticados mediante TC para reevaluación RECIST mientras que a un 16% (n = 144) se les llevó a cabo un TC de tórax por otros motivos clínicos.

Radiológicamente se pudo realizar una reevaluación RECIST, concomitante al diagnóstico de TEP, en un 53,6% (n = 482) de los pacientes de la muestra siendo la respuesta más común la progresión (42,32%, n = 204), seguida de la enfermedad estable (29,88%, n = 144), la respuesta parcial (19,5%, n = 94) y finalmente la respuesta completa/no evidencia de enfermedad (8,3%, n = 40).

En cuanto al patrón radiológico del TEP, la forma de presentación más habitual fue unilateral (55,8%, n = 502) y con afectación central y periférica (39,8%, n = 358). El TEP de afectación vascular exclusivamente periférica se presentó con unas cifras similares (37%, n = 333) al localizado de forma concomitante a nivel central y periférico. Finalmente, se describió TEP únicamente central en un 23,2% de la muestra (n = 209) y la afectación bilateral ocurrió en un 44,2% de los pacientes (n = 398).

En relación a la localización de la trombosis dentro de la vasculatura pulmonar, de región más central hacia zona periférica, un 4,2% (n = 38) presentaron un patrón en silla de montar, un 28,3% (n = 255) tenían afectación a nivel de la arterias principales, un 56% (n = 504) presentaban trombosis a nivel de la arteria lobar, un 69,1% (n = 622) fueron diagnosticados de embolia pulmonar a nivel de los vasos segmentarios y, en último lugar, un 22,4% (n = 202) se diagnosticaron de trombosis en vasculatura subsegmentaria.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El registro de datos radiológicos que sugieren disfunción del VD reflejó que un 7,8% (n = 70) de los pacientes de la muestra presentaron dilatación del VD, mientras que un 5,3% (n = 48) fueron diagnosticados de anomalías en el tabique interventricular.

En último lugar se analizó la presencia de AIFs. Un 55,2% (n = 497) de los pacientes de la muestra no presentaron otros datos de interés en las pruebas de imagen. El resto presentaron al menos uno de los siguientes elementos, los cuales han sido distribuidos en función a si estaban relacionados o no con el cáncer:

- Dentro de los AIFs no relacionados con el cáncer, ordenados de mayor a menor frecuencia: derrame pleural no maligno (7,2%, n = 65), neumonía (4,8%, n = 43), enfisema pulmonar (3,8%, n = 34), neumoconiosis (2,2%, n = 20), derrame pericárdico no maligno (1,3%, n = 12), fibrosis pulmonar (0,7%, n = 6), neumotórax (0,6%, n = 5), edema agudo de pulmón (0,3%, n = 3) y bronquiectasias (0,1%, n = 1).
- Respecto a los AIFs relacionados con el cáncer, ordenados de mayor a menor prevalencia: nódulos pulmonares en respuesta completa, parcial o enfermedad estable (9%, n = 81), derrame pleural maligno (8,7%, n = 78), nódulos pulmonares en progresión (6,7%, n = 60), nódulos pulmonares de nueva aparición (6,6%, n = 59), atelectasia tumoral (5%, n = 45), linfangitis carcinomatosa (2,4%, n = 22), neumonitis relacionada con tratamientos antineoplásicos (1,4%, n = 13) y derrame pericárdico de etiología maligna (1,1%, n = 10).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 5 - Datos radiológicos al diagnóstico de TEP

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Técnica de diagnóstico de TEP	Angio-TC	33,4% (n = 301)
	Gammagrafía de ventilación/perfusión	2% (n = 18)
	TC para reevaluación RECIST	48,6% (n = 437)
	TC tórax por otros motivos clínicos	16% (n = 144)
Reevaluación RECIST al diagnóstico de TEP	No evaluable	46,4% (n = 418)
	Progresión	22,7% (n = 204)
	Enfermedad estable	16% (n = 144)
	Respuesta parcial	10,4% (n = 94)
	Respuesta completa / No evidencia de enfermedad	4,4% (n = 40)
Patrón radiológico del TEP	Unilateral	55,8% (n = 502)
	Bilateral	44,2% (n = 398)
	Central	23,2% (n = 209)
	Periférico	37% (n = 333)
	Central y periférico	39,8% (n = 358)
Afectación vascular del TEP*	Silla de montar	4,2% (n = 38)
	Arterias pulmonares principales	28,3% (n = 255)
	Arterias pulmonares lobares	56% (n = 504)
	Arterias pulmonares segmentarias	69,1% (n = 622)
	Arterias pulmonares subsegmentarias	22,4% (n = 202)
Dilatación del VD	No	84% (n = 756)
	Sí	7,8% (n = 70)
	Desconocido	8,2% (n = 74)
Anomalías del tabique interventricular	No	84,8% (n = 763)
	Sí	5,3% (n = 48)
	Desconocido	9,9% (n = 89)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
AIFs*	No	55,2% (n = 497)
	Nódulos pulmonares en respuesta completa, parcial o enfermedad estable	9% (n = 81)
	Derrame pleural maligno	8,7% (n = 78)
	Derrame pleural no maligno	7,2% (n = 65)
	Nódulos pulmonares en progresión	6,7% (n = 60)
	Nódulos pulmonares de nueva aparición	6,6% (n = 59)
	Atelectasia tumoral	5% (n = 45)
	Neumonía	4,8% (n = 43)
	Enfisema pulmonar	3,8% (n = 34)
	Linfangitis carcinomatosa	2,4% (n = 22)
	Neumoconiosis	2,2% (n = 20)
	Neumonitis asociada a tratamientos antineoplásicos	1,4% (n = 13)
	Derrame pericárdico no maligno	1,3% (n = 12)
	Derrame pericárdico maligno	1,1% (n = 10)
	Fibrosis pulmonar	0,7% (n = 6)
	Neumotórax	0,6% (n = 5)
Edema agudo de pulmón	0,3% (n = 3)	
Bronquiectasias	0,1% (n = 1)	

*Variable de respuesta múltiple; AIF: hallazgos intratorácicos adicionales RECIST; Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TC: tomografía computerizada; TEP: tromboembolismo pulmonar ; VD: ventrículo derecho

3.2.3 Datos analíticos al diagnóstico de TEP

La mediana de la Hb de los pacientes de la muestra fue de 11,8 g/dl (RI 10,4 - 13,1 g/dl), mientras que, en el caso de neutrófilos y linfocitos, dichas cifras estaban en 5300 células/mm³ (RI 3130 - 8000 células/mm³) y 1250 células/mm³ (RI 900 - 1860 células/mm³).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cuanto a las plaquetas, la mediana estuvo en 218500 células/mm³ (RI 162000 - 295750 células/mm³). Aunque no se cuantificó la creatinina, sí que se registró cuantos pacientes presentaban insuficiencia renal aguda al diagnóstico de TEP siendo el 5,3% (n = 48). También se dispone, aunque en una parte de la muestra, de información de los siguientes marcadores:

- DD: en un 38,66% (n = 348) de la muestra se determinó al diagnóstico de TEP siendo su mediana de 3985 ng/ml (RI 994,25 - 12502 ng/ml).
- Troponina I: en un 24,55% (n = 221) de la muestra se determinó al diagnóstico de TEP siendo su mediana de 11 ug/l (0,385 - 32,9 ug/l)
- Albúmina: en un 54,11% (n = 487) de la muestra se determinó al diagnóstico de TEP siendo su mediana de 3,6 g/dl (3,1 - 4 g/dl).

Finalmente, en aquellos pacientes a los que al diagnóstico de TEP se les realizó una gasometría arterial (17,44%, n = 157) se recogió información acerca de su presión arterial de oxígeno y de dióxido de carbono, siendo las medianas de 73 mmHg (57 - 89 mmHg) y 33 mmHg (30 - 38,5 mmHg), respectivamente.

Tabla 6 - Datos analíticos al diagnóstico de TEP

Parámetro	Resultado
Hb al diagnóstico de TEP	11,8 g/dl (mediana) 10,4 - 13,1 g/dl (RI) Dato disponible en el 98,88% de la muestra (n = 890)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Resultado
Recuento absoluto de neutrófilos al diagnóstico de TEP	5300 células/mm ³ (mediana) 3130 - 8000 células/mm ³ (RI) Dato disponible en el 96,77% de la muestra (n = 871)
Recuento absoluto de linfocitos al diagnóstico de TEP	1250 células/mm ³ (mediana) 900 - 1860 células/mm ³ (RI) Dato disponible en el 96,77% de la muestra (n = 871)
Recuento de plaquetas al diagnóstico de TEP	218500 células/mm ³ (mediana) 162000 - 295750 células/mm ³ (RI) Dato disponible en el 100% de la muestra (n = 900)
Insuficiencia renal aguda al diagnóstico de TEP	5,3% (n = 48)
DD	3985 ng/ml (mediana) 994,25 - 12502 ng/ml (RI) Dato disponible en el 38,66% de la muestra (n = 348)
Troponina I	11 ug/L (mediana) 0,385 - 32,9 ug/l (RI) Dato disponible en el 24,55% de la muestra (n = 221)
Albúmina	3,6 g/dl (mediana) 3,1 - 4 g/dl (RI) Dato disponible en el 54,11% de la muestra (n = 487)
PaO₂	73 mmHg (mediana) 57 - 89 mmHg (RI) Dato disponible en el 17,44% de la muestra (n = 157)
PaCO₂	33 mmHg (mediana) 30 - 38,5 mmHg (rango) Dato disponible en el 17,44% de la muestra (n = 157)

DD: dímero D; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; RI: rango intercuartílico; TEP: tromboembolismo pulmonar

3.3 Datos de inestabilidad al diagnóstico de TEP

Siguiendo el modelo del árbol de decisión EIPHANY se llevó a cabo una primera estratificación de los pacientes en base a la presencia/ausencia de criterios de HESTIA (tabla 7). La detección de al menos uno de ellos clasificaba al paciente como de alto riesgo (61,1%, n = 550) mientras que si el paciente no presentaba ninguno de ellos era calificado como de bajo riesgo (38,9%, n = 350).

Respecto a aquellos pacientes que presentaban riesgo de sangrado elevado al diagnóstico de TEP (16%, n = 144), a continuación se especifica cuáles eran las circunstancias clínicas que incrementaban este riesgo:

- Tumor primario no resecado con afectación de mucosas: 51,4% (n = 74).
- Infiltración tumoral de grandes vasos: 23,6% (n = 34).
- Enfermedad cerebral: 16,7% (n = 24).
- ERC: 4,2% (n = 6).
- Insuficiencia hepática: 4,2% (n = 6).

Tabla 7 - Datos de inestabilidad al diagnóstico de TEP

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Criterios de HESTIA	Paciente de bajo riesgo (no criterios de riesgo)	38,9% (n = 350)
	Paciente de alto riesgo (≥ 1 criterio de riesgo)	61,1% (n = 550)
Disnea súbita o progresiva al diagnóstico de TEP	Sí	37,4% (n = 337)
	No	62,6% (n = 563)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
FC, al diagnóstico de TEP, superior a 110 lpm	Sí	16,8% (n = 151)
	No	83,2% (n = 749)
Riesgo de sangrado elevado al diagnóstico de TEP	Sí	16% (n = 144)
	No	84% (n = 756)
StO2 (aire ambiente), al diagnóstico de TEP, inferior al 90%	Sí	9,9% (n = 89)
	No	90,1% (n = 811)
TAS, al diagnóstico de TEP, inferior a 100 mmHg	Sí	8,9% (n = 80)
	No	91,1% (n = 820)
FR, al diagnóstico de TEP, igual o superior a 30 lpm	Sí	2,6% (n = 23)
	No	97,4% (n = 877)
Recuento plaquetario inferior a 50000 células/mm³	Sí	1,3% (n = 12)
	No	98,7% (n = 888)
Sangrado clínicamente relevante concomitante al diagnóstico de TEP	Sí	0,7% (n = 6)
	No	99,3% (n = 894)

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; StO2: saturación de oxígeno; TAS: tensión arterial sistémica; TEP: tromboembolismo pulmonar

3.4 Manejo y complicaciones de los episodios de TEP

3.4.1 Ámbito asistencial y estrategia terapéutica

El 61% (n = 549) de los TEPs fueron tratados en hospitalización (de novo o la prolongación de esta en casos ingresados), mientras que un 39% (n = 351) se manejaron ambulatoriamente (*tabla 8*). La mediana de duración del ingreso en aquellos pacientes hospitalizados fue de 9 días. Dentro de este subgrupo:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Un 86,3% pudieron ser alta a domicilio:
 - El 59,9% (n = 328) de los pacientes hospitalizados recibieron el alta tras más de 72 horas de ingreso, siendo el rango de estancia hospitalaria en este caso de 3 a 93 noches de ingreso.
 - Un 20,6% (n = 113) de los pacientes hospitalizados recibieron un alta precoz (entre 24-72 horas post-diagnóstico de TEP).
 - Un 5,8% (n = 32) de los pacientes hospitalizados fueron remitidos tras una estancia corta (menos de 24 horas de ingreso post-diagnóstico de TEP).
- Un 13,7% (n = 75) fueron exitus. Todos los fallecimientos acontecieron en planta de hospitalización a excepción de uno de ellos que fue en el propio Servicio de Urgencias.

Tabla 8 - Manejo y tratamiento del paciente con TEP

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Tipo de manejo del TEP	Ambulatorio	39% (n = 351)
	Hospitalización	61% (n = 549)
Tipo de alta hospitalaria en pacientes hospitalizados	Alta inmediata (< 24 horas de ingreso)	3,6% (n = 32)
	Alta precoz (24-72 horas de ingreso)	12,6% (n = 113)
	Alta habitual (> 72 horas de ingreso)	36,4% (n = 328)
	Exitus en Planta de Hospitalización	8,2% (n = 74)
	Exitus en el Servicio de Urgencias	0,1% (n = 1)
	Tratamiento del TEP en fase aguda	HBPM a dosis plenas
	HBPM a dosis matizadas	2,1% (n = 19)
	HBPM a dosis profilácticas	0,9% (n = 8)
	HNF	1,8% (n = 16)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
	ACOD	0,4% (n = 4)
	No tratamiento anticoagulante	1,9% (n = 17)
Colocación de FVCI al diagnóstico de TEP	Sí	2,8% (n = 25)
	No	97,2% (n = 875)
Tratamiento del TEP en fase crónica	Sin cambios respecto a fase aguda	88,9% (n = 800)
	HBPM a dosis plenas	4,8% (n = 43)
	HBPM a dosis matizadas	1,8% (n = 16)
	HBPM a dosis profilácticas	1,2% (n = 11)
	ACOD	0,2% (n = 2)
	AVK	1,7% (n = 15)
	Sintomático	0,8% (n = 7)
	Otros	0,7% (n = 6)
¿Se firmó no RCP en caso de PCR al diagnóstico de TEP?	Sí	11,9% (n = 107)
	No	82,4% (n = 742)
	Desconocido	5,7% (n = 51)

ACOD; anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FVCI: filtro de vena cava inferior; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cardiopulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar

Respecto al tratamiento de los episodios de TEP (*tabla 8*) en los pacientes de la muestra:

- En fase aguda (primeros 30 días post-diagnóstico de TEP), un 92,9% (n = 836) de los pacientes fueron tratados con HBPM a dosis plenas. Las siguientes modalidades terapéuticas en orden de frecuencia fueron: HBPM a dosis matizadas (2,1%, n = 19), HNF (1,8%, n = 16), HBPM a dosis profilácticas (0,9%, n = 8) y ACOD (0,4%, n = 4). Un 1,9% (n = 17) de los pacientes de la

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

muestra no recibieron tratamiento anticoagulante en esta fase. Se colocó un FVCI en un 2,8% (n = 25) de los casos.

- En fase crónica (a partir del día 30 post-diagnóstico de TEP), solamente un 11,1% (n = 100) de los pacientes vieron modificado su tratamiento. Lo más habitual era la rotación a dosis plenas de HBPM (43%, n = 43), siendo menos frecuente el cambio a dosis matizadas (16%, n = 16) o profilácticas (11%, n = 11). En cuanto al empleo de otros fármacos en esta fase de la trombosis:
 - Un 15% de los pacientes (n = 15) rotaron a un anticoagulante oral clásico.
 - Un 2% (n = 2) a anticoagulantes de acción directa.
 - Un 7% (n = 7) de los pacientes recibieron tratamiento sintomático.
 - Un 6% (n = 6) fueron sometidos a otras estrategias terapéuticas.

Finalmente, en la muestra también se ha descrito el porcentaje de pacientes en los que se firmó, al diagnóstico de TEP, una orden de no RCP en caso de parada cardiorrespiratoria. Esta circunstancia se ha dado en un 11,9% (n = 107) de los pacientes.

3.4.2 Análisis de complicaciones post-diagnóstico de TEP

Descontando las complicaciones basales previamente mencionadas y que constituyen la regla de decisión HESTIA, un 11,9% (n = 107) de los pacientes de la muestra desarrollaron complicaciones (*tabla 9*) en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de TEP hasta la aparición de dichas complicaciones fue de 4 días. Las tres complicaciones más frecuentes fueron la insuficiencia respiratoria (55,1%), la hemorragia mayor (21,5%) y los episodios de hipotensión (19,6%).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 9 - Complicaciones desarrolladas en los 15 primeros días post-diagnóstico de TEP

Complicación*	Subgrupo con complicaciones (n = 107)	Muestra completa (n = 900)
Insuficiencia respiratoria	55,1% (n = 59)	6,6% (n = 59)
Sangrado mayor	21,5% (n = 23)	2,6% (n = 23)
Hipotensión (TAS < 90 mmHg)	19,6% (n = 21)	2,3% (n = 21)
Sepsis	17,8% (n = 19)	2,1% (n = 19)
Ingreso en UCI	16,8% (n = 18)	2% (n = 18)
Fallo del VD	15% (n = 16)	1,8% (n = 16)
Insuficiencia renal	10,3% (n = 11)	1,2% (n = 11)
VMNI	6,5% (n = 7)	0,8% (n = 7)
IOT	5,6% (n = 6)	0,7% (n = 6)
Fibrinólisis	4,7% (n = 5)	0,6% (n = 5)
Necesidad de maniobras de RCP	0,9% (n = 1)	0,1% (n = 1)
Otras complicaciones	16,8% (n = 18)	2% (n = 18)

*Variable de respuesta múltiple; IOT: incubación orotraqueal; RCP: reanimación cardiopulmonar; TAS: tensión arteria sistólica; VD: ventrículo derecho; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

3.5 Análisis de las características del Índice EIPPHANY

3.5.1 Estratificación de la muestra en base al Índice EIPPHANY

Tras la aplicación del Índice EIPPHANY, la población de la tesis doctoral quedó distribuida como se indica a continuación:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Un 25,77% (n = 232) fue estratificada como de bajo riesgo según el Índice EIPHANY. En este subgrupo:
 - 5 pacientes desarrollaron complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP lo que corresponde a una tasa de complicaciones del 2,16% (IC 95% 0,93 - 4,95).
 - Un 70,3% (n = 163) fueron manejados inicialmente de forma ambulatoria.
 - La tasa de mortalidad en los 30 primeros días fue del 0,86% (IC 95% 0,24 - 3,08).
- Un 25,44% (n = 229) fue incluida en la categoría de riesgo intermedio tras la aplicación del Índice EIPHANY. En este subgrupo:
 - 12 pacientes presentaron complicaciones en el intervalo de 15 días posteriores al diagnóstico de embolia pulmonar, esto conllevó que la tasa de complicaciones fuera del 5,24% (IC 95%: 3,02 - 8,93).
 - Un 48% (n = 110) de los pacientes fueron manejados inicialmente de forma ambulatoria.
 - La tasa de mortalidad en los 30 primeros días fue del 8,3% (IC 95% 5,38 - 12,6).
- Un 48,77% (n = 439) fue clasificada de alto riesgo según la estratificación realizada con el Índice EIPHANY. En este subgrupo:
 - 90 pacientes desarrollaron complicaciones, siendo la tasa a 15 días del diagnóstico de TEP de 20,5% (IC 95%: 16,99 - 24,52).
 - Un 82% (n = 360) de los pacientes fueron manejados inicialmente de forma ambulatoria.
 - La tasa de mortalidad en los 30 primeros días fue del 18,91% (IC 95% 15,52 - 22,84).

El test de Chi-Cuadrado para tendencias estableció que existía una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) entre la estratificación según el Índice EIPHANY y el ámbito de manejo del TEP en los pacientes de la muestra.

3.5.2 Validación del Índice EIPHANY

El test de Chi-Cuadrado para tendencias reflejó una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la categoría de riesgo establecida por el Índice EIPHANY y el desarrollo de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP (*imagen 5*).

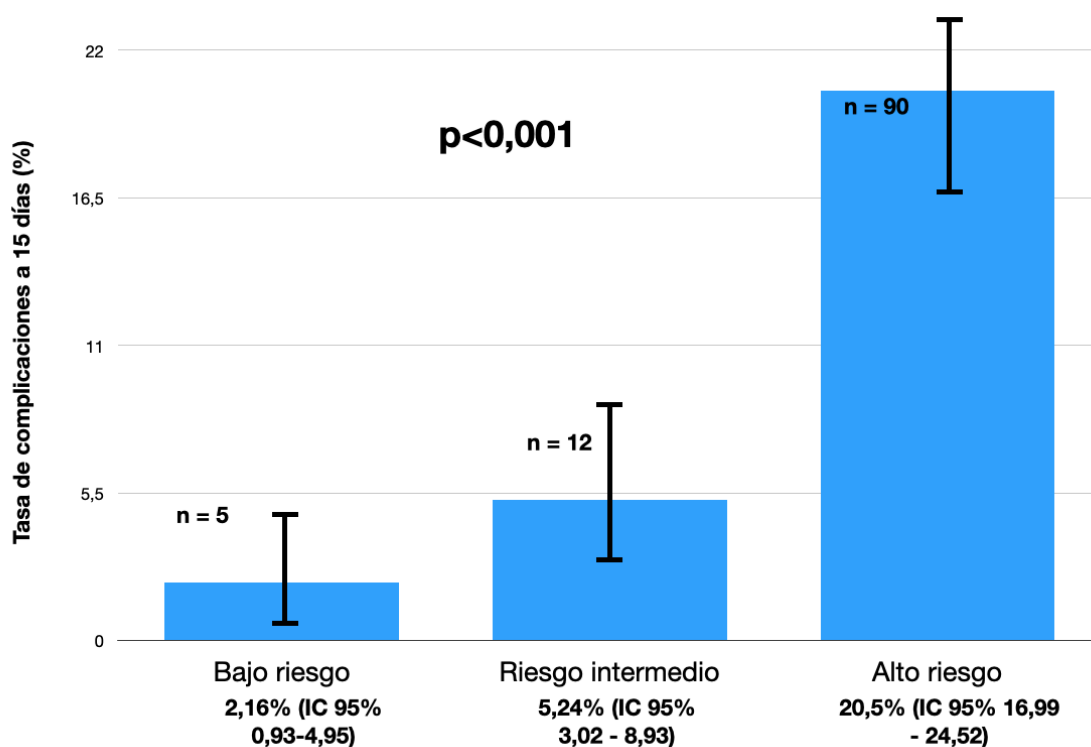


Imagen 5 - Asociación entre la tasa de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP y la estratificación de los pacientes de la muestra según el Índice EIPHANY

Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la aparición de eventos adversos a 15 días del diagnóstico de TEP y las variables del árbol de decisión: criterios HESTIA, ECOG-PS al diagnóstico de TEP, StO₂ al diagnóstico de TEP, presencia de síntomas específicos de TEP, criterios RECIST y cirugía del tumor primario.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La regresión logística binaria multivariable, cuya variable de respuesta son las complicaciones (tabla 10), reflejó que existía asociación estadísticamente significativa entre 5 de 6 predictores de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP y la aparición de dicho evento. La única excepción fue la ausencia de resección del tumor primario, en la que el valor “p” fue de 0,07.

Tabla 10 - Análisis multivariante: predictores de complicaciones graves en la muestra

	Coefficiente beta	OR	IC 95%	Valor p
Presencia de \geq 1 Criterio Hestia	1,29	3,663	1,568 - 8,42	0,003
ECOG-PS 2-4	0,469	1,599	1,037 - 2,464	0,034
StO2 <90%	0,646	1,908	1,114 - 3,267	0,019
Presencia de síntomas específicos de TEP	0,643	1,902	1,119 - 3,234	0,018
Enfermedad en progresión o no evaluable	0,751	2,119	1,102 - 4,077	0,024
Ausencia de resección del tumor primario	0,582	1,79	0,953 - 3,362	0,07

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; StO2: saturación de oxígeno; TEP: tromboembolismo pulmonar

La presencia de 1 o más criterios HESTIA al diagnóstico de TEP, una situación funcional compatible con un ECOG-PS de 2-4, una StO2 < 90%, síntomas específicos de TEP y la no resección quirúrgica del tumor primario se asociaron con un mayor porcentaje de complicaciones de cada una de estas variables dicotómicas (tabla 11). En el caso de la reevaluación RECIST, los porcentajes de complicaciones en ambos subgrupos (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable vs progresión o enfermedad no evaluable) fueron similares: 2,3% vs 2,2%.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 11 - Porcentaje de complicaciones en función de los predictores de complicaciones

Parámetro	Sub-parámetro	Porcentaje de complicaciones
Criterios HESTIA	0 Criterios Hestia	2,3 %
	≥ 1 Criterios Hestia	18 %
Situación funcional	ECOG-PS 0-1	14,4 %
	ECOG-PS 2-4	22,2 %
StO2 <90%	> 90%	18,9 %
	< 90%	37 %
Síntomas específicos de TEP	No	8,1 %
	Sí	18,2 %
Enfermedad en progresión o no evaluable según RECIST	Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable	2,3 %
	Progresión o no evaluable	2,2 %
Resección quirúrgica del tumor primario	Sí	1,7 %
	No	2,5 %

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; StO2: saturación de oxígeno; TEP: tromboembolismo pulmonar

Respecto a la estimación de la frecuencia relativa de complicaciones a 15 días para cada uno de los tres grupos utilizando estimación bayesiana, se puede apreciar en la gráfica (*imagen 6*) los siguientes resultados: la figura muestra una comparación bayesiana de la proporción de complicaciones graves a 15 días en los grupos de riesgo bajo vs riesgo medio-alto. Se aprecia que la probabilidad de que el grupo de bajo riesgo tenga menos complicaciones que el grupo de riesgo intermedio es del 95,8% . Así mismo, hay un 100% de probabilidad de que el grupo de bajo riesgo tenga menos complicaciones que el alto riesgo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Complicaciones graves a 15 días

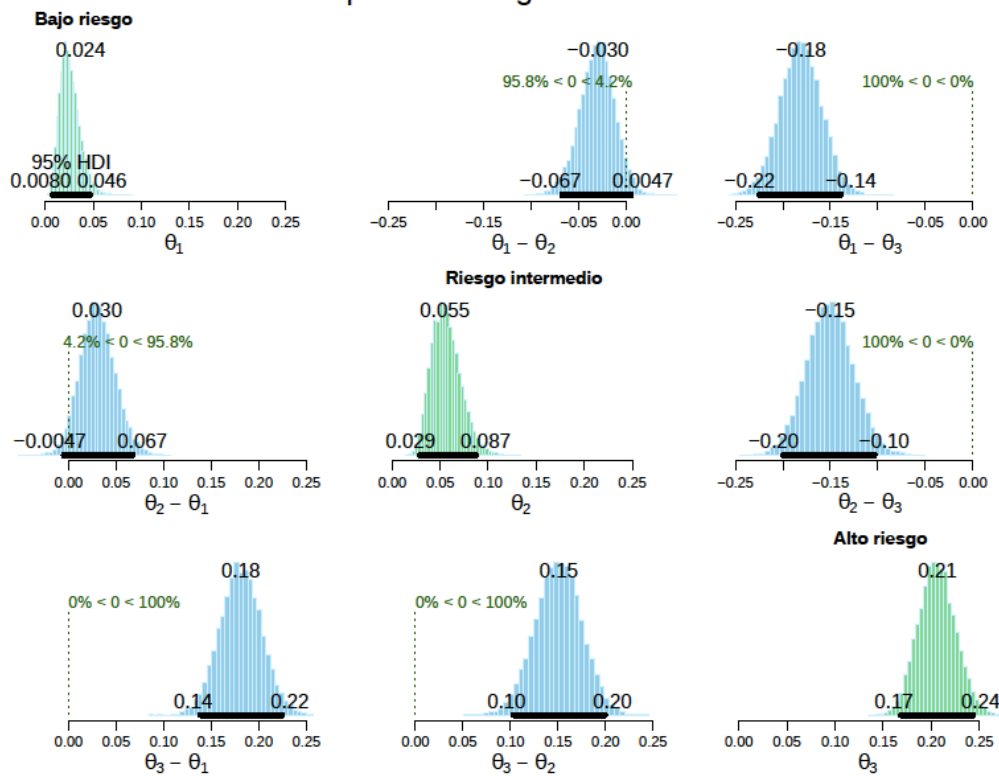


Imagen 6 -Estimación de la frecuencia relativa de complicaciones a 15 días para cada uno de los tres grupos utilizando estimación bayesiana.

En base a estos cálculos se puede afirmar que, si un paciente es estratificado como de bajo riesgo, tiene una probabilidad del 2,1% de tener un riesgo superior al 5% de complicaciones.

El AUC de la regresión logística realizada con las variables del árbol de decisión fue de 0,767 (IC 95% 0,725 - 0,810) con p-valor < 0,001 (imagen 7). La prueba de Hosmer-Lemeshow resultó no significativa con p-valor de 0,667, denotando adecuada calibración. Además, se logró la validación regional ya que el Índice EIPHANY funciona correctamente en las localizaciones geográficas en las que se dividieron los hospitales participantes (tabla 12), con OR común de 6,74 (IC 95%, 3,94 - 11,52), p-valor < 0,001 (test de Mantel – Haenszel). El test de Breslow-Day ($p = 0,298$) no permite rechazar la hipótesis nula de que las OR de las particiones geográficas sea similar.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

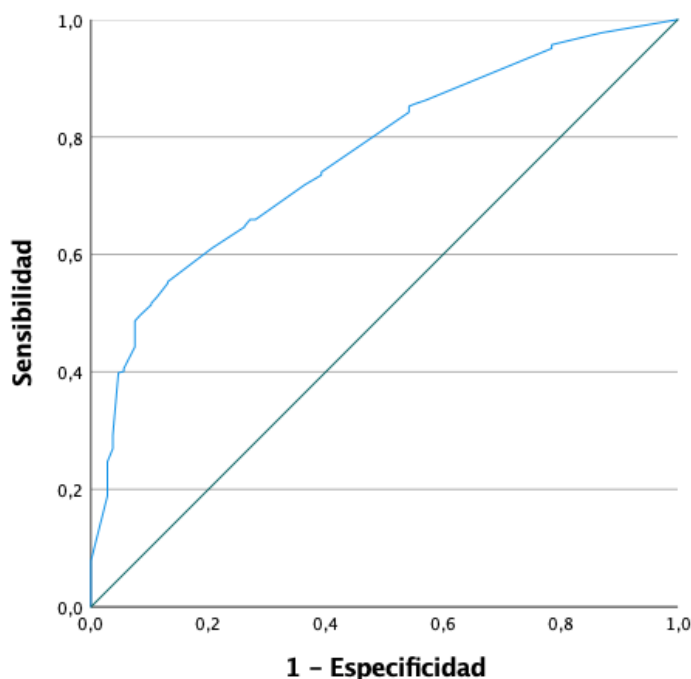


Imagen 7 -Curva ROC del Índice EIPHANY

Tabla 12 - Odds ratio de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP del grupo de alto riesgo frente al de riesgo bajo-intermedio en las zonas geográficas

Región geográfica	OR	IC 95%
Zona Norte	12,88	2,96 - 56,05
Zona Sur	4,49	1,73 - 11,62
Zona Centro	2,64	0,627 - 11,15
Zona Levante	9,19	3,78 - 22,35
Total	6,74	3,94 - 11,52

IC: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

Finalmente se llevó a cabo una representación gráfica del árbol de decisión EIPHANY en base a los distintos nodos del árbol de decisión EIPHANY (*imagen 8*)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

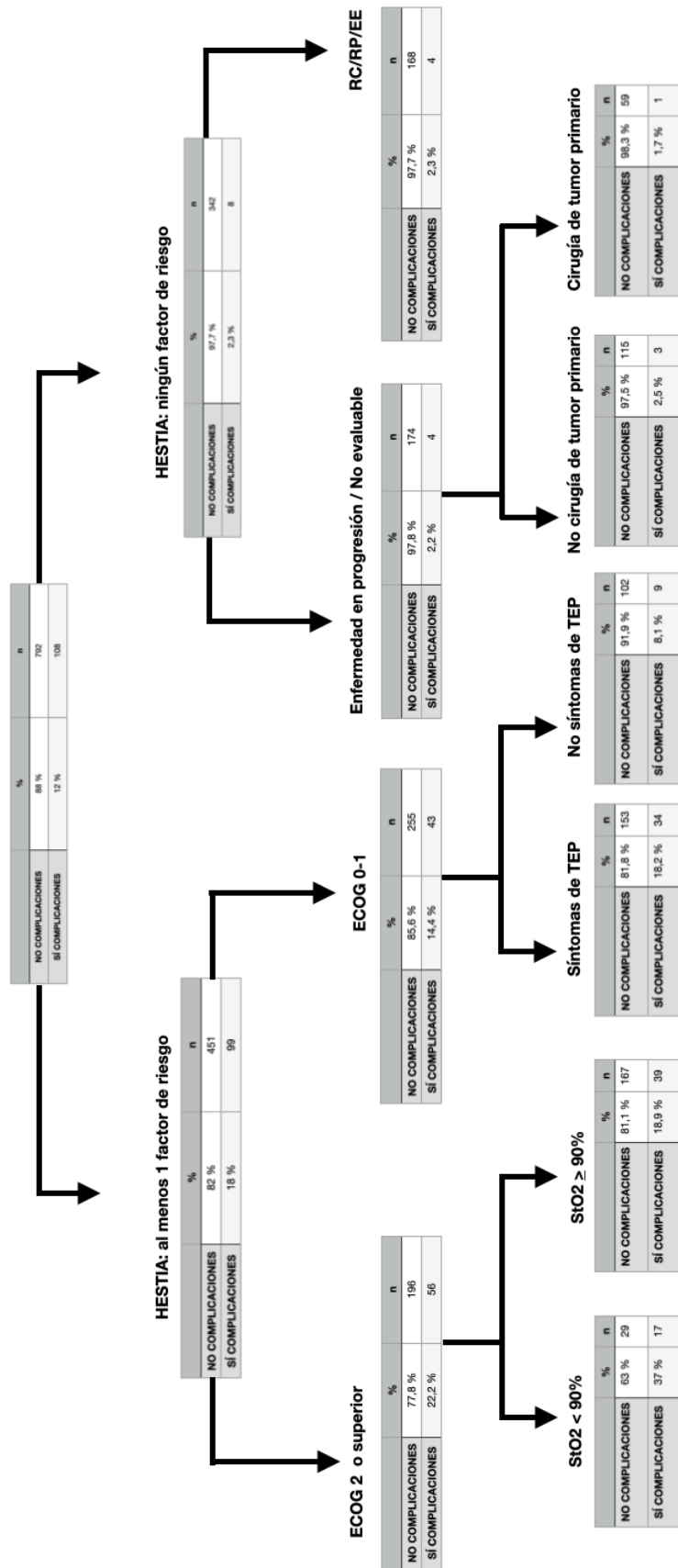


Imagen 8 - Reconstrucción del Índice EPIPHANY con los datos de la muestra

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

3.5.3 Comparación del Índice EIPHANY frente a otras escalas para predicción de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP

Tras seleccionar como variable resultado el desarrollo de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP se elaboraron las tablas de contingencia de 2 x 2 (*anexo 7.3.2*) para el cálculo de S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- del Índice EIPHANY así como del resto de modelos frente a los que se quiere hacer la comparación de parámetros de validez y seguridad (*tabla 13*). Para ello, se evaluó el Índice EIPHANY de forma dicotomizada (bajo riesgo versus riesgo moderado-alto).

Tabla 13 - Comparación de los parámetros de validez y seguridad, así como razones de verosimilitud, de las distintas escalas para la detección de complicaciones desarrolladas a 15 post-diagnóstico de TEP

	EIPHANY		RIETE* (n = 317)	PESI* (n = 317)	PESI-S* (n = 317)	ESCALA ESPAÑOLA* (n = 317)	ESCALA GINEBRA* (n = 317)
	MUESTRA COMPLETA (n = 900)	EVENTOS SOSPECHADOS (n = 317)					
S	95,33% (IC 95% 89,53 - 97,99)	98,48% (IC 95% 91,9 - 99,73)	83,33% (IC 95% 72,57 - 90,43)	93,94% (IC 95% 85,43 - 97,62)	100 %	93,94% (IC 95% 85,43 - 97,62)	69,7% (IC 95% 57,78 - 79,45)
E	28,63% (IC 95% 25,59 - 31,87)	3,95% (IC 95% 2,16 - 7,12)	21,74% (IC 95% 17,1 - 27,22)	6,72% (IC 95% 4,24 - 10,5)	0 %	8,3% (IC 95% 5,49 - 12,35)	48,62% (IC 95% 42,53 - 54,75)
VPP	15,27% (IC 95% 12,74 - 18,2)	21,1% (IC 95% 16,91 - 26)	21,74% (IC 95% 17,1 - 27,22)	20,81% (IC 95% 16,59 - 25,78)	22,88% (IC 95% 18,47 - 27,96)	21,09% (IC 95% 16,81 - 26,11)	26,14% (IC 95% 20,21 - 33,09)
VPN	97,84% (IC 95% 94,38 - 98,98)	90,91% (IC 95% 82,27 - 98,38)	83,33% (IC 95% 72,57 - 90,43)	80,95% (IC 95% 60 - 92,33)	No calculable	84% (IC 95% 63,08 - 94,75)	86,01% (IC 95% 79,38 - 90,76)
LR+	1,34	1,03	1,06	1,01	1	1,02	1,36
LR-	0,16	0,38	0,77	0,9	No calculable	0,73	0,62

**Estos modelos se han aplicado únicamente sobre los pacientes de la muestra con eventos sospechados puesto que fueron desarrollados para este perfil de paciente. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. LR+: razón de verosimilitud positiva. LR-: razón de verosimilitud negativa. NOTA: en este análisis el índice Epiphany fue dicotomizado (categoría de bajo riesgo vs riesgo moderado-alto).*

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Los datos de S, indican que el modelo PESI-S tiene el valor más alto (100%). Tras él, el Índice EIPHANY muestra unos valores de S elevados, con una cifra del 95,33% (IC 95% 89,53 - 97,99) para la población global y un 98,48% (IC 95% 91,9 - 99,73) en pacientes con eventos sospechados. El resto de las escalas son inferiores a EIPHANY en términos de S, siendo la escala de Ginebra la menos sensible de todas, con un valor del 69,7% (IC 95% 57,78 - 79,45).

Al contrario de lo visto con los datos de S, la escala de Ginebra es la que muestra una mayor E con una cifra del 48,62% (IC 95%: 42,53 - 54,75). El Índice EIPHANY es el segundo modelo con mayor E, siendo su valor del 28,63% (IC 95%: 25,59 - 31,87). No obstante, si aplicamos el Índice EIPHANY únicamente en eventos sospechados, la E desciende hasta un 3,95% (IC 95%: 2,16 - 7,12). A pesar de este valor, no es la escala menos específica puesto que el modelo PESI-S tiene un valor del 0%.

En cuanto al VPP, la escala de Ginebra muestra un mayor valor con un 26,41% (IC 95% 20,21 - 33,09). El resto de los modelos presentan valores similares, comprendidos entre un 20% y un 23% de VPP. El Índice EIPHANY aplicado sobre la muestra completa muestra el menor VPP, con un 15,27% (IC 95% 12,74 - 18,2) aunque este parámetro mejora hasta un 21,1% (IC 95% 16,91 - 26) en caso de se aplique únicamente sobre pacientes con eventos sospechados.

El Índice EIPHANY muestra un mayor VPN frente al resto de modelos, con un 97,84% (IC 95% 94,38 - 98,98) siendo este parámetro ligeramente inferior en caso de que apliquemos el algoritmo únicamente a población con eventos sospechados, con un valor de 90,91% (IC 95% 62,27 - 98,38).

El resto de las escalas tienen un VPN comprendido entre el 80% y el 90%. En la escala PESI-S el VPN no era calculable.

Finalmente, en cuanto a las razones de verosimilitud, hay que destacar que la escala de Ginebra y el Índice EIPHANY (para población global) presentan mayor LR+ con unas cifras de 1,36 y 1,34 respectivamente. El resto de los modelos, así como el Índice EIPHANY para eventos sospechados tenían unos valores comprendidos entre 1 y 1,06.

La LR- presentó las cifras más bajas en el caso del Índice EIPHANY, tanto para población global como para cohorte de individuos sintomáticos, con unos valores de 0,16 y 0,38, respectivamente. La escala PESI fue la que presentó una LR- mayor con una cifra de 0,9. Al igual que ocurrió con el VPN, en el caso del modelo PESI-S la LR- no era calculable.

3.5.4 Comparación del Índice EIPHANY frente a otras escalas para predicción de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP

Tras seleccionar como variable resultado la mortalidad a 30 días del diagnóstico de TEP se elaboraron las tablas de contingencia de 2 x 2 (*anexo 7.3.3*) para el cálculo de S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- del Índice EIPHANY así como del resto de modelos frente a los que se quiere hacer la comparación de parámetros de validez y seguridad (*tabla 14*). Para ello, se evaluó el Índice EIPHANY de forma dicotomizada (bajo riesgo versus riesgo moderado-alto).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 14 - Comparación de la validez de las distintas escalas para la predicción de mortalidad a 30 días del diagnóstico de TEP

	EIPHANY		RIETE*	PESI*	PESI-S*	ESCALA ESPAÑOLA*	ESCALA GINEBRA*
	MUESTRA COMPLETA (n = 900)	EVENTOS SOSPECHADOS (n = 317)					
S	98,08% (IC 95% 92,55 - 99,67)	100 %	98,18% (IC 95% 89 - 99,9)	94,55% (IC 95% 83,94 - 98,58)	100 %	100 %	74,55% (IC 95% 60,74 - 84,92)
E	28,89% (IC 95% 25,85 - 32,13)	4,17% (IC 95% 2,34 - 7,31)	24,62% (IC 95% 19,64 - 30,36)	6,82% (IC 95% 4,21 - 10,75)	0 %	9,47% (IC 95% 6,34 - 13,82)	48,86% (IC 95% 42,7 - 55,05)
VPP	15,27% (IC 95% 12,74 - 18,2)	17,86 % (IC 95% 13,99 - 22,53)	21,34% (IC 95% 16,56 - 27,01)	17,45% (IC 95% 13,41 - 22,35)	17,24% (IC 95% 13,35 - 21,94)	18,71% (IC 95% 14,51 - 23,74)	23,3% (IC 95% 17,41 - 30,38)
VPN	99,14% (IC 95% 96,92 - 99,76)	100 %	98,48% (IC 95% 90,72 - 99,92)	85,71% (IC 95% 62,64 - 96,23)	No calculable	100 %	90,21% (IC 95% 83,83 - 94,35)
LR+	1,38	1,04	1,3	1,01	1	1,1	1,45
LR-	0,07	0	0,07	0,8	No calculable	0	0,52

**Estos modelos se han aplicado únicamente sobre los pacientes de la muestra con eventos sospechados puesto que fueron desarrollados para este perfil de paciente. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. LR+: razón de verosimilitud positiva. LR-: razón de verosimilitud negativa. NOTA: en este análisis el índice Epiphany fue dicotomizado (categoría de bajo riesgo vs riesgo moderado-alto).*

En relación con las cifras de S, destaca que tanto el Índice EIPHANY para eventos sospechados como el modelo PESI-S y la escala española presentan un valor del 100%. El Índice EIPHANY y el modelo RIETE presentan una S similar con unas cifras del 98,08% (IC 95% 92,55 - 99,67) y 98,18% (IC 95% 89 - 99,9), respectivamente. La escala de Ginebra es la que presenta una menor S con un valor del 74,55% (IC 95% 60,74 - 84,92).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cuanto a la E, la escala de Ginebra sobresale con respecto al resto con una cifra del 48,86% (IC 95% 42,7 - 55,05), encontrando a continuación el Índice EIPHANY para población global (28,89%, siendo el IC 95% 25,85 - 32,13) ya que para eventos sospechados el valor es inferior (4,17%, siendo el IC 95% 2,34 - 7,31). El modelo PESI-S es el menos específico de todos (0%).

Al igual que con la E, la escala de Ginebra presenta un mayor VPP con una cifra del 23,3% (IC 95% 17,41 - 30,38) muy próxima a la del modelo RIETE con una cifra del 21,34% (IC 95% 16,56 - 27,01). El Índice EIPHANY para la población completa muestra un menor VPP con un valor del 15,27% (IC 95% 12,74 - 18,2) aunque en el caso de eventos sospechados se equipara al resto de las escalas con un valor de 17,86% (IC 95% 13,99 - 22,53).

El Índice EIPHANY para eventos sospechados y la escala española son los modelos con un VPN del 100%. A continuación, tenemos el valor del Índice EIPHANY para población global, con un VPN del 99,14% (IC 95% 96,92 - 99,76). La escala PESI es la de menor VPN, con un valor del 85,71% (IC 95% 62,64 - 96,23) mientras que este parámetro no ha resultado calculable para el modelo PESI-S.

Finalmente, en relación con las razones de verosimilitud, la escala de Ginebra y el Índice EIPHANY (para población global) muestran una mayor LR+ con un valor de 1,45 y 1,38 respectivamente. En caso de eventos sospechados la LR+ del Índice EIPHANY se reduce hasta 1,04 mientras que el modelo de menor LR+ es el PESI-S con un parámetro de 1.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La LR- es de 0 tanto para el Índice EIPHANY (en eventos sospechados) y la escala española. El valor de la LR- para Índice EIPHANY aplicado sobre población global es de 0,07, la misma que tiene el modelo RIETE. La escala de Ginebra es la de mayor LR- con un valor de 0,52.

3.6 Retrombosis tras diagnóstico de TEP

En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de 4 meses, un 7,9% (n = 71) de los pacientes de la muestra presentaron un episodio de retrombosis (*tabla 15*).

Tabla 15 - Características de los episodios de retrombosis

Parámetro	Sub-parámetro	Población global (n = 900)	Población con retrombosis (n = 71)
Retrombosis	Sí	7,9% (n = 71)	
	No	92,1% (n = 829)	
Tipo de retrombosis	Venosa	6,1% (n = 55)	77,5% (n = 55)
	Arterial	1,4% (n = 13)	18,3% (n = 13)
	Venosa y arterial	0,3% (n = 3)	4,2% (n = 3)
Gravedad	Grado 1	0,9% (n = 8)	11,3% (n = 8)
	Grado 2	2,8% (n = 25)	35,2% (n = 25)
	Grado 3	3% (n = 27)	38% (n = 27)
	Grado 4	1,2% (n = 11)	15,5% (n = 11)
Forma de presentación	Sintomática	2,4% (n = 22)	31% (n = 22)
	Incidental	5,4% (n = 49)	68% (n = 49)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Estos episodios de retrombosis fueron en su mayoría venosos (77,5%, n = 55) (tabla 16) y, dentro de ellos, la embolia de pulmón (41,4%, n = 24) y la trombosis de MMII (34,5%, n = 20) fueron los más comunes.

Tabla 16 - Localización de la retrombosis venosa

Parámetro	Población global (n = 900)	Población con retrombosis venosa (n = 58)
Pulmón	2,7% (n = 24)	41,4% (n = 24)
MMII	2,2% (n = 20)	34,5% (n = 20)
MMSS	0,1% (n = 1)	1,7% (n = 1)
Catéter	0,4% (n = 4)	6,9% (n = 4)
Esplácnica	0,2% (n = 2)	3,4% (n = 2)
Otros	0,8% (n = 7)	12,1% (n = 7)

MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

Dentro de los eventos arteriales (tabla 17), lo más habitual era el ACV (31,3%, n = 5):

Tabla 17 - Localización de la retrombosis arterial

Parámetro	Población global (n = 900)	Población con retrombosis arterial (n = 16)
IAM	0,1% (n = 1)	6,3% (n = 1)
ACV	0,6% (n = 5)	31,3% (n = 5)
MMII	0,1% (n = 1)	6,3% (n = 1)
Otros	1% (n = 9)	56,3% (n = 9)

ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; MMII: miembros inferiores

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cuanto a la presentación, esta fue sintomática en el 69% (n = 49) de los pacientes con retrombosis y, dentro de la puntuación de gravedad (según la escala CTCAE v 5.0), lo más habitual era un grado 3 (38%, n = 27) y, a continuación, un grado 2 (35,2%, n = 25).

La incidencia acumulada de retrombosis a los 6 meses en función del Índice EIPHANY fue de 2,9% (IC 95% 0,6-5,3), 7,3% (IC 95%, 3,6-11) y 6,9% (IC 95%, 5,3-9,4), para riesgo bajo, medio, alto, respectivamente (p = 0,081). Si se dicotomizaba la variable Índice EIPHANY en riesgo bajo-medio y riesgo alto la incidencia resultaba de 2,9% (IC 95% 0,6-5,3) vs 7,0% (IC 95% 4,9-9,1) respectivamente (p = 0,651).

También se analizó la incidencia acumulada de retrombosis a los 6 meses en función de otras covariables: tipo de TEP (sospechado vs incidental), trombosis en otras localizaciones concomitante con TEP (sí/no), lateralidad del TEP (unilateral/bilateral), localización del TEP (central/periférico), presencia de AIFs (sí/no) y datos de fallo de VD (sí/no). Únicamente se encontró relación con la lateralidad del TEP (p = 0,017), siendo la tasa de retrombosis a 6 meses del 4% (IC 95% 2,2-5,9) vs 8,4% (IC 95% 5,4-11,4) tras TEP unilateral vs bilateral, respectivamente.

Finalmente, los datos de la muestra reflejan que la incidencia acumulada de retrombosis (*imagen 9*) a los 6 meses fue del 6% (IC 95%, 4.5-7.9) mientras que a los 12 meses resultó del 8,7% (IC 95% 6.8-11.2).

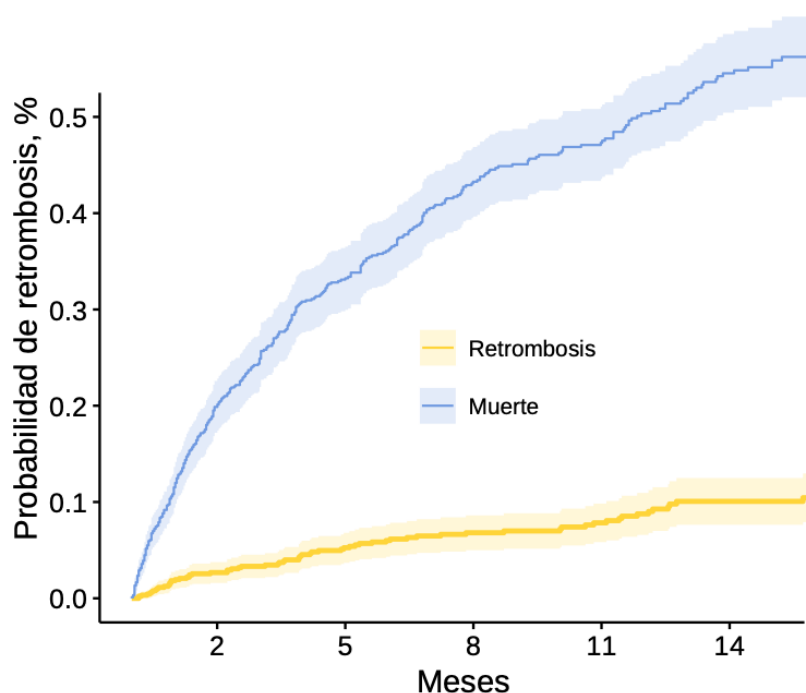


Imagen 9 - Incidencia de retrombosis considerando a la muerte como evento competitivo (estimador de Aalen-Johansen).

3.7 Eventos hemorrágicos tras diagnóstico de TEP

En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de 4 meses, un 11,8% (n = 106) de los pacientes de la muestra presentaron un evento hemorrágico post-TEP (*tabla 18*). La proporción de hemorragias mayores (53,8%, n = 57) fue superior a la de episodios de sangrado menores (46,2%, n = 49). El sangrado fue de origen tumoral en un 54,7% (n = 58) de los casos.

Tabla 18 - Características de los episodios hemorrágicos

Parámetro	Sub-parámetro	Población global (n = 900)	Población con hemorragia (n = 106)
Hemorragia	Sí	11,8% (n = 106)	
	No	88,2% (n = 794)	

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Población global (n = 900)	Población con hemorragia (n = 106)
Tipo de hemorragia	Menor	5,4% (n = 49)	46,2% (n = 49)
	Mayor	6,3% (n = 57)	53,8% (n = 57)
¿Sangrado de origen tumoral?	Sí	6,4% (n = 58)	54,7% (n = 58)
	No	5,3% (n = 48)	45,3% (n = 48)

Dentro de los eventos hemorrágicos mayores (*tabla 19*), lo más habitual (71,9%, n = 41) fue que cursaran con descenso de la Hb de, al menos, 2 g/dl o requirieran transfusión de dos concentrados de hematíes. No obstante, también hubo eventos hemorrágicos fatales (15,8%, n = 9) y sintomáticos en órgano crítico (12,3% n = 7). En realización a la localización de las hemorragias en un órgano crítico: 4 fueron a nivel intracraneal, 1 a nivel intraespinal y los 2 restantes en otras regiones.

Tabla 20 - Características de los eventos hemorrágicos mayores

Tipo de hemorragia mayor	Población global (n = 900)	Población con hemorragia mayor (n = 57)
Fatal	1% (n = 9)	15,8% (n = 9)
Sintomática en órgano crítico	0,8% (n = 7)	12,3% (n = 7)
Descenso de la Hb de 2 g/dl o necesidad de 2 concentrados de hematíes	4,6% (n = 41)	71,9% (n = 41)

Hb: hemoglobina

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cuanto a las hemorragias menores (*tabla 21*), un 65,3% (n = 32) fueron eventos sin trascendencia mientras que un 34,7% (n = 17) se reportaron como hemorragias clínicamente relevantes.

Tabla 21 - Características de los eventos hemorrágicos menores

Tipo de hemorragia menor	Población global (n = 900)	Población con hemorragia menor (n = 49)
Sin relevancia	3,6% (n = 32)	65,3% (n = 32)
Clínicamente relevante	1,9% (n = 17)	34,7% (n = 17)

La incidencia acumulada de hemorragia a los 6 meses en función del Índice EIPHANY fue de: 6,2% (IC 95% 2,9-9,5), 12,3% (IC 95% 7,8-16,8) y 12,9% (IC 95% 9,6-16, 2), para riesgo bajo, medio, alto, respectivamente (p = 0,103).

Sin embargo, si se dicotomizaba la variable Índice EIPHANY en riesgo bajo-medio y riesgo alto, la incidencia resultaba de 6,2% (IC 95% 2,9-9,5) vs 12,7% (IC 95% 10,1-15,4), respectivamente (p = 0,037).

Finalmente, los datos de la muestra reflejan que la incidencia acumulada de sangrado (*imagen 10*), de cualquier grado, a los 6 meses es del 11,1% (IC 95% 9,1-13,4) y a los 12 meses del 12,3% (IC 95% 10,1-14,8).

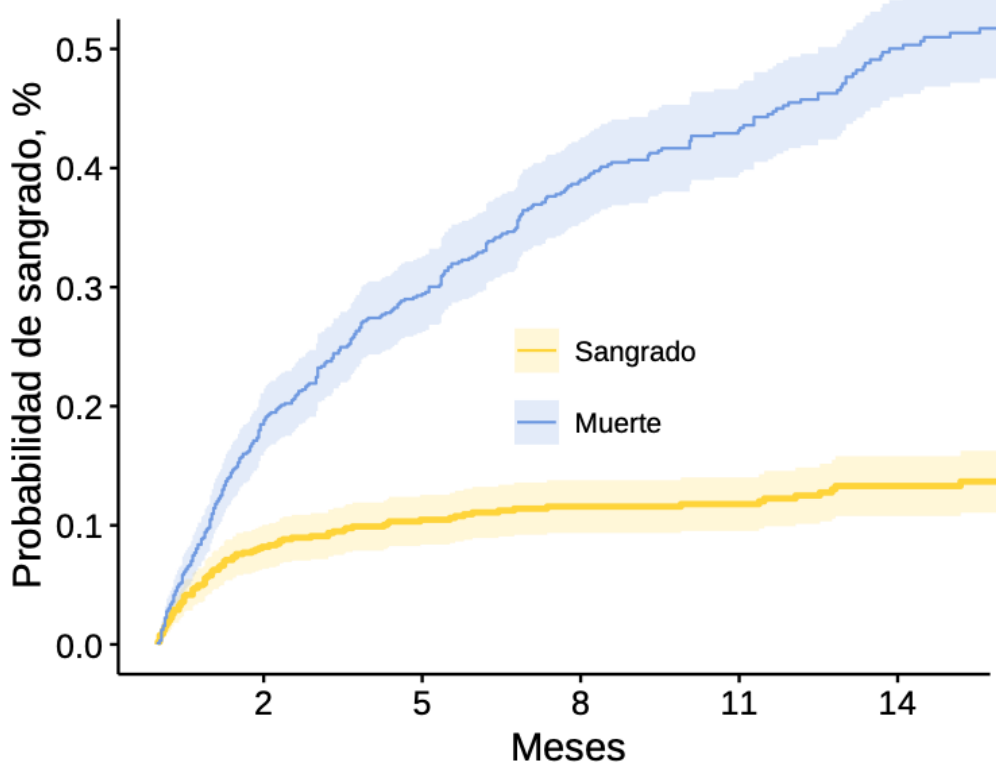


Imagen 10 - Incidencia de hemorragia (mayor o menor) considerando a la muerte como evento competitivo (estimador de Aalen-Johansen).

3.8 Mortalidad tras diagnóstico de TEP

Una vez finalizado el periodo de seguimiento (con una mediana de 4 meses y un rango de 1 a 29), un total de 434 pacientes (48,2%) de la población había fallecido (*tabla 22*). En el estudio de las causas de éxitus, la más frecuente fue la progresión del cáncer tanto a los 30 días post-diagnóstico de TEP (43,3%) como en el periodo global de seguimiento (74,2%).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 22 - Causas de muerte en los pacientes del registro

Causa de la muerte	Pacientes fallecidos en el transcurso del periodo de seguimiento del estudio (n = 434)	Pacientes fallecidos en los 30 primeros días post-diagnóstico de TEP (n = 104)
Complicaciones del TEP	2,3% (n = 10)	8,7% (n = 9)
Progresión del cáncer	74,2% (n = 322)	43,3% (n = 45)
Mixto (complicaciones del TEP + progresión cáncer)	12% (n = 52)	33,7% (n = 35)
Retrombosis	0,9% (n = 4)	0% (n = 0)
Hemorragia	4,4% (n = 19)	6,7% (n = 7)
Infección	4,4% (n = 19)	5,8% (n = 6)
Otras causas de éxitus	1,8% (n = 8)	1,9% (n = 2)

TEP: tromboembolismo pulmonar

En los primeros 30 días post-diagnóstico de TEP se objetivaron más muertes (en comparación con el periodo global de seguimiento) secundarias a complicaciones de éste (8,7% vs 2,3%), efecto combinado de la trombosis y el cáncer (33,7% vs 12%) o por eventos hemorrágicos (6,7% vs 4,4%). No hubo ningún fallecimiento por retrombosis en los 30 primeros días post-diagnóstico de TEP.

El análisis de supervivencia (*imagen 11*) reflejó que, a medida que el riesgo del paciente se incrementa (en función de la estratificación del Índice EIPHANY), la probabilidad de supervivencia se reduce. La mediana en los grupos de bajo, medio y alto riesgo fue de 4 meses (IC 95% 3,7 - 5,6), 14 meses (IC 95% 10 - 22,5) y 16,5 meses (IC 95% 13,7 - no alcanzado). La asociación, según el test log-rank test, fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

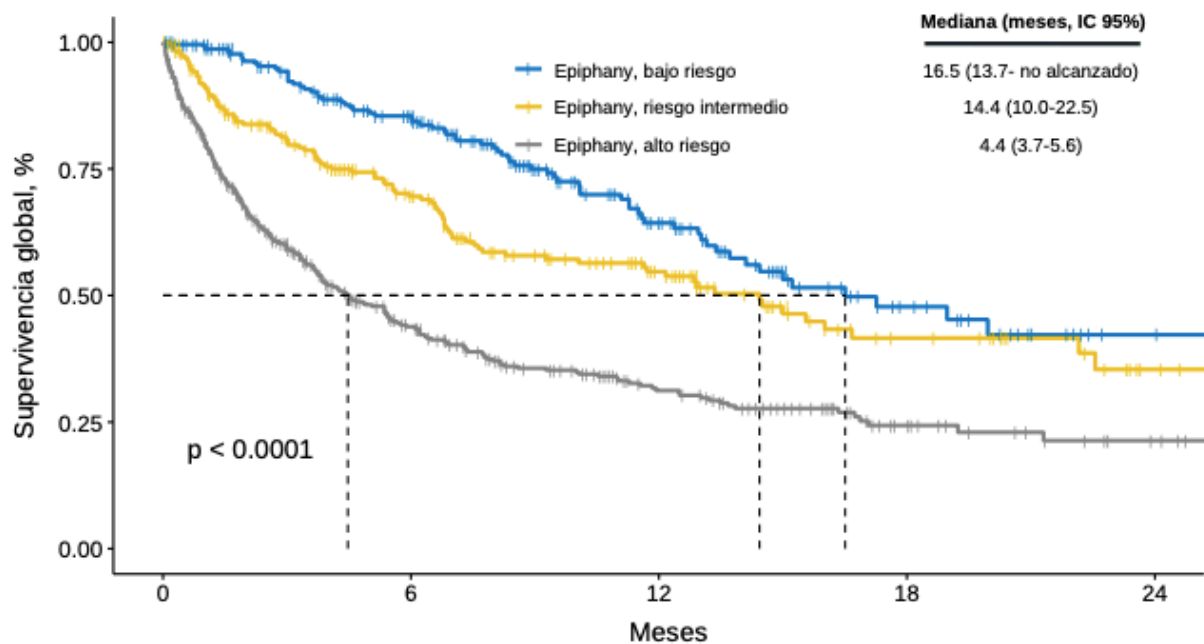


Imagen 11 - Curva de Kaplan-Meier en la que se compara, en meses, la supervivencia (desde el diagnóstico de TEP) en función de su estratificación por el Índice EPIPHANY

3.9 Efecto pronóstico de la presentación clínica del TEP

Dentro de la población de este registro ($n = 900$), un 35,4% ($n = 319$) presentaron un TEP-S mientras que un 64,6% ($n = 581$) fueron diagnosticados de un TEP-I.

Respecto a las características basales de cada subgrupo (tabla 23), los pacientes con TEP-I presentaban mejor situación funcional (ECOG-PS 0 y 1) en comparación con aquellos que presentaban eventos sospechados, donde era más común que la funcionalidad fuera compatible con un ECOG-PS de 2, 3 o 4.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Sin embargo, las diferencias detectadas en cuanto al género de los pacientes y comorbilidades (ECV crónica, EPOC, ERC, hepatopatía crónica y trombofilias) no resultaron estadísticamente significativas.

Se llevó a cabo un análisis para relacionar el tumor primario del paciente, en concreto los tres grupos de patología tumoral más frecuente (pulmón, colorrectal y mama), con la forma de presentación clínica del TEP. Los pacientes con cáncer de pulmón y de mama presentaban con mayor frecuencia eventos sospechados mientras que, en el caso del cáncer colorrectal, lo más común fue la trombosis de naturaleza incidental. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

También se estudió si el tipo de tratamiento oncológico que estaba recibiendo el paciente al diagnóstico de TEP se relacionaba con su forma de presentación. Los resultados obtenidos no alcanzaron significación estadística.

Tabla 23 - Comparación de características basales entre subpoblación con TEP-S vs subpoblación con TEP-I

Parámetro	Subparámetro	TEP sospechado (n = 319)	TEP incidental (n = 581)	Valor p
ECOG-PS	ECOG-PS 0	10,3 % (n = 33)	17,7 % (n = 103)	<0,001
	ECOG-PS 1	41,7 % (n = 133)	53,9 % (n = 313)	
	ECOG-PS 2	31% (n = 99)	22,4% (n = 130)	
	ECOG-PS 3	15,4% (n = 49)	5.7% (n = 33)	
	ECOG-PS 4	1,6% (n = 5)	0,3% (n = 2)	
Género	Hombre	53,3% (n = 170)	59,7% (n = 347)	0,0672
	Mujer	46,7% (n = 149)	40,3% (n = 234)	

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Subparámetro	TEP sospechado	TEP incidental	Valor p
		(n = 319)	(n = 581)	
ECV crónica		8,2% (n = 26)	11% (n = 64)	0,171
EPOC		10% (n = 32)	8,1% (n = 47)	0,471
ERC		2,2% (n = 7)	4,6% (n = 27)	0,065
Hepatopatía crónica		1,3% (n = 4)	1,5% (n = 9)	0,540
Antecedentes de ACV		2,8% (n = 9)	3,3% (n = 19)	0,708
Trombofilia		1,6% (n = 5)	1% (n = 6)	0,596
Tumor primario	Bronco-pulmonar	31,7% (n = 101)	23,4% (n = 136)	<0,001
	Colorrectal	13,47% (n = 43)	21,51% (n = 125)	
	Mama	10% (n = 32)	7,1% (n = 41)	
Tipo de tratamiento	Sin iniciar	18,2% (n = 58)	18,6% (n = 108)	0,678
	Neoadyuvante o con intención radical	14,1% (n = 45)	10,84% (n = 63)	
	Adyuvante	9,4% (n = 30)	8,8% (n = 51)	
	Primera línea o posteriores para enfermedad metastásica	54,23% (n = 173)	58,17% (n = 338)	
	Sintomático	4,1% (n = 13)	3,6% (n = 21)	

ACV: accidente cerebro-vascular; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; TEP: tromboembolismo pulmonar

Un 19,12% (n = 61) de los pacientes con TEP-S pudieron ser reevaluados con el estudio diagnóstico de la trombosis mientras que, en el caso de los TEP-I, este porcentaje ascendió hasta un 72,46% (n = 421).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Si solamente se tienen en cuenta aquellos estudios en los que se pudo llevar a cabo la reevaluación (tabla 24), se puede apreciar que, en ambos casos, la forma más común de reevaluación fue la progresión de la enfermedad oncológica.

No obstante, mientras que en el caso de los TEP-S había más eventos de progresión oncológica (62,29% vs 39,42%), en el grupo de TEP-I era mayor el porcentaje de pacientes en respuesta parcial (21,37% vs 6,5%) así como en respuesta completa (9,26% vs 1,6%). La proporción de casos en enfermedad estable fue similar en ambos grupos (29,5% en TEP-S, frente a 29,92% en TEP-I).

Tabla 24 - Comparación de datos de reevaluación tumoral entre subpoblación con TEP-S vs - TEP-I

	TEP sospechado revaluado (n = 61)	TEP incidental revaluado (n = 421)	Valor p
Respuesta completa	1,6% (n = 1)	9,26% (n = 39)	<0,001
Respuesta parcial	6,5% (n = 4)	21,37% (n = 90)	
Enfermedad estable	29,5% (n = 18)	29,92% (n = 126)	
Progresión	62,29% (n = 38)	39,42% (n = 166)	

TEP: tromboembolismo pulmonar

Otro aspecto analizado fue la presencia de trombosis concomitante al diagnóstico de TEP. En la muestra no hay diferencias significativas ($p = 0,502$), en el grupo de pacientes con eventos sospechados frente a aquellos que tuvieron patología incidental (19,17% vs 16,7%).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cuanto a las características radiológicas del TEP (*tabla 25*):

- La bilateralidad fue más típica de los eventos sospechados, mientras que los eventos incidentales solían afectar solamente a un lado de la vasculatura pulmonar.
- El TEP de afectación exclusivamente central se veía con más frecuencia en los TEP-I mientras que en el TEP-S lo más común, según los datos de la muestra, es la afectación de vasos centrales y periféricos de forma simultánea.
- Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la presencia de datos de disfunción cardíaca (anomalías tabique interventricular y dilatación del VD), siendo estas más comunes en el subgrupo de TEP-S.
- Los pacientes con eventos sospechados presentaban con mayor frecuencia AIFs.

Tabla 25 - Comparación de características radiológicas de TEP sospechado versus TEP incidental

Parámetro	Subparámetro	TEP sospechado (n = 319)	TEP incidental (n = 581)	Valor p
Bilateralidad	Unilateral	42,9% (n = 137)	62,8% (n = 365)	<0,001
	Bilateral	57,1% (n = 182)	37,2% (n = 216)	
Central vs Periférico	Central	15,4% (n = 49)	27,5% (n = 160)	<0,001
	Periférico	38,2% (n = 122)	36,3% (n = 211)	
	Central y periférico	46,4% (n = 148)	36,1% (n = 210)	
Disfunción cardíaca	Presencia de dilatación de VD	16,3% (n = 52)	3,1% (n = 18)	<0,001
	Presencia de anomalías en el tabique IV	11% (n = 35)	2,2% (n = 13)	

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Subparámetro	TEP sospechado (n = 319)	TEP incidental (n = 581)	Valor p
Presencia de AIFs		50,5% (n = 161)	41,7% (n = 242)	0,011

AIF: additional intrathoracic findings; IV: interventricular; TEP: tromboembolismo pulmonar; VD: ventrículo derecho.

En el caso concreto del TEP-I, un 75,21% (n = 437) de los pacientes eran casos verdaderamente asintomáticos, mientras que el resto (24,79%, n = 144) presentaban alguna manifestación clínica siendo las más frecuentes: disnea (62,25%, n = 90), tos (23,61%, n = 34), dolor torácico (19,44%, n = 28), tumefacción de MMII (13,88%, n = 20), cortejo vegetativo (6,25%, n = 9), hemoptisis (3,47%, n = 5), palpitaciones (2,08%, n = 3), síndrome confusional (2,08%, n = 3) y síncope (0,69%, n = 1).

Un 74,5% (n = 433) de los pacientes con TEP-I se encontraban en un ámbito ambulatorio en el momento del diagnóstico siendo, de ellos, un 20,55% pacientes sintomáticos. En cambio, un total de 25,5% (n = 148) de los pacientes con TEP-I se encontraban ingresados en el momento que fueron diagnosticados de la trombosis. De ellos, el 60% (n = 89) no presentaban síntomas/signos que pudieran ser compatibles con la existencia de un TEP.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El motivo de ingreso en la mitad de los casos (50,7%, n = 75) fue el diagnóstico o re-estadiaje del cáncer, siendo el segundo motivo en frecuencia la existencia de patología infecciosa (19,6%, n = 29). El resto de causas de ingreso fueron minoritarias (2,7%, n = 4 cirugía mayor; 2%, n = 3 sangrado, 25%, n = 37 miscelánea).

En cuanto al manejo del TEP, se consideró apropiado dividir el TEP-I en TEP-NSS y TEP-NSA. El diagnóstico de TEP-S conllevaba la hospitalización (de novo o la prolongación de esta en casos ingresados) con mayor frecuencia que el TEP-NSS. En cambio, los pacientes con un TEP-NSA eran predominantemente manejados en un ámbito ambulatorio (*tabla 26*). Las diferencias resultaron estadísticamente significativas.

Tabla 26 - Ámbito de manejo en función de la naturaleza del TEP

Ámbito de manejo	TEP-S (n = 319)	TEP-NSS (n = 144)	TEP-NSA (n = 437)	Valor p
Ambulatorio	12,5% (n = 40)	26,38% (n = 38)	62,7% (n = 274)	<0,001
Hospitaización	87,5% (n = 279)	73,62% (n = 106)	37,3% (n = 163)	

TEP-NSA: tromboembolismo pulmonar no sospechado asintomático; TEP-NSS: tromboembolismo pulmonar no sospechado sintomático; TEP-S: tromboembolismo pulmonar sospechado.

Entre los pacientes manejados en el ámbito de hospitalización y que no fueron éxitos en el transcurso del ingreso (86,31%, n = 473), los mayoría de los pacientes con TEP-S y TEP-NSS recibían el alta tras más de 72 horas de hospitalización. En cambio, dentro del grupo de pacientes con TEP-NSA, era más común un alta precoz, de menos de 24 horas de duración (*tabla 27*). Las diferencias resultaron estadísticamente significativas.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 27 - Tipo de alta en función de la naturaleza del TEP

Tipo de alta	TEP-S (n = 237)	TEP-NSS (n = 90)	TEP-NSA (n = 146)	Valor p
< 24 horas	1,69% (n = 4)	6,69% (n = 6)	15,07% (n = 22)	<0,001
24-72 horas	21,09% (n = 50)	22,2% (n = 20)	29,45% (n = 43)	
> 72 horas	77,22% (n = 183)	71,11% (n = 64)	55,48% (n = 81)	

TEP-NSA: tromboembolismo pulmonar no sospechado asintomático; TEP-NSS: tromboembolismo pulmonar no sospechado sintomático; TEP-S: tromboembolismo pulmonar sospechado.

En cuanto a la aparición de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP, los datos de la serie indican que la tasa de estas fue superior en el grupo de pacientes con TEP-S (20,69% IC 95% 16,61 - 25,47) frente a aquellos que presentaron un TEP-NSS (15,28% IC 95% 10,31 - 22,05). La tasa de complicaciones a 15 días en el grupo de pacientes con TEP-NSA fue inferior (4,35% IC 95% 2,8 - 6,69) a las de los otros dos subgrupos. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas según el test de Chi-Cuadrado para tendencias ($p < 0,001$).

Adicionalmente, se realizó un análisis en el cual, empleando el test de Chi-Cuadrado para tendencias, se trató de establecer si existían diferencias entre las tres formas de TEP (TEP-S, TEP-NSS, TEP-NSA) para cada una de las posibles complicaciones que se medían a 15 días post-diagnóstico de TEP. No se hallaron resultados estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

También se llevó a cabo un análisis en el cual se trató de establecer si existía una relación (a través del test de Chi-Cuadrado para tendencias) entre el tipo de TEP (TEP-S, TEP-NSS y TEP-NSA) y la estratificación según el Índice EIPHANY (riesgo bajo, medio y alto).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El TEP-S fue al que con mayor frecuencia le correspondió el grupo de alto riesgo, mientras que para el grupo de bajo riesgo fue el TEP-NSA (tabla 28). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 28 - Relación entre estratificación según Índice EIPHANY y naturaleza del TEP

	TEP-S (n = 319)	TEP-NSS (n = 144)	TEP-NSA (n = 437)	Valor p
Bajo riesgo	3,45% (n = 11)	10,42% (n = 15)	47,14% (n = 206)	<0,001
Riesgo medio	9,4% (n = 30)	18,05% (n = 26)	23,57% (n = 103)	
Riesgo alto	87,15% (n = 278)	71,53% (n = 103)	29,29% (n = 58)	

TEP-NSA: tromboembolismo pulmonar no sospechado asintomático; TEP-NSS: tromboembolismo pulmonar no sospechado sintomático; TEP-S: tromboembolismo pulmonar sospechado.

El análisis de supervivencia (*imagen 12*) reflejó que los eventos no sospechados en paciente asintomático se asociaban a mejor pronóstico con respecto a los no sospechados en paciente sintomático y a los sospechados, siendo los resultados estadísticamente significativos (log-rank $p < 0,001$).

La mediana de supervivencia para los pacientes con TEP-S fue de 5,6 meses (IC 95% 4,5 - 7,7), ligeramente inferior que para los pacientes con TEP-NSS cuya mediana resultó de 6,6 meses (IC 95% 4,5 - 11,2). En cambio, en los pacientes con TEP-NSA, la mediana fue de 13,8 meses (IC 95% 11,7 - 16,5).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

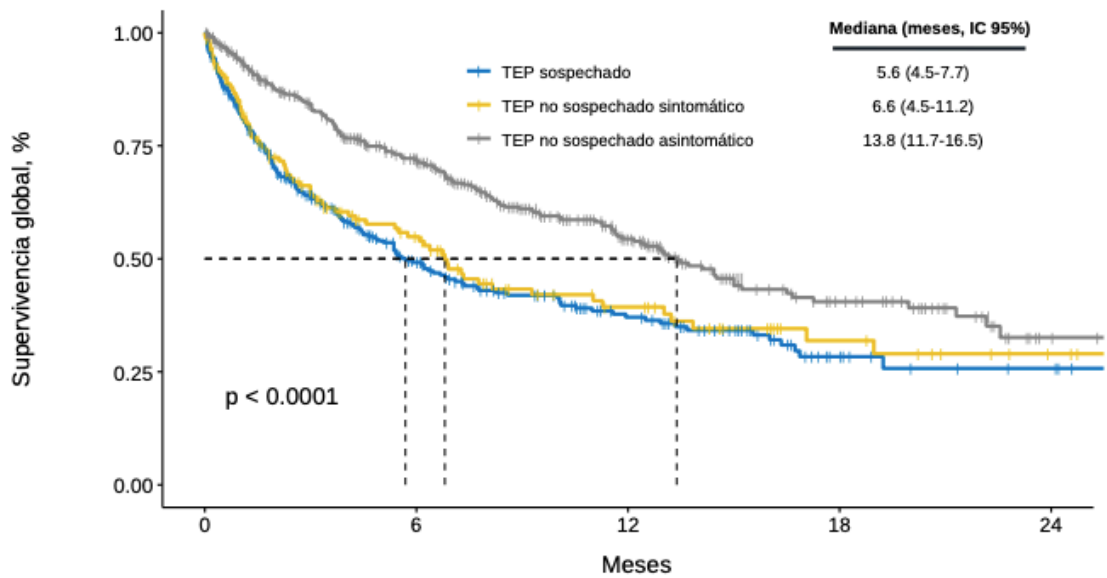


Imagen 12 - Curva de Kaplan-Meier para TEP-S vs TEP-NSS vs TEP-NSA

La probabilidad de supervivencia a 6 meses para pacientes con eventos sospechados fue del 54,86% (IC 95% 49,37 - 60,23), mientras que para pacientes con TEP-NSS resultó de 58,33% (IC 95% 50,16 - 66,06) y en el caso de TEP-NSA esta probabilidad ascendió hasta 74,83% (IC 95% 70,56 - 78,67).

Finalmente, se llevó a cabo un análisis en el que se comparaba la proporción de pacientes que fallecieron en cada subgrupo en función de cuál fue la causa de la muerte (*tabla 29*). El test Chi-Cuadrado para tendencias encontró diferencias estadísticamente significativas en los siguientes escenarios:

- Cuando la causa de la muerte era exclusivamente la progresión de la enfermedad lo cual se presenta con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con TEP-NSA (82,2%).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Cuando la causa de la muerte era mixta, secundaria a las complicaciones del TEP y al propio cáncer, lo cual se presenta con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con TEP-NSS (17,9%).
- Cuando la causa de la muerte era la hemorragia, en cuyo caso el grupo que más decesos de este tipo reportaba resultó ser el de TEP-S (6,8%).

Tabla 29 - Causas de muerte en pacientes con TEP-S vs TEP-NSS vs TEP-NSA

Causa de la muerte	TEP-S (n = 176)	TEP-NSS (n = 78)	TEP-NSA (n = 180)	Valor p
Complicaciones del TEP	3,4% (n = 6)	2,6% (n = 2)	1,1% (n = 2)	0,205
Progresión del cáncer	65,9% (n = 116)	74,4% (n = 58)	82,2% (n = 148)	0,002
Mixto (complicaciones del TEP + progresión cáncer)	14,2% (n = 25)	17,9% (n = 14)	7,2% (n = 13)	0,026
Retrombosis	1,7% (n = 3)	0% (n = 0)	0,6% (n = 1)	0,338
Hemorragia	6,8% (n = 12)	0% (n = 0)	3,9% (n = 7)	0,046
Infección	6,3% (n = 11)	2,6% (n = 2)	3,3% (n = 6)	0,279
Otras causas de éxitus	1,7% (n = 3)	2,6% (n = 2)	1,8% (n = 8)	0,872

TEP: tromboembolismo pulmonar; TEP-NSA: tromboembolismo pulmonar no sospechado asintomático; TEP-NSS: tromboembolismo pulmonar no sospechado sintomático; TEP-S: tromboembolismo pulmonar sospechado.

3.10 Manejo ambulatorio de los pacientes con TEP en base a la estratificación por el Índice EIPHANY

Como se ha descrito en apartados previos, un 39% (n=351) de la muestra fue manejada de forma ambulatoria. Se trataba de una población (tabla 30) cuya mediana de edad era de 66 años, siendo la mayoría hombres (59,3%, n = 208). En cuanto a la patología tumoral más prevalente en este subgrupo, se presentaban en igual proporción los casos de cáncer bronco-pulmonar y colorrectal (24,5%, n = 86 para cada subgrupo), siendo la neoplasia de mama la siguiente (8,5% n = 30).

La mayoría de los pacientes tenían una neoplasia estadio IV (77,5%, n = 272). Un 39,9% (n = 140) estaban recibiendo tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica, mientras que un 12,3% (n = 43) no había podido iniciar terapia médica y solamente un 4,3% (n = 15) se encontraba en manejo exclusivamente paliativo. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tratados de forma ambulatoria presentaban una buena situación funcional (ECOG-PS 0: 21,1% n = 74; ECOG-PS 1: 55,8% n = 196).

Tabla 30 - Características basales de los pacientes con TEP manejados de forma ambulatoria

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Sexo	Hombre	59,3 % (n = 208)
	Mujer	40,7 % (n = 143)
Edad		66 años (mediana) 25 - 94 años (rango)
Tumor primario	Bronco-pulmonar	24,5% (n = 86)
	Colorrectal	24,5% (n = 86)
	Mama	8,5% (n = 30)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Estadio tumoral al diagnóstico de TEP	Estadio I	2,3% (n = 8)
	Estadio II	3,7% (n = 13)
	Estadio III	16,5% (n = 58)
	Estadio IV	77,5% (n = 272)
Intencionalidad del tratamiento al diagnóstico de TEP	Sin iniciar tratamiento médico	12,3% (n = 43)
	Adyuvante	10,8% (n = 38)
	Neoadyuvante ó con intención radical	11,1% (n = 39)
	Primera línea enfermedad metastásica	39,9% (n = 140)
	Segunda línea enfermedad metastásica	13,7% (n = 48)
	Tercera o posterior línea de enfermedad metastásica	8% (n = 28)
	Sintomático	4,3% (n = 15)
Situación funcional al diagnóstico de TEP	ECOG-PS 0	21,1% (n = 74)
	ECOG-PS 1	55,8% (n = 196)
	ECOG-PS 2	18,5% (n = 65)
	ECOG-PS 3	4,3% (n = 15)
	ECOG-PS 4	0,3% (n = 1)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; TEP tromboembolismo pulmonar

Respecto a los datos clínicos más relevantes de este subgrupo de pacientes (*tabla 31*), solamente un 11,1% (n=39) de esta población presentaba un TEP-S mientras que el resto de los pacientes tenía un TEP-I (88,9%; n = 312). El diagnóstico, en la mayoría de los casos, fue llevado a cabo mediante una TC para evaluación RECIST (77,2%, n = 271).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La mayoría de los enfermos oncológicos asintomáticos con TEP se manejaron de forma ambulatoria (78,9%, n = 277). En aquellos casos en los que se describieron síntomas, los tres más frecuentes fueron disnea súbita/progresiva (13,4%, n = 47), edematización en MMII (6,3%, n = 22) y dolor pleurítico (5,1%, n = 18). En relación con las constantes vitales, los pacientes de esta subpoblación presentaban unos valores mediana de: 127 mmHg de TAS (RI 120 - 140), una StO₂ (aire ambiente) del 97% (RI 95 - 98), una FR de 18 rpm (RI 14 - 20), una FC de 80 lpm (RI 70 - 90) y una T^a de 36°C (RI 36 - 36,6).

La mayoría de los pacientes no presentaban, de forma concomitante al TEP, diagnóstico de trombosis (84,6%, n = 297) ni tampoco de hemorragia (98,3%, n = 345). De aquellos con trombosis concomitante, la forma más común fue a nivel de MMII (84,3%). En cuanto a los eventos hemorrágicos, solamente 1 paciente presentó un sangrado mayor.

Tabla 31 - Características clínicas del episodio de TEP en pacientes manejados de forma ambulatoria

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Tipo de TEP	TEP sospechado	11,1% (n = 39)
	TEP incidental	88,9% (n = 312)
Técnica de diagnóstico de TEP	Angio-TC	11,1% (n = 39)
	Gammagrafía de ventilación/perfusión	0,9% (n = 3)
	TC para evaluación RECIST	77,2% (n = 271)
	TC tórax por otros motivos clínicos	10,8% (n = 37)
Presentación clínica del TEP*	Asintomático	78,9% (n = 277)
	Disnea súbita o progresiva	13,4% (n = 47)
	Edematización MMII	6,3% (n=22)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
	Dolor pleurítico	5,1% (n = 18)
Constantes vitales al diagnóstico de TEP	TAS	127 mmHg (mediana) 120 - 140 mmHg (RI) Dato disponible en el 100% de la cohorte (n = 351)
	StO2 (aire ambiente)	97% (mediana) 95-98% (RI) Dato disponible en el 100% de la cohorte (n = 351)
	FC	80 lpm (mediana) 70-90 lpm (RI) Dato disponible en el 100% de la cohorte (n = 351)
	FR	18 rpm (mediana) 14-20 rpm (RI) Dato disponible en el 52,7% de la cohorte (n = 185)
	T^a	36°C (mediana) 36-36,6°C (RI) Dato disponible en el 55,6% de la cohorte (n = 195)
Hemorragia concomitante al diagnóstico de TEP	No	98,3% (n = 345)
	Hemorragia menor	1,4% (n = 5)
	Hemorragia mayor	0,3% (n = 1)
Trombosis concomitante al diagnóstico de TEP	No	84,6% (n = 297)
	TVP en MMII	12,3% (n = 43)
	TVP en MMSS	0,9% (n = 3)
	Trombosis esplácnica	1,1% (n = 4)
	Trombosis asociada a cateter	0,3% (n = 1)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
	Trombosis arterial en extremidades	0,6% (n = 2)
	ACV	0% (n = 0)

**Variable de respuesta múltiple en caso de que el TEP sea de naturaleza sintomática ACV: accidente cerebrovascular; Angio-TC: angiografía por tomografía computerizada; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; RI: rango intercuartílico; StO2: saturación de oxígeno; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; Tª: temperatura; TAS: tensión arterial sistólica; TC: tomografía computerizada TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda*

En cuanto a las características radiológicas del TEP (*tabla 32*) lo más común es que este fuera unilateral (64,4%, n = 226) y con afectación de vasos periféricos (40,5%, n = 142) siendo las arterias segmentarias las más frecuentemente implicadas (65,8%, n = 231). La mayor parte de los pacientes no presentaban datos de disfunción cardíaca derecha, dilatación del VD (objetivado solo en un 0,9%, n = 3) ni tampoco anomalías en el tabique interventricular (objetivado solo en un 0,3%, n = 1). Un 67,5% (n = 237) de los sujetos de la muestra no mostraron AIFs en la TC empleada para el diagnóstico de TEP.

Un 24,5% (n = 86) de los pacientes de la población no fueron evaluables según criterios RECIST 1.1 en el momento del diagnóstico de TEP. En aquellos en los que fue posible la evaluación se objetivó que la respuesta más común era la progresión (25,9%, n = 91) mientras que la menos frecuente era la respuesta completa/ausencia de enfermedad (8,3%, n = 29).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 32 - Datos radiológicos de TEP en pacientes manejados de forma ambulatoria

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Patrón radiológico del TEP	Unilateral	64,4% (n = 226)
	Bilateral	35,6% (n = 125)
	Central	27,1% (n = 95)
	Periférico	40,5% (n = 142)
	Central y periférico	32,5% (n = 114)
Afectación vascular del TEP*	Silla de montar	2,3% (n = 8)
	Arterias pulmonares principales	21,4% (n = 75)
	Arterias pulmonares lobares	52,4% (n = 184)
	Arterias pulmonares segmentarias	65,8% (n = 231)
	Arterias pulmonares subsegmentarias	17,7% (n = 62)
Dilatación del VD	No	92,9% (n = 326)
	Sí	0,9% (n = 3)
	Desconocido	6,3% (n = 22)
Anomalías del tabique interventricular	No	91,7% (n = 322)
	Sí	0,3% (n = 1)
	Desconocido	8% (n = 28)
AIFs	No	67,5% (n = 237)
	Sí	32,5% (n = 114)
Revaluación RECIST al diagnóstico de TEP	No evaluable	24,5% (n = 86)
	Progresión	25,9% (n = 91)
	Enfermedad estable	23,4% (n = 82)
	Respuesta parcial	17,9% (n = 63)
	Respuesta completa / No evidencia de enfermedad	8,3% (n = 29)

*Variable de respuesta múltiple; AIFs: additional intrathoracic findings; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TEP: tromboembolismo pulmonar; VD: ventrículo derecho.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Analíticamente (*tabla 33*) estos pacientes presentaron los siguientes parámetros (valores expresados con el parámetro estadístico mediana): 11,1 g/dl de hemoglobina (RI 10,6 - 13,1), 4140 neutrófilos/mm³ (RI 2700 - 5795), 1500 linfocitos/mm³ (RI 1000 - 2002), 225000 plaquetas/mm³ (RI 168000 - 288000), DD 3296 ng/ml (RI 1206 - 5926), albúmina de 3,9 g/dl (RI 3,5 - 4,2), troponina I de 9 ug/l (RI 0,05 -17,25).

La gasometría arterial reflejaba presiones de oxígeno y dióxido de carbono de 80 (RI 72 - 97) y 37 (RI 35 - 44) mmHg, respectivamente. Solamente, un 2% (n = 7) de los pacientes presentaban datos compatibles con insuficiencia renal aguda.

Tabla 33 - Características analíticas del episodio de TEP en pacientes manejados de forma ambulatoria

Parámetro	Resultado
Hb al diagnóstico de TEP	11,8 g/dl (mediana) 10,6 - 13,1 g/dl (RI) Dato disponible en el 98,3% de la cohorte (n = 345)
Recuento absoluto de neutrófilos al diagnóstico de TEP	4140 células/mm ³ (mediana) 2700 - 5795 células/mm ³ (RI) Dato disponible en el 96% de la cohorte (n = 337)
Recuento absoluto de linfocitos al diagnóstico de TEP	1500 células/mm ³ (mediana) 1000 - 2002 células/mm ³ (RI) Dato disponible en el 96% de la cohorte (n = 337)
Recuento de plaquetas al diagnóstico de TEP	225000 células/mm ³ (mediana) 168000 - 288000 células/mm ³ (RI) Dato disponible en el 100% de la cohorte (n = 351)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Resultado
DD	3269 ng/ml (mediana) 1206 - 5926 ng/ml (RI) Dato disponible en el 25,9% de la cohorte (n = 81)
Troponina I	9 ug/L (mediana) 0,05 -17,25 ug/L (RI) Dato disponible en el 15,4% de la cohorte (n = 54)
Albúmina	3,9 g/dl (mediana) 3,5 - 4,2 g/dl (RI) Dato disponible en el 42,5% de la cohorte (n = 149)
PaO2	80 mmHg (mediana) 72 - 97 mmHg (RI) Dato disponible en el 4,8% de la cohorte (n = 17)
PaCO2	37 mmHg (mediana) 35 - 44 mmHg (RI) Dato disponible en el 4,8% de la cohorte (n = 17)
Insuficiencia renal aguda al diagnóstico de TEP	2% (n = 7)

DD: dímero D; Hb: hemoglobina; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; PaO2: presión arterial de oxígeno; TEP: tromboembolismo pulmonar

En relación a los datos de inestabilidad clínica/hemodinámica coincidiendo con el diagnóstico de TEP (*tabla 33*), solamente un 34,2% (n = 120) de los pacientes presentaban criterios que les hiciera ser clasificados como de alto riesgo. Los criterios de HESTIA que con mayor frecuencia descritos al diagnóstico de TEP en este subgrupo son: riesgo de sangrado elevado (15,7%, n = 55), disnea súbita o progresiva (13,4%, n = 47) y FC superior a 110 lpm (5,7%, n = 20).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 33 - Datos de inestabilidad al diagnóstico de TEP en pacientes manejados de forma ambulatoria

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Criterios de HESTIA	Paciente de bajo riesgo (no criterios de riesgo)	65,8% (n = 231)
	Paciente de alto riesgo (≥ 1 criterio de riesgo)	34,2% (n = 120)
Riesgo de sangrado elevado al diagnóstico de TEP	Sí	15,7% (n = 55)
	No	84,3% (n = 296)
Disnea súbita o progresiva al diagnóstico de TEP	Sí	13,4% (n = 47)
	No	86,6% (n = 300)
FC, al diagnóstico de TEP, superior a 110 lpm	Sí	5,7% (n = 20)
	No	94,3% (n = 331)
TAS, al diagnóstico de TEP, inferior a 100 mmHg	Sí	4,6% (n = 16)
	No	95,4% (n = 335)
FR, al diagnóstico de TEP, igual o superior a 30 lpm	Sí	1,1% (n = 4)
	No	98,9% (n = 347)
StO₂ (aire ambiente), al diagnóstico de TEP, inferior al 90%	Sí	0,9% (n = 3)
	No	99,1% (n = 348)
Recuento plaquetario inferior a 50000 células/mm³	Sí	0,6% (n = 2)
	No	99,4% (n = 349)
Sangrado clínicamente relevante concomitante al diagnóstico de TEP	Sí	0,3% (n = 1)
	No	99,7% (n = 350)

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; StO₂: saturación de oxígeno; TAS: tensión arterial sistólica;

TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Respecto al manejo (tabla 34), el 94,6% (n = 332) de los pacientes se trataron en fase aguda con HBPM a dosis plenas. En la fase crónica del TEP, un 90,3% (n = 317) de los pacientes no vieron modificado su tratamiento anticoagulante. Al diagnóstico de TEP, se colocó un FVCI en un 1,4% (n = 5) de los pacientes.

Tabla 34 - Tratamiento del TEP en pacientes manejados de forma ambulatoria

Parámetro	Sub-parámetro	Resultado
Tratamiento del TEP en fase aguda	HBPM a dosis plenas	94,6% (n = 332)
	HBPM a dosis matizadas	1,7% (n = 6)
	HBPM a dosis profilácticas	0,9% (n = 3)
	ACOD	0,9% (n = 3)
	No tratamiento anticoagulante	2% (n = 7)
Colocación de FVCI al diagnóstico de TEP	Sí	1,4% (n = 5)
	No	98,6% (n = 346)
Tratamiento del TEP en fase crónica	Sin cambios respecto a fase aguda	90,3% (n = 317)
	HBPM a dosis plenas	4,3% (n = 15)
	HBPM a dosis matizadas	1,7% (n = 6)
	HBPM a dosis profilácticas	0,9% (n = 3)
	ACOD	0,6% (n = 2)
	AVK	1,7% (n = 6)
	Sintomático	0% (n = 0)
	Otros	0,6% (n = 2)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; FVCI: filtro de vena cava inferior; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Un 2,6% (n = 9) de los pacientes manejados de forma ambulatoria desarrollaron complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de TEP hasta la aparición de complicaciones fue de 10 días. Respecto a la estratificación de pacientes:

- Un 46,4% (n = 163) de los pacientes manejados de forma ambulatoria fueron estratificadas como de bajo riesgo según el Índice EIPHANY. De ellos, 4 pacientes desarrollaron complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP, lo que corresponde a una tasa de complicaciones del 2,45% (IC 95%: 0,96 - 6,13). Dos de estas complicaciones fueron episodios de insuficiencia respiratoria, también hubo un caso de hemorragia mayor y la última complicación se incluyó dentro de la categoría “otros”.
- Un 31,3% (n = 110) de los pacientes manejados de forma ambulatoria fueron asignados a la categoría de riesgo intermedio tras la aplicación del Índice EIPHANY. En este subgrupo, solamente un paciente presentó complicaciones en el intervalo de 15 días posteriores al diagnóstico de embolia pulmonar, conllevando que la tasa de complicaciones sea del 0,9% (IC 95%: 0,16 - 4,97%). El paciente en cuestión presentó un episodio de insuficiencia respiratoria.
- Un 22,2% (n = 78) fueron categorizados en alto riesgo según la estratificación realizada con el Índice EIPHANY. En esta cohorte, 4 pacientes desarrollaron complicaciones, siendo la tasa de estas a 15 días del diagnóstico de TEP de 5,13% (IC 95%: 2,01 - 12,46). Dos de estas complicaciones fueron eventos hemorrágicos mayores, una de estas complicaciones fue un episodio de insuficiencia respiratoria y la última se trató de un caso de sepsis.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Las complicaciones en orden de frecuencia, desarrolladas por los pacientes que tuvieron un TEP de manejo inicial ambulatorio, fueron (*tabla 35*): insuficiencia respiratoria (presente en un 44,4% de los pacientes con complicaciones, n = 4), sangrado mayor (presente en un 33,3% de los pacientes con complicaciones, n = 3), sepsis (presente en un 11,1% de los pacientes con complicaciones, n = 1) y otras (presente en un 11,1% de los pacientes con complicaciones, n = 1). No se objetivaron episodios de hipotensión (TAS inferior a 90 mmHg), fallo del VD, insuficiencia renal, ingreso en UCI, VMNI, IOT, RCP o necesidad de fibrinólisis.

Tabla 35 - Complicaciones desarrolladas a 15 del diagnóstico de TEP en pacientes con manejo ambulatorio

Complicación	Subgrupo con complicaciones (n = 9)	Pacientes con TEP manejados de forma ambulatoria (n = 351)
Insuficiencia respiratoria	44,4% (n = 4)	1,1% (n = 4)
Sangrado mayor	33,3% (n = 3)	0,9% (n = 3)
Sepsis	11,1% (n = 1)	0,3% (n = 1)
Otras complicaciones	11,1% (n = 1)	0,3% (n = 1)
Hipotensión (TAS < 90 mmHg)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Ingreso en UCI	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Fallo del VD	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Insuficiencia renal	0% (n = 0)	0% (n = 0)
VMNI	0% (n = 0)	0% (n = 0)
IOT	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Fibrinólisis	0% (n = 0)	0% (n = 0)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Complicación	Subgrupo con complicaciones (n = 9)	Pacientes con TEP manejados de forma ambulatoria (n = 351)
RCP	0% (n = 0)	0% (n = 0)

IOT: incubación orotraqueal; RCP: reanimación cardiopulmonar; TAS: tensión arterial sistólica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: ventrículo derecho; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Al analizar la base de datos, tras una mediana de 4 meses de seguimiento (y un rango de 1 a 29 meses), un 36,8% (n = 129) de los pacientes manejados de forma ambulatoria habían fallecido (*tabla 36*). Dentro de este subgrupo, la mayoría de los decesos fueron atribuibles a progresión de la enfermedad de base (87,6%, n = 113), siendo la segunda causa de fallecimiento la hemorragia (3,9%, n = 5).

Aunque no se produjo ningún fallecimiento que fuera exclusivamente atribuible a complicaciones del TEP, sí que hubo un pequeño porcentaje de pacientes (3,1%, n = 4) cuya causa de muerte fue mixta: progresión de la enfermedad oncológica y complicaciones atribuibles a la embolia pulmonar.

Tabla 36 - Causas de muerte en los pacientes manejados de forma ambulatoria

Causa de la muerte	Población fallecida manejada de forma ambulatoria (n = 129)	Población global manejada de forma ambulatoria (n=351)
Complicaciones del TEP	0% (n = 0)	0% (n = 0)
Progresión del cáncer	87,6% (n = 113)	32,2% (n = 113)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Causa de la muerte	Población fallecida manejada de forma ambulatoria (n = 129)	Población global manejada de forma ambulatoria (n=351)
Mixto (complicaciones del TEP + progresión cáncer)	3,1% (n = 4)	1,1% (n = 4)
Retrombosis	1,6% (n = 2)	0,6% (n = 2)
Hemorragia	3,9% (n = 5)	1,4% (n = 5)
Infección	2,3% (n = 3)	0,9% (n = 3)
Otras causas de éxitus	1,6% (n = 2)	0,6% (n = 2)

TEP: tromboembolismo pulmonar

4. DISCUSIÓN

El TEP es la variante potencialmente letal de la enfermedad tromboembólica, capaz de conducir al colapso hemodinámico o insuficiencia respiratoria en pocos minutos, si los coágulos ocluyen una parte substancial de la vasculatura pulmonar. Sin embargo, la presentación clínica es muy variada, y la mitad de los individuos tienen eventos paucisintomáticos, asociados a un relativo buen pronóstico, en caso de ser anticoagulados a tiempo. Por este motivo, es básico disponer de herramientas de estratificación validadas que contribuyan a la toma de decisiones.

La presente tesis doctoral tiene como objetivo validar el Índice EIPHANY, un árbol de decisión que predice el riesgo de complicaciones graves a 15 días en pacientes oncológicos con TEP incidental o sintomático. Esta validación proporciona una evidencia científica sólida que permite avanzar en el manejo del TEP asociado al cáncer, a través de su implementación en algoritmos de manejo prácticos basados en la evidencia, que podrían ser usados por cada profesional sanitario que tuviera que asistir a un paciente oncológico que presentara un TEP. La consecución de este objetivo ha implicado diseñar un proyecto de investigación que reúne dos características relevantes:

- Se trata de un estudio prospectivo: esto ha permitido obtener una evidencia científica de calidad, evitando los sesgos por la pérdida de datos clínicos directos, que son considerados como imprescindibles para lograr el objetivo de este proyecto y obtener información en tiempo real sobre el seguimiento de los pacientes que constituyen la muestra.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Se trata de un estudio multicéntrico: esto fortalece la validez externa de los resultados y permite obtener una muestra amplia y rica que recoge distintas vertientes de la problemática de esta patología, incluyendo factores de riesgo infrecuentes, etc... La participación de un total de veinte centros de todo el territorio nacional ha permitido alcanzar un tamaño muestral elevado, de 900 pacientes, lo cual refuerza la información obtenida de los análisis llevados a cabo y que se van a discutir a lo largo de las próximas páginas. No obstante, no bastaba únicamente con tener una muestra elevada sino que además ésta debía de aproximarse en la medida de lo posible a la población que es atendida diariamente en los servicios de Oncología Médica.

Aunque la validación del Índice EIPHANY es la principal razón de ser de este estudio, no basta solamente con ello. Se consideró que el siguiente paso necesario era enfrentar los datos que se han obtenido tanto con las escalas y modelos publicados en años previos, así como con las validaciones del propio Índice EIPHANY que han reportado otros autores de manera reciente (298, 299).

Además, los datos del presente estudio han permitido explorar las relaciones entre el Índice EIPHANY y variables de alto interés para el clínico tales como son la retrombosis, la hemorragia o la propia muerte.

Adicionalmente, se ha intentado conectar la información que aporta el Índice EIPHANY con las dos formas de presentación del TEP (sospechado vs incidental) y su papel dentro del manejo ambulatorio de los pacientes con esta patología.

En definitiva, se ha intentado mejorar el criterio de estratificación estándar de este tipo complicación trombótica de manera que pudiera influir en la clínica, a pesar de algunas limitaciones que se discutirán posteriormente. Además, algunos de los datos obtenidos permitirán así poder crear y diseñar nuevas líneas de investigación dentro del campo de la TEP en el paciente oncológico.

A lo largo de las siguientes páginas de discusión se abordarán todos los datos presentados en las páginas previas, empezando por las características basales de la muestra, incluyendo aspectos como parámetros de validez, seguridad, capacidad discriminativa o calibración del modelo y se culminará en subapartados en los que se abordará tanto la aplicabilidad del modelo como las limitaciones que se han encontrado en este camino.

4.1 Análisis de las características basales de la muestra

Para entender el significado del presente trabajo, es preciso comparar la muestra de este estudio prospectivo con los datos basales procedentes de otros estudios y registros anteriores. El análisis comparado pretende mostrar hasta qué punto nuestra muestra es representativa y cómo influye la heterogeneidad en el funcionamiento del modelo.

Así, dentro del ámbito de la investigación de la trombosis asociada a cáncer, destaca el registro prospectivo TESEO-SEOM (300), en el cual participan más de 41 centros españoles y que, recientemente, ha iniciado su puesta en marcha en hospitales de otros países como Portugal. Con los datos obtenidos de este estudio se publicó un análisis cuya finalidad era proporcionar una descripción epidemiológica de la trombosis asociada a cáncer en España (301).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Este estudio ha revelado que la ETEV sigue siendo un problema de salud relevante en el paciente oncológico a pesar de que el arsenal terapéutico disponible hoy en día se extiende más allá de la QT.

Dado que la población diana en la que se ha tratado de llevar a cabo la validación del Índice EIPHANY es compatible con los criterios de elegibilidad del registro TESEO (301), se ha considerado interesante tomar a este último como punto de referencia para discutir las características basales de la muestra de esta tesis ya que, además de tratarse de pacientes del mismo país, el estudio es de naturaleza prospectiva (al igual que la presente tesis doctoral).

También se ha considerado de interés comparar las características basales de los pacientes de este trabajo con los datos procedentes de la publicación original del Índice EIPHANY (282) así como con las correspondientes a la validaciones publicadas hasta la fecha, llevadas a cabo por Weeda et al y Ahn et al (298, 299). Respecto a estos dos últimos trabajos, hay que tener presente que el estudio de Weeda et al (299) no es equiparable al de Ahn et al (298), ya que el primero busca evaluar los criterios HESTIA modificados (un componente del Índice EIPHANY) para predecir mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP, mientras que el segundo tiene como objetivo validar directamente el Índice EIPHANY completo.

Además, hay que tener en cuenta que ambos estudios son retrospectivos (a diferencia de la presente tesis doctoral) y presentan un menor tamaño muestral: Ahn et al (298) 258 pacientes y Weeda et al (299) 124 pacientes, frente a los 900 pacientes que se reportan en esta tesis.

También hay que tener en cuenta que mientras que el presente trabajo se elabora a partir de los datos de 20 centros, y que la derivación de EIPHANY se realizó (282) con la información obtenida de 14 centros, en el caso de Ahn et al (298) y de Weeda et al (299) las validaciones son de 2 y 1 centro, respectivamente.

4.1.1 Características demográficas

El informe publicado por la SEOM a principios del año 2021 sobre las cifras del cáncer en España (302) describe una mayor incidencia en hombres que en mujeres. Este dato puede justificar que la prevalencia de varones en la muestra de la tesis sea superior a la de mujeres, con un 57,4%.

En TESEO (301) al igual que en la presente serie, hay una mayor proporción de varones, aunque las cifras están más equilibradas entre ambos sexos (50,8% hombres; 49,2% mujeres). De igual manera, la validación llevada a cabo por Ahn et al (298) describe una mayor proporción de hombres (52,3%). Sin embargo, en el caso del estudio de Weeda et al (299), se describe la misma cantidad de varones que de mujeres. A pesar de que en la publicación original de EIPHANY (282) los porcentajes son opuestos (54,2% de mujeres; 45,8% de hombres), no se considera que este dato tenga impacto en los objetivos marcados dentro de la presente tesis doctoral.

El documento SEOM (302) también indica que la probabilidad de cáncer empieza a aumentar de forma significativa a partir de los 45-50 años. La mayor probabilidad a partir de dicha edad está en sintonía con la mediana de edad de la muestra, que es de 66 años.

El estudio epidemiológico del registro TESEO (301) reporta una mediana similar, de 65 años mientras que la publicación inicial del árbol de decisión EIPHANY aporta este parámetro en formato media, siendo el valor de 64 años.

De igual forma, las validaciones de Ahn et al (298) y Weeda et al (299) muestran unos datos similares, siendo la mediana de edad en el primero de 62 años mientras que en el segundo este parámetro alcanza el valor de 66 años.

4.1.2 Situación Funcional

Las diferencias existentes entre la situación funcional de los pacientes de la muestra original de EIPHANY (282) con respecto a la población del presente análisis son llamativas. En el primero, los pacientes con un ECOG-PS 0-1 representaban un 52,9% mientras que en la población de esta tesis la cifra asciende al 64,7%. Este último porcentaje es similar al de la validación de Ahn et al (298), con un 65,1% de los pacientes presentando dicha situación funcional.

Quizás esta diferencia en la funcionalidad de los pacientes de la tesis doctoral y de la publicación original del Índice EIPHANY (282) sea uno de los factores que justifique las distintas tasas de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP en ambos trabajos (lo cual se discutirá en un subapartado posterior). Esto podría explicarse teniendo en cuenta que los pacientes de la muestra EIPHANY pertenecen a un periodo temporal muy anterior al del presente trabajo, 2001-2012. Weeda et al (299), no reportaron datos en relación al ECOG. Esta información tampoco está disponible en la primera publicación de datos de pacientes pertenecientes al registro TESEO (301).

4.1.3 Factores de riesgo y comorbilidades

En cuanto a otros factores de riesgo para ETEV cuya relevancia ha sido recalcada en el informe de SEOM (302) se encontraban la obesidad (IMC de 26,27, valor mediana) o el tabaquismo (activo o previo, en un 38,1% de la muestra de la presente tesis).

Las diferencias en los porcentajes de fumadores activos entre este trabajo (34,7%) y la publicación inicial (282) del Índice EIPHANY (13,7%) resultan llamativas, teniendo en cuenta que lo esperable es que el porcentaje disminuyese asociado al menor consumo de tabaco poblacional en los últimos años. En cualquier caso, estas discrepancias explican la necesidad de que las validaciones de modelos pronósticos se realicen en series prospectivas, más precisas.

En cuanto a la comorbilidad que presentan los pacientes de esta tesis se describe en torno a un 10% de prevalencia para cada una de las siguientes patologías: ECV crónica, EPOC, ERC o hepatopatía. Al comparar estos datos con los reportados por los autores del Índice EIPHANY (282) se refleja que, en dicha población, había menos comorbilidad cardiovascular (5,2% vs 10% en la serie de esta tesis) y más EPOC (11,9% vs 8,8% en la serie de esta tesis).

No obstante, las diferencias en los datos de comorbilidad podrían estar condicionados por el menor número de centros y el carácter retrospectivo de la publicación original del Índice EIPHANY.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Esta información no está disponible en la publicación correspondiente al registro TESEO (301) y tampoco en la validación llevada a cabo por Ahn et al (298). Sin embargo, como Weeda et al (299) valoraron en su trabajo tanto los criterios de HESTIA como los modelos PESI y PESI-S sí que se dispone (en este último) de datos de comorbilidad cardíaca y pulmonar. La presencia de enfermedad pulmonar crónica es marcadamente superior en este trabajo (29%) en comparación con la tesis doctoral, mientras que la prevalencia de la comorbilidad cardíaca se aproxima (4,8%) a la de la publicación original del Índice EIPHANY (5,2%).

Otro dato de interés a la hora de analizar la muestra de este estudio es el riesgo inherente a padecer un evento trombótico que podrían presentar los individuos que la componen, más allá de todos los que implican a la enfermedad oncológica. La mayoría de los pacientes no tenía antecedentes de ETEV (84,5%).

La historia personal de ETEV es una de las variables que están recogidas en la publicación original del Índice EIPHANY (282), en la cual se describe antecedente trombótico en un 11,7%, un valor ligeramente inferior al que se ha reportado en la presente tesis con un 15,5% (n = 139), lo que apoya la tromboprofilaxis de los mismos.

En general, los datos recogidos indican que estos pacientes, independientemente de los factores oncológicos, no presentaban una mayor propensión al desarrollo de trombosis puesto que se indagó sobre antecedentes de enfermedad cerebrovascular, trombofilia o CID. Dichos antecedentes solamente se presentaron en un 3,1%, 1,2% y 0,3% respectivamente.

Finalmente, respecto a la medicación crónica de los individuos de la muestra, conviene recalcar que no se trataba de una población cuyo riesgo trombótico pudiera verse artefactado de forma significativa por terapia anticoagulante ya que esta solamente la estaba recibiendo un 13,3% en el momento del diagnóstico de TEP. Pese a ello, la posología de este tratamiento no ha resultado ser siempre a dosis plenas ya que el 52,72% de los pacientes de este subgrupo se encontraba con HBPM a dosis profilácticas.

Este último subgrupo de variables relacionado con antecedentes vinculados con patología trombótica y terapia previa anticoagulante no se reportan en las validaciones de Ahn et al (298) y Weeda et al (299).

4.1.4 Cáncer y su tratamiento

4.1.4.1 Patología tumoral de base

La Red Española de Registros de Cáncer publicó en enero de 2020 un informe (303) en el que se describe las estimaciones de la incidencia del cáncer en España. Teniendo en consideración ambos sexos, los cuatro tipos de patología tumoral con mayor incidencia son (en el orden que se indica): próstata, mama, colon y pulmón. En la muestra del presente estudio, los tres tipos tumorales más frecuentes son pulmón, colon y mama (26,3%, 18,7% y 8,1% respectivamente) lo cual no puede atribuirse exclusivamente al probable potencial trombogénico de estas entidades sino a su prevalencia a nivel poblacional.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

De hecho, el informe de la SEOM (302) sobre las cifras del cáncer en España también destaca la prevalencia del cáncer de mama y de colon y, aunque los tumores de pulmón son muy frecuentes, su alta mortalidad provoca que su prevalencia resulte comparativamente baja con respecto a otras neoplasias.

Si se comparan los datos de la presente muestra con los del trabajo inicial del Índice EIPHANY (282) los tres tumores más prevalentes son los mismos, en el mismo orden y con unos porcentajes (pulmón 25,3%, colon 17,7% y mama 11,7%) muy aproximados a los que se reportan en esta tesis (pulmón 26,3%, colon 18,7% y mama 8,1%). En cambio, en TESEO (301) se describe un 21,4% de pacientes con cáncer de colon, un 19,2% en cáncer de pulmón no microcítico y un 6,9% en cáncer de pulmón microcítico y un 11,1% en cáncer de mama. Se podría concluir que las diferencias, en términos de frecuencia de tumores, son mínimas.

No obstante, la prevalencia de los diferentes tipos tumorales en la población de la presente tesis doctoral no solamente se justifica por factores epidemiológicos. En la introducción ya se ha hecho referencia (18, 37, 39-48) a que hay otras entidades oncológicas como el cáncer de páncreas, tumores cerebrales, renales, gástricos, de vejiga o ginecológicos que se asocian a un mayor riesgo de trombosis. Por esta razón, estos tipos tumorales, aun siendo menos prevalentes en la población general, presentan una mayor representación dentro de la muestra de este trabajo frente a otras neoplasias más comunes pero potencialmente menos trombogénicas como el cáncer de próstata (2,4%).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Este hecho también queda reflejado en los datos de TESEO (301) donde tras el cáncer de mama se encuentra el de páncreas (8,2%), estómago (5,8%), ovario (3,5%) y vejiga (2,9%) mientras que, en la publicación original de EIPHANY (282), los tumores esofago-gástricos (7,2%) y los ováricos (3,8%) siguen a las neoplasias malignas de mama.

Al igual que ocurre en la población de la presente tesis doctoral, los tumores citados en el anterior párrafo tienen una mayor prevalencia en la serie del estudio EIPHANY que el cáncer de próstata, a pesar de que esta es una entidad más común en la población general. La publicación original de EIPHANY (282) tiene un 3,6% de pacientes con cáncer de próstata y trombosis, mientras que en el caso de TESEO (301), esta cifra se reduce hasta un 1,6%.

Sin embargo, los datos reportados en las validaciones previas difieren de lo hasta ahora expuesto:

- Ahn et al (298) agrupa todos los tumores digestivos (38,4%) bajo una misma categoría (neoplasias gastrointestinales), siendo las siguientes formas de patología maligna más prevalentes el cáncer de pulmón (13,2%) y los tumores genitourinarios (12%). La mama tiene una prevalencia baja (5%). Es llamativo que para validar EIPHANY también incluyen tumores hematológicos (8%). Sin embargo, esto supone una deficiencia de este trabajo puesto que el Índice EIPHANY se diseñó para tumores sólidos, excluyéndose entidades como el linfoma o el mieloma múltiple.

- Weeda et al (299) reporta como tumor más frecuente el cáncer de pulmón (29%), seguido de los tumores genitourinarios (15,3%) y el cáncer de mama (12,9%). Los tumores colorrectales tienen una prevalencia del 7,3%. Además este trabajo también presenta la limitación de que incluye neoplasias hematológicas, las cuales representan un 4,8% de la muestra.

Al margen de las neoplasias hematológicas que incluyen ambos estudios, probablemente estos trabajos tengan algún tipo de sesgo diagnóstico por su carácter retrospectivo, ya que la relevancia del cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer colorrectal en el ámbito de la ETEV queda patente en otros trabajos vinculados a trombosis y cáncer, recientes y de naturaleza prospectivo como es el caso del estudio Caravaggio (263) en el que se describen a estas tres formas de patología maligna como las más frecuentes en la población incluida.

4.1.4.2 Histología tumoral

La histología tumoral es otro de los elementos que se vinculan al riesgo trombótico. Los tumores tipo adenocarcinoma tienen una mayor probabilidad de asociarse a trombosis que las histologías epidermoides. En el presente trabajo, una amplia mayoría de los pacientes (81,5%) presenta una histología tipo adenocarcinoma.

Este dato coincide con el reportado por los investigadores de TESEO (301), con un 70,6% de adenocarcinomas. Este dato no está reportado en las validaciones de Ahn et al (298) ni en la de Weeda et al (299).

4.1.4.3 Estadiaje tumoral

En la introducción de esta tesis, además del tipo tumoral o la histología, se han descrito otros factores que también se relacionan con el riesgo trombótico como el estadiaje tumoral (52). Los estadios avanzados se asocian con mayor probabilidad de trombosis, lo cual es un hecho que queda constatado en este estudio donde un 78,3% de los pacientes presentaban enfermedad estadio IV.

Este dato también se ha constado en el registro TESEO (301) con un 71,5% de pacientes con metástasis, así como con la publicación inicial del Índice EIPHANY (282) con un 73,6% de casos que tenían enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico de TEP.

El estudio de Ahn et al (298) reporta un porcentaje de pacientes metastásicos similar al de los trabajos mencionados, con un 72,1%. Sin embargo, es llamativo que en el estudio de Weeda et al (299) la proporción de pacientes que tienen un estadio IV no alcanza la mitad del tamaño muestral (49,2%) lo cual sugiere, nuevamente, algún tipo de sesgo en la recogida de pacientes.

4.1.4.4 Tratamiento antitumoral

El estadiaje de la enfermedad oncológica es un factor que está directamente relacionado con el tipo de tratamiento que estaba recibiendo cada uno de los individuos de la muestra al diagnóstico de TEP. Un 77,8% de la población de este estudio estaba recibiendo alguna forma de tratamiento anti-neoplásico y aproximadamente dos terceras partes (60,7%) se encontraban con QT, modalidad terapéutica que puede incrementar hasta 6 veces la probabilidad de un evento trombótico (63).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Los investigadores de TESEO (301) también reportan mayores índices de trombosis en pacientes con este tipo de tratamiento, ya sea empleando uno o dos agentes quimioterápicos (15% y 29,7%). Estos índices se encuentran por encima de los presentados en casos que están recibiendo IT (3,8%) o antiangiogénicos (1,9%).

Mientras que la serie de Ahn et al (298) no describe la cantidad de pacientes que se encontraba en tratamiento médico activo en el momento del diagnóstico del TEP, los investigadores del proyecto de Weeda (299) reportan que un 52,4% de su muestra estaba recibiendo QT o RT. Sin embargo, la información aportada por Weeda et al (299) resulta insuficiente puesto que sería de interés saber si el 47,6% restante de la muestra eran pacientes sin tratamiento o bien si se encontraban con algún otro tipo de modalidad terapéutica.

Independientemente de la fuente de procedencia de los datos del tipo de tratamiento anti-neoplásico, en este punto surge una cuestión relevante: los porcentajes de pacientes con trombosis en contexto de QT, ¿responden a un mayor riesgo de ETEV por la propia terapia o no son más que el reflejo de los patrones de uso normales?

Además de ciertas modalidades de tratamientos anti-neoplásicos, también se indagó sobre si los pacientes de esta muestra recibían medidas de soporte pro-trombóticas como la eritropoyetina. Únicamente a un 2,8% (n = 25) se le administró en el mes previo al diagnóstico de TEP por lo que no representa un factor determinante en el riesgo trombótico de la población de este estudio.

No obstante, no es desdeñable que un 18,4% (n = 166) de la población del estudio aún no había comenzado tratamiento médico. Estos casos, en su mayoría, corresponden a pacientes en los que el diagnóstico de TEP resultó previo o concomitante al de cáncer, lo que refuerza el papel de la trombosis como evento centinela en el momento de la detección de patologías malignas.

4.2 Análisis de los episodios de TEP

En párrafos previos se ha hecho hincapié en la importancia de disponer de una base de datos prospectiva que se aproximara lo máximo posible a la actividad asistencial habitual. Esto no solamente es relevante dentro de las características basales de la muestra sino también dentro los propios episodios de TEP.

4.2.1 TEP-S vs TEP-I: prevalencia de las entidades

El análisis de la distribución de eventos incidentales y sintomáticos es una parte importante de esta trabajo, en la medida en que el Índice EIPHANY es el único modelo validado que permite clasificar a sujetos con ambas modalidades de TEP. En contraste, los modelos validados previamente son específicos de pacientes con TEP agudo sintomático.

En este sentido, un trabajo publicado por van Es et al (219) incluye una representación gráfica de las publicaciones recogidas en PubMed sobre el TEP-I en pacientes oncológicos. Desde 1990 la tendencia ha sido al alza, con un incremento marcadamente significativo a partir del año 2000.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Este estudio recalca el hecho de que probablemente la incidencia de la TEP-I es mayor de la que se había reportado previamente y que, por lo tanto, la prevalencia de esta entidad podía estar infraestimada. No obstante, la procedencia de los datos corresponde a 16 estudios publicados entre 1998 y 2013 de los cuales solamente 5 aportan información de naturaleza prospectiva (219).

También en el año 2014, Bach et al (220) comunica los resultados de un estudio retrospectivo unicéntrico en el que se revisaron 6780 exámenes radiológicos y, según el tipo de patología maligna, la prevalencia del TEP-I podía llegar hasta el 25%.

A pesar del carácter retrospectivo de la publicación original del Índice EIPHANY (282), sus autores reportan un 53,5% de TEP-I, lo cual está en sintonía con las conclusiones a las que llegaban los autores previamente citados (219, 220) que intuían una mayor presencia de los eventos incidentales con respecto a lo que se pensaba previamente. Con datos de naturaleza prospectiva, se confirma esta teoría puesto que Font et al (191) llegaron a establecer, en una cohorte prospectiva de 497 pacientes, que un 57% de los TEP diagnosticados en pacientes oncológicos resultaban de naturaleza incidental, siendo un 31% (respecto a la muestra completa) de naturaleza completamente asintomática mientras que un 26% (respecto a la muestra completa) cursaban con síntomas, aunque el TEP no resultaba sospechado.

Si se compara esto con los datos de la presente tesis doctoral (*tabla 37*), la cual como ya se ha indicado también tiene un carácter prospectivo, la proporción de TEP-I con un mayor tamaño muestral (n = 900) corresponde a un 64,6%, un porcentaje que se aproxima a los datos presentados por Font et al (191).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Además, si se revisa la información comunicada por el equipo investigador de TESEO (301), se aprecia que el porcentaje de TEP-I es también elevado (57,3%). Los datos son similares a los reportados por Font et al (191) e igualmente aproximados a los de la presente tesis doctoral. Sin embargo, la validación publicada por Ahn et al (298) solamente se compone de eventos incidentales mientras que Weeda et al (299) solamente describe un 6,5% de TEP-I, por lo que las poblaciones de ambos estudios distan de la realidad correspondiente a la práctica clínica habitual.

En conjunto, todos estos estudios resaltan la necesidad existente de validar un modelo que permitiera estratificar a los pacientes con TEP incidental o una representación amplia de los mismos.

Tabla 37 - Naturaleza de los episodios de TEP de la tesis doctoral versus, estudio de Font et al (191), publicación original del Índice EIPHANY (282) y datos del registro TESEO (301).

	TEP-S	TEP-I
Tesis doctoral (n = 900)	35,4% (n = 319)	64,6% (n = 581)
Font et al (n = 497)	43% (n = 214)	57% (n = 283)
EIPHANY (n = 1075)	46,5% (n = 500)	53,5 % (n = 575)
TESEO (n* = 555)	42,7% (n = 237)	57,3% (n = 318)

**En el caso de TESEO solamente se han tenido en cuenta los episodios de TEP, ya que en este estudio se registran todas las formas de trombosis asociada a cáncer; TEP-I: tromboembolismo pulmonar incidental; TEP-S: tromboembolismo pulmonar sintomático*

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El mayor número, y por tanto proporción, de eventos incidentales detectados en los últimos trabajos que se han citado (191, 301), así como en la presente tesis doctoral, sostienen la necesidad de llevar a cabo una investigación de naturaleza prospectiva en el ámbito de la trombosis en el paciente oncológico. A su vez, esto se justifica en el hecho de que, de forma retrospectiva, se puede cometer un sesgo de reclutamiento puesto que el reclutamiento de casos sospechados resulta más sencillo, dadas sus repercusiones a nivel de ingreso hospitalario, complicaciones que se puedan desarrollar, cambios secundarios en el ECOG-PS de los pacientes, retrasos en la administración de terapias antineoplásicas, etc...

Además de por frecuencia, la importancia del TEP-I viene marcada por su espectro clínico. En la presente tesis doctoral, los TEP-I de naturaleza sintomática representan una cuarta parte (25,5%, n = 148) de los eventos incidentales. Este porcentaje es inferior al reportado por Font et al (191) donde un 46,6% (n = 129) de los pacientes con TEP-I (283) eran verdaderamente asintomáticos.

Según los datos de la presente tesis doctoral, dentro de los pacientes con TEP-I cuyo diagnóstico fue ambulatorio, un 20,55% fueron sintomáticos. Sin embargo, este porcentaje se duplica en el caso de que el TEP fuera detectado en contexto de hospitalización.

El reto para el clínico reside fundamentalmente en identificar de forma precoz que pacientes con síntomas pueden estar padeciendo un evento trombótico, aunque la presentación no sea la típica. Las implicaciones pronósticas del TEP en el paciente oncológico así lo exigen.

¿Por qué el diagnóstico de TEP puede subestimarse en un contexto ambulatorio?. Quizás la presencia de síntomas secundarios a los efectos adversos del tratamiento, así como los atribuibles al propio cáncer pueden suponer un factor de confusión para el médico. En cualquier caso, siempre es posible que simplemente estos casos se diagnostiquen igual pero se reporten menos en la literatura, por los factores previamente mencionados.

Sin embargo, en el ámbito de hospitalización, aunque existe un evento clínico principal que guía las actuaciones del médico, no hay que obviar que la propia estancia hospitalaria es un factor de riesgo para ETEV. La adecuada administración de profilaxis con HBPM, basada en las recomendaciones de las principales guías clínicas de trombosis asociada a cáncer (235-238), podría contribuir a reducir la incidencia de este problema en aquellos casos en los que el motivo de ingreso no sea el diagnóstico del cáncer sino otras complicaciones atribuibles al mismo o a sus tratamientos. En cualquier caso, se requiere la agudización del ojo clínico para intentar lograr la detección precoz de los TEP-I sintomáticos, siendo la mera existencia de esta entidad un reflejo de las sutilezas y el umbral del criterio de diagnóstico médico.

4.2.2 Datos radiológicos vinculados al TEP

El primer punto a discutir dentro de este subapartado está en relación a las técnicas diagnósticas. En esta tesis se describe que un 33,4% de los pacientes se diagnosticaron mediante angio-TC mientras que en un 2% lo hicieron con una gammagrafía de ventilación - perfusión. La suma de ambos porcentajes coincide con el valor porcentual de eventos sospechados presentes en la muestra.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cambio, un 48,6% de los pacientes fueron diagnosticados mediante una TC solicitada para reevaluación de la enfermedad oncológica. El porcentaje es el mismo que el de casos asintomáticos descritos en la muestra. Este tipo de pacientes presentaban un TEP de naturaleza incidental.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los casos asintomáticos representan a la totalidad de eventos incidentales. Un evento incidental puede ser de naturaleza sintomática y en esta categoría se encontraban un 16% de los pacientes de esta muestra, siendo este el porcentaje de diagnósticos llevados a cabo mediante una TC de tórax solicitada por otros motivos clínicos. Las diferencias entre eventos sospechados e incidentales dentro de la muestra se discutirá con mayor profundidad en un subapartado posterior dedicado específicamente a este fin.

A pesar de que en un 48,6% la técnica diagnóstica de TEP había sido solicitada inicialmente para evaluar la respuesta tumoral (RECIST), ésta se pudo llevar a cabo en un 53,6% de los pacientes de la muestra. Resalta que, dentro este subgrupo de pacientes, la mayoría de ellos (42,23%) se encontraba en progresión mientras que una minoría (8,2%) presentaban respuesta completa/no evidencia de enfermedad. La validación de Ahn et al (298) también reporta un mayor porcentaje de pacientes en progresión/no evaluables (78,3%). Esta información no está disponible en el estudio de Weeda et al (299).

Estos datos refuerzan la idea publicada en otros trabajos (151) de que el TEP es reflejo de una biología tumoral adversa. De hecho, en la publicación original del Índice EIPHANY (282), un 60,2% de la población presentaba progresión de la enfermedad oncológica o bien no había podido ser revaluada con la técnica diagnóstica de TEP.

4.2.3 Momento de aparición del TEP

La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer hasta la aparición del TEP en los pacientes de la presente tesis doctoral fue de 5 meses. Esto es un reflejo del riesgo trombótico que asocian las neoplasias en sus fases iniciales y, especialmente, en los estadios IV como ocurre en la mayor parte de los pacientes de la muestra.

Este riesgo disminuye pero no desaparece con más tiempo de evolución de la enfermedad, pudiendo influir otros factores como el tipo de tratamiento recibido (mayores supervivencias gracias a los avances en las terapias oncológicas) o las posibles recaídas tras haber sido diagnosticado de una enfermedad en fase precoz para la que se pudo aplicar tratamiento curativo. Ello queda patente en los valores correspondientes al percentil 75 (diagnóstico de TEP a los 21 meses post-diagnóstico de cáncer) y posteriores.

En consonancia con esta serie, los datos aportados por los autores del registro TESEO (301) indican que los eventos trombóticos tienden a ocurrir en fases tempranas de la enfermedad, aunque las curvas de densidad de probabilidad apuntan hacia una relación dinámica con recaídas o progresiones, eventos que como se puede ver en la presente tesis tienen un relevante protagonismo en las revaluaciones según criterios RECIST. Las validaciones de Ahn et al (298) y Weeda et al (299) no aportan esta información.

4.2.4 Criterios de riesgo al diagnóstico de TEP

Como se ha descrito en el apartado de resultados, se han analizado diversos datos clínicos, analíticos y radiológicos correspondientes al momento en que los pacientes de la muestra fueron diagnosticados de TEP.

Se han llegado a equiparar los conceptos de criterios de HESTIA y criterios de inestabilidad clínica/hemodinámica. No obstante, hay matices que marcan la diferencia entre ambos términos. Los criterios de HESTIA se conciben como elementos que permiten plantear la exclusión del manejo ambulatorio.

Algunos de estos criterios se asocian a inestabilidad (como, por ejemplo, la hipotensión, la taquicardia o la hiporexia), en cambio otros son indicadores de una situación de potencial riesgo (como la probabilidad de sangrado por la trombopenia o por la existencia de tumor con afectación de mucosas no reseca). Aproximadamente, dos terceras partes de los pacientes (61,1%) presentan algún criterio HESTIA. Esta proporción es ligeramente superior a la que se reportó en la publicación original del Índice EIPHANY (282), donde la cifra fue del 58,5%. Dichos criterios no son mutuamente excluyentes, es decir, un paciente de la muestra puede presentar varios de ellos de forma simultánea.

Recapitulando lo expuesto en la sección de resultados, el criterio de riesgo más prevalente fue la disnea súbita/progresiva (37,4%), que como se ha indicado en la introducción es el síntoma que con mayor frecuencia se presenta en los casos de TEP-S (160, 176, 180, 181, 192)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

A continuación, y con porcentajes muy similares, se encuentran la taquicardia (16,8%) y el riesgo de sangrado elevado (16%) que conlleva aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, tumores con afectación de mucosas no resecaos, infiltración de grandes vasos o metástasis cerebrales. Con una menor frecuencia, les siguen la hipoxia/StO₂ < 90% (9,9%), la hipotensión/TAS < 100 mmHg (8,9%), la taquipnea/FR > 30 rpm (2,6%), la trombopenia/< 50000 células/mm³ (1,3%) y la hemorragia clínica relevante concomitante al TEP (0,7%)

La publicación original del Índice EIPHANY (282) reporta algunos de estos parámetros. Es destacable que, al igual que en la presente tesis doctoral, la taquicardia tiene una presencia destacada (21,5%), presentándose con mayor frecuencia que en los pacientes de este trabajo. También se aprecian leves diferencias, comparado frente a la muestra de esta tesis doctoral, en la prevalencia de otros criterios como la hipoxia (15,4%), la hipotensión (10,1%) o la taquipnea (7,4%).

Las series de Ahn et al (298) y Weeda et al (299) también aportan estos datos. Hay ciertos aspectos que son llamativos si se comparan con los pacientes del presente trabajo:

- La prevalencia de la taquicardia como criterio de riesgo: se trata del más frecuente en ambas series. Weeda et al (299) lo describen en un 27,4% de la muestra frente a un 9,3% en el caso de Ahn et al (298).
- Las datos reportados en cuando a la disnea súbita/progresiva: solamente se describe en un 2,3% de los pacientes de la serie de Ahn et al (298) resultando menos frecuente que otros criterios

como el alto riesgo de sangrado (4,3%), la taquipnea (3,1%) o la hipotensión (2,7%). En cambio Weeda et al (299) no reportan este dato.

- La presencia del alto riesgo de sangrado en el paciente oncológico: representa el segundo criterio de riesgo más común en ambas series, siendo su prevalencia de 12,1% en el estudio de Weeda et al (299) frente a un 4,3% en el de Ahn et al (298).

A pesar de las diferencias objetivadas en las distintas series en términos de prevalencia de los criterios HESTIA, hay un aspecto que resulta particularmente relevante en relación a los mismos. Insistir al clínico en la correcta identificación de estos criterios resulta clave en el manejo del paciente oncológico con reciente diagnóstico de TEP ya que, si se tienen en cuenta los datos de esta tesis doctoral, más de tres cuartas partes (77,9%) de los pacientes de la muestra fueron diagnosticados de en un ámbito ambulatorio.

Esta cifra refuerza la importancia de una adecuada toma de decisiones respecto a quien requiere un manejo inicial hospitalario, de cara a lograr anticipación de complicaciones potencialmente mortales. Aquí es donde el Índice EPIPHANY entra en juego.

En conjunto, el análisis comparado de las distintas bases de datos muestran la necesidad existente de llevar a cabo una validación en una población contextualmente más rica y la importancia de evaluar cómo la heterogeneidad de las muestras influye en el funcionamiento de este modelo pronóstico.

4.3 El Índice EIPHANY como modelo pronóstico de complicaciones y mortalidad post-diagnóstico de TEP

A pesar de que un 98,1% de los pacientes de la muestra recibieron tratamiento anticoagulante en la fase aguda del TEP, se ha descrito un 11,88% de complicaciones en la población del presente estudio. De todas ellas, la más relevante ha sido la presencia de episodios de insuficiencia respiratoria aguda, descrita en más de la mitad (55,1%) del subgrupo de pacientes con complicaciones post-diagnóstico de TEP.

A continuación, en un rango de porcentajes estrecho (15 - 21,5%), surgen hemorragias mayores, descensos de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, cuadros sépticos, ingresos en UCI o fracaso cardíaco derecho. Finalmente, en menor cuantía ($\leq 10\%$), se dieron otras complicaciones como insuficiencia renal, necesidad de ventilación mecánica (no invasiva o mediante IOT), fibrinólisis e, incluso, un episodio de parada cardiorrespiratoria para el que se iniciaron maniobras de RCP. Por tanto, la fisiopatología de las complicaciones es diversa, lo que hace complejo poder llegar a predecirlas.

La tasa de complicaciones a 15 días del presente estudio (11,8%) ha sido inferior que la descrita en la publicación original (282) del Índice EIPHANY (19,3%), mientras que en la validación de Ahn et al (298) este porcentaje de complicaciones no alcanzó la cifra de la presente tesis doctoral (8,9%) aunque, como se ha indicado previamente, en este estudio la población solamente se componía de eventos de naturaleza incidental.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Si se comparan las complicaciones post-diagnóstico de TEP en la presente tesis doctoral frente a las del estudio inicial (282) se puede apreciar (*tabla 38*) que, en ambos trabajos, la complicación más prevalente fue la insuficiencia respiratori seguida del sangrado mayor y los episodios de hipotensión. En cambio, resulta llamativo que, en la validación de Ahn et al (298), no hay ninguna complicación que predomine sobre las demás siendo la frecuencia de todas ellas similar.

Tabla 38 - Comparación de tasa de complicaciones en la muestra global de la publicación original del Índice EPIPHANY (282) vs validación de Ahn et al (298) vs datos de tesis doctoral

Complicación	EPIPHANY (n = 1075)	Ahn et al (n = 258)	Tesis doctoral (n = 900)
Insuficiencia respiratoria	8% (n = 86)	1,6% (n = 4)	6,6% (n = 59)
Sangrado mayor	5% (n = 54)	1,9% (n = 5)	2,6% (n = 23)
Hipotensión (TAS < 90 mmHg)	4,7% (n = 50)	1,6% (n = 4)	2,3% (n = 21)
Sepsis	No determinado	No especificado	2,1% (n = 19)
Ingreso en UCI	2% (n = 21)	1,9% (n = 5)	2% (n = 18)
Fallo del VD	2% (n = 21)	1,6% (n = 4)	1,8% (n = 16)
Insuficiencia renal	1,6% (n = 17)	1,6% (n = 4)	1,2% (n = 11)
VMNI	0,8% (n = 9)	No especificado	0,8% (n = 7)
IOT	0,4% (n = 4)	No especificado	0,7% (n = 6)
Fibrinólisis	0,7% (n = 7)	0% (n = 0)	0,6% (n = 5)
RCP	0,4% (n = 4)	No especificado	0,1% (n = 1)

IOT: intubación orotraqueal; RCP: reanimación cardiopulmonar; TAS: tensión arterial sistólica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: ventrículo derecho; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La prevalencia de insuficiencia respiratoria, sangrado mayor e hipotensión fue mayor en la publicación original del Índice EIPHANY (8%, 5% y 4,7%, respectivamente) que en la validación llevada a cabo en la presente tesis doctoral (6,6%, 2,6% y 2,3%, respectivamente) así como en la publicada por Ahn et al (1,6%, 1,9% y 1,6%, respectivamente).

Las diferencias existentes entre los datos de la publicación original del Índice EIPHANY (282) y la presente tesis doctoral quizás sea atribuible al carácter retrospectivo de la primera y prospectivo de la segunda. La realización de un estudio retrospectivo en pacientes oncológicos con TEP condiciona que sea más sencillo reclutar aquellos casos que, o bien resultaron de naturaleza sospechada, o bien evolucionaron de forma desfavorable con complicaciones que implicaron largas estancias hospitalarias (con sus consecuentes implicaciones en el tratamiento antineoplásico) e incluso la muerte. Los eventos incidentales pueden llegar a ser completamente asintomáticos, y esto condiciona que pasen desapercibidos para el investigador que realiza el reclutamiento o no se reporten de manera adecuada.

La comparación del estudio de Ahn et al (298) con respecto a las dos series expuestas tiene limitaciones ya que, como se ha indicado en varias ocasiones, se trata de un trabajo en el que solamente se incluyen pacientes con TEP-I. Esto puede justificar la baja tasa de insuficiencias respiratorias como complicación e incluso su equiparación con otras complicaciones que tanto en los pacientes de la publicación original (282) como en los de la tesis resultan menos frecuentes.

No obstante, a pesar de esta limitación, sí que resulta llamativo que no existen diferencias marcadas entre las tres series cuando se analizan las siguientes complicaciones: ingreso en UCI, fallo del VD, insuficiencia renal, necesidad de VMNI o IOT, fibrinólisis y realización de maniobras de RCP.

Esto puede ser meramente el resultado de que los autores de esta serie sean médicos de urgencias. Sin embargo, el hecho de que estas complicaciones se presenten en una proporción similar, tanto en una serie con solo eventos incidentales como en dos cohortes en las que se abarca el TEP en todo su espectro, debe hacer sospechar la hipótesis de que su aparición pudiera estar hasta cierto punto desligada de la forma de presentación del TEP.

Por tanto, esto lo que hace es reforzar la idea de que se requiere estratificar correctamente, basándose en la evidencia, a los pacientes con cáncer y TEP para anticiparnos a estos eventos.

4.3.1 Interacciones entre variables del árbol de decisión EIPHANY y distribución en grupos de riesgo

Tanto en la presente tesis doctoral como en la validación llevada a cabo por Ahn et al (298) se confirmó que existía una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la estratificación llevada a cabo por el Índice EIPHANY en las tres categorías de riesgo y el desarrollo de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP.

No obstante, esto por sí solo no es suficiente para confirmar la validación, se requiere un análisis de las interacciones de las variables que definen cada uno de los nodos del árbol de decisión. En primer lugar, la regresión logística binaria multivariable confirmó la existencia de una asociación entre las distintas variables individuales del árbol de decisión (HESTIA, ECOG-PS, StO₂, síntomas específicos, RECIST y cirugía del tumor primario) y el desarrollo de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP, con $p < 0,05$ para todas las variables excepto para “cirugía del tumor primario”. En este último caso la tendencia es compatible con la del estudio original, con p-valor de 0,07 (282).

De forma interesante, esta asociación persiste a pesar de las diferencias notorias en la distribución de estas variables entre el estudio de derivación y la presente tesis. Así, la distribución de pacientes en categorías de riesgo ha resultado ligeramente diferente entre ambos trabajos (*tabla 39*). Aunque en los dos estudios, la mayor proporción de pacientes ha correspondido al grupo de alto riesgo, en el trabajo original se trataba de un 51,81% mientras que, en la presente tesis, la cifra ha sido del 48,77%. Esta proporción es importante y sin duda condiciona los parámetros de precisión pronóstica, como se especificará más adelante.

En la categoría de riesgo intermedio, la proporción de pacientes es superior en este estudio con un 25,44% frente a un 19,81% en la publicación inicial. Finalmente, dentro de los pacientes de bajo riesgo hubo más en el primer estudio, con un 28,37%, que, en este trabajo, con un 25,77%.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cambio la serie de Ahn et al (298) muestra que el porcentaje de individuos del grupo de bajo riesgo se aproxima (22,4%) al de la publicación original del Índice EIPHANY (28,37%) así como el de la presente tesis doctoral (25,77%). Sin embargo, hay diferencias marcadas en los colectivos de riesgo intermedio (donde se incluye un 69,38% de la muestra, frente a un 25,44% en el caso de la tesis y un 19,81% en el estudio original) y alto (compuesto por 8,22% de la muestra, frente a un 48,77% en el caso de la tesis y un 51,81% en el caso del estudio original). Estas diferencias vuelven a estar justificadas por el hecho de que el estudio de Ahn et al (298) solamente se compone de eventos incidentales los cuales, por definición, es menos probable que puedan llegar a ser estratificados como de alto riesgo, ya que en ellos la aparición de disnea súbita, por ejemplo, no resulta habitual.

Tabla 39 - Comparación de la distribución de la muestra en grupos de riesgo de la publicación original del Índice EIPHANY (282) versus datos de tesis doctoral

	EIPHANY (n = 1075)	Ahn et al (n = 258)	Tesis doctoral (n = 900)
Bajo riesgo	28,37% (n = 301)	22,4% (n = 58)	25,77% (n = 232)
Riesgo intermedio	19,81% (n = 213)	69,38% (n = 179)	25,44% (n = 229)
Riesgo alto	51,81% (n = 557)	8,22% (n = 21)	48,77% (n = 439)

Al profundizar en el análisis y revisar la tasa de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP dentro de cada categoría de riesgo, se aprecian diferencias en los grupos de riesgo medio y alto, donde hay un mayor porcentaje de eventos adversos en el estudio inicial (282) frente a la presente tesis (9,4% vs 5,24% en el grupo de riesgo medio y 32,7% vs 20,5% en el grupo de alto riesgo).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En cambio, las complicaciones en la categoría de riesgo bajo, que constituía el objetivo primario de este estudio, ha resultado similar en ambos estudios, con un 2% en el trabajo inicial y un 2,16% en esta tesis. En cualquier caso, las discrepancias entre series muestran que el Índice EIPHANY es capaz de captar diferencias pronósticas en escenarios muy distintos, como representan los criterios de elegibilidad de ambos estudios. Más allá de la similitud entre los porcentajes, resulta trascendental el valor del IC obtenido con los datos de esta muestra para el grupo de bajo riesgo.

El estudio se diseñó para determinar la probabilidad de complicaciones a 15 días en el grupo de bajo riesgo con una precisión determinada (margen de error +/- 2%). El IC 95% reportado aquí (0,93 - 4,95) rebasa levemente este umbral, si bien la desviación es pequeña, clínicamente no relevante y, en todo caso, compatible con el objetivo de estimar el riesgo de este subgrupo sensible con una precisión controlada. Todos estos datos permiten extraer dos conclusiones:

1. El hecho de que la muestra de la presente tesis sea de naturaleza prospectiva realza la importancia de los resultados obtenidos tras la aplicación de las técnicas de regresión logística, puesto que confirma la asociación de todos los factores del árbol de decisión EIPHANY con la variable de respuesta de interés (complicaciones a 15 días).
2. Se ha podido evaluar el riesgo con una precisión fija y acotar la incertidumbre en una muestra prospectiva, en la que los datos se han recopilado directamente de los pacientes y no de las historias clínicas.

Estos dos puntos, junto a otros datos que se discutirán más adelante, son claves para la validación del Índice EIPHANY.

4.3.2 Características del Índice EIPHANY como test pronóstico

La idoneidad del modelo no solamente viene definida por los criterios previamente expuestos. También se requiere su comparación frente a las herramientas de referencia previas de las que se dispone, así como entre las distintas validaciones de las que se dispone en la literatura (298, 299).

Para poder interpretar este análisis de forma adecuada se ha requerido realizarlo en dos ocasiones, cada una de ellas con un outcome distinto ya que, mientras que el Índice EIPHANY busca la anticipación a las complicaciones en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP, el resto de los modelos predice la mortalidad en el transcurso del primer mes que sigue a la aparición de dicho evento trombótico.

EIPHANY trata de predecir una variable distinta a la del resto de modelos porque en el paciente oncológico la mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP puede estar ocasionada por el propio tumor sin que la trombosis haya jugado un papel determinante en ella. El resultado complicaciones a 15 días es además más relevante para el clínico que se enfrenta a la decisión de reducir el nivel de soporte de determinados pacientes con riesgo de volver a consultar con cuadros más graves.

Las características del evento trombótico es otro de los datos que ha acotado el análisis puesto que, mientras que EIPHANY es válido para el TEP en todo su espectro, los otros índices están desarrollados para eventos sospechados.

4.3.2.1 Parámetros de validez

EIPHANY muestra unos parámetros de S muy buenos tanto para la predicción de complicaciones como de mortalidad a 15 y 30 días post-diagnóstico de TEP con unas cifras del 95,33% y 98,08%. Estos parámetros mejoran a 98,48% y 100% en caso de que solamente se tomen en consideración los eventos de naturaleza sospechada.

Estos datos, aunque son favorables, no hacen a EIPHANY especialmente diferente del resto de escalas, las cuales muestran unos parámetros similares, con las excepciones de RIETE para la detección de complicaciones en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP y la escala de Ginebra tanto para este ítem como para la predicción de mortalidad.

En el análisis de E para el desarrollo de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP, los datos son en general más discretos, como es esperable en modelos de cribado inicial de complicaciones graves. Así, EIPHANY se muestra ligeramente superior (28,63%) al resto de modelos, con la excepción de la escala de Ginebra que tiene un valor de E del 48,62%. En el ámbito de la mortalidad a 30 días, las conclusiones son similares, con una E del 28,89% para EIPHANY y un 48,86% en el modelo de Ginebra.

La fortaleza del Índice EIPHANY no se refleja en la E y el motivo probable es que el factor HESTIA más frecuente es la disnea súbita que, si bien no permite darle el alta al paciente, tampoco traduce muchas veces un problema fisiopatológico grave. Esto pone de relieve los sutiles matices que relacionan pronóstico, clínica y toma de decisiones.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Así, S y E dependen del punto de corte usado. Al ser muy estrictos para evitar remitir a domicilio pacientes con alta probabilidad de complicaciones, el precio a pagar va a ser clasificar como alto riesgo a algunos pacientes de bajo riesgo, lo que resulta aceptable clínicamente por la asimetría de las consecuencias de cada tipo de error y el análisis de costes.

De hecho, tanto en el subanálisis de complicaciones a 15 días como de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP, se describe un fenómeno común consistente en la disminución de los parámetros de E para EIPHANY cuando solamente se tienen en cuenta los eventos sospechados. En este caso, el árbol de decisión muestra una E del 3,95% para la predicción de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP y 4,17% para mortalidad en los 30 días posteriores a la aparición del evento trombótico. Estos parámetros son inferiores al resto de escalas, con la excepción del modelo PESI-S que muestra una E de 0% en ambos escenarios.

Las menores cifras de E de EIPHANY, cuando solamente tiene en consideración los eventos sospechados, indica que los criterios pragmáticos de HESTIA para no dar el alta son herramientas prácticas, posiblemente acertadas para el propósito para el que fueron concebidos, pero están algo desacoplados del riesgo real de los pacientes. Dicho de otra forma, se ingresa por riesgos potenciales que luego en la práctica son infrecuentes.

Por tanto, y en base a todo lo expuesto, ni la E es el parámetro que justifica las fortalezas del Índice EIPHANY ni tampoco hace que la escala de Ginebra sea un modelo superior. Además, también hay que tener presente que la escala de Ginebra solamente se puede utilizar en eventos sospechados mientras que EIPHANY es para el TEP en todo su espectro (sospechado e incidental).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El estudio de Ahn et al (298) no aporta datos relacionados con los parámetros de validez. No obstante, hay un meta-análisis (304) que trata de determinar y comparar la precisión de las distintas reglas de decisión clínica para predicción de mortalidad a 30 días en pacientes con cáncer y TEP, publicadas entre los años 2000 y 2017.

Esta publicación recoge, entre sus artículos, a la serie publicada por Weeda et al (299). El meta-análisis (304) concluye que el Índice EIPHANY constituye una regla de decisión que muestran una S (97,4%; IC 95% 93,2 - 99) comparable con PESI (95,4%; IC 95% 86,5 - 98,5), PESI-S (95%; IC 95% 84,8 - 98,5) y RIETE (93,2%; IC 95% 84,9 - 98,5). El hecho de que las cifras de S sean similares entre el meta-análisis (304) y la tesis van a favor de que la validación se ha realizado de forma correcta (tabla 40).

Tabla 40 - Comparación de los datos de tesis doctoral frente a meta-análisis de Nguyen et al (304) de S para predecir mortalidad a 30 días de distintas escalas pronósticas

	Nguyen et al	Tesis doctoral
EIPHANY	97,4% (IC 95% 93,2 - 99)	98,08% (IC 95% 92,55 - 99,67)
PESI	95,4% (IC 95% 86,5 - 98,5)	94,55% (IC 95% 83,94 - 98,58)
PESI-S	95% (IC 95% 84,8 - 98,5)	100 %
RIETE	93,2 (IC 95% 84,9 - 98,5)	98,18% (IC 95% 89 - 99,9)

IC: intervalo de confianza al 95%

En cuanto a la E, el meta-análisis (304) establece que el Índice EIPHANY presenta un valor (32,6%; IC 95% 29,7 - 35,7) que resulta superior tanto con respecto a PESI (6%; IC 95% 1,8 - 18,3), como a PESI-S (20,4%, IC 95% 10,3 - 36,5) pero ligeramente inferior al modelo RIETE (34,2%; IC 95% 23,3 - 47,1).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En comparación con los datos de la presente tesis doctoral (*tabla 41*) se aprecia que, en el caso de EIPHANY y de PESI, los parámetros de E se mantienen con un valor similar, pero hay una reducción marcada en el caso de la escala PESI-S.

Tabla 41 - Comparación de los datos de tesis doctoral frente a meta-análisis de Nguyen et al (304) de S para predecir mortalidad a 30 días de distintas escalas pronósticas

	Nguyen et al	Tesis doctoral
EIPHANY	32,6% (IC 95% 29,7 - 35,7)	28,89% (IC 95% 25,85 - 32,13)
PESI	6% (IC 95% 1,8 - 18,3)	6,82% (IC 95% 4,21 - 10,75)
PESI-S	20,4% (IC 95% 10,3 - 36,5)	0 %
RIETE	34,2% (IC 95% 23,3 - 47,1)	24,62% (IC 95% 19,64 - 30,36)

IC: intervalo de confianza al 95%

4.3.2.2 Parámetros de seguridad

En la toma de decisiones, los parámetros realmente fundamentales no son la S y la E, sino los VPP y VPN. EIPHANY muestra un VPP bajo (15,27%) para la predicción de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP, aunque este valor llega a equipararse (21,1%) al del resto de escalas si en la muestra solamente se tienen en cuenta los eventos sospechados. En el caso de la mortalidad a 30 días, todos los modelos tienen un VPP aproximado. Los VPP bajos son comunes a la mayoría de los modelos predictivos que pretenden realizar el cribado de complicaciones. Este parámetro no se puede interpretar de forma aislada ya que, si la decisión de manejo (ambulatorio vs hospitalización) de un paciente con TEP se limitara al VPP, se ingresaría en el hospital a una alta proporción de pacientes falsos positivos para no asumir el riesgo de remitir a domicilio a un paciente falso negativo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El criterio del VPP para decidir el manejo hospitalario ciertamente entraña riesgo de sobretratamiento, aumento en el consumo de recursos sanitarios, o exposición innecesaria a los riesgos de un proceso de hospitalización, como es el caso de la infección nosocomial. Además, también hay que tener en cuenta que el VPP es función de la prevalencia global de complicaciones, la cual en la presente tesis es del 11,88%. Por tanto, el criterio de decisión requiere el análisis metódico de costes asociados al error contrario (alta hospitalaria en un paciente incorrectamente clasificado de bajo riesgo).

En cuanto al VPN, EIPHANY se muestra superior al resto de modelos tanto para descartar complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP (97,84%) como para excluir la posibilidad de muerte en el transcurso del primer mes posterior al evento trombótico (99,14%). Esta superioridad se mantiene si el análisis se hace exclusivamente con los eventos sospechados, siendo en este caso las cifras del 90,91% y 100%, respectivamente.

La obtención de estos resultados de VPN confirma que EIPHANY es la mejor escala en la que sustentar la decisión de manejar ambulatoriamente a un paciente con TEP, en caso de que este sea catalogado como individuo de bajo riesgo, puesto que la probabilidad de no desarrollar los eventos complicación o muerte está muy próxima al 100%. El lector ha de tener nuevamente presente que este parámetro es sensible al aumento del riesgo basal del paciente (probabilidad pretest), lo que ha de ser tenido siempre en cuenta.

Teniendo en consideración la importancia que tiene el VPN como parámetro para establecer la utilidad clínica de las distintas escalas pronósticas de TEP en pacientes con cáncer, resultaría interesante disponer de este parámetro tanto en el meta-análisis de Nguyen et al (304) como en el estudio de Ahn et al (298). Sin embargo, al igual que ocurre con el VPP, estos datos no se han reportado.

El estudio de Weeda et al (299) sí que reporta los parámetros VPN y VPP. Sin embargo, este trabajo tiene la limitación de que los calcula para los criterios HESTIA y no para el Índice EIPHANY, por lo que los resultados no son comparables.

4.3.2.3 Razones de verosimilitud

En última instancia, a la hora de comparar herramientas diagnósticas, las razones de verosimilitud presentan como punto fuerte la capacidad de relacionar S y E a través de una sola medida, permitiendo así su empleo como instrumento de comparación de distintas pruebas para una misma finalidad.

En el marco de las complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP, EIPHANY presenta una LR+ en general modesta aunque discretamente superior (1,34) a la del resto de modelos salvo la escala de Ginebra (1,36). A pesar de que la LR+ de EIPHANY es similar a la de la Escala de Ginebra, no hay que olvidar la diferencia en el ámbito de aplicabilidad de ambos modelos, siendo este mayor en el caso de EIPHANY.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En todo caso, la LR+ tiene un valor pobre con todos los modelos y la diferencia es muy pequeña. Esto es así porque se usa un punto de corte muy bajo, de tal forma que muchos sujetos son clasificados como de alto riesgo para reducir las posibilidades de que se tomen decisiones equivocadas en cuanto a un alta precoz. La baja LR+ general demuestra también el diferente nivel de dificultad que entraña habitualmente predecir los eventos frente a excluirlos, en particular cuando el riesgo basal es bajo.

No obstante, el dato más interesante para el clínico que trabaja en urgencias es la LR – del Índice EIPHANY (0,16 para población general, y 0,38 en eventos sospechados), substancialmente inferior respecto al resto de escalas. A menor valor de este parámetro, más baja es la odds posterior de que se produzcan complicaciones a 15 días cuando un paciente es estratificado como bajo riesgo, lo que refuerza la seguridad en la decisión de reducir el nivel de tratamiento de soporte.

Por otro lado, en el ámbito de la mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP, la interpretación de los resultados para los valores de LR+ es similar a la de la predicción de complicaciones en las primeras dos semanas que siguen a la aparición del TEP: Índice EIPHANY (para población global): 1,38) y Escala de Ginebra: 1,45, en ambos casos ligeramente por encima de otros modelos. No obstante, al igual que ocurría con la LR+ para complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP, se trata de datos que no resultan particularmente llamativos ya que la capacidad para cambiar la odds posterior es escasa.

En cambio, para LR- se vuelven a apreciar unos valores muy buenos para el Índice EIPHANY (tanto en población global: 0,07; como en eventos sospechados: 0) pero estos son equiparables a los que ofrece tanto el modelo RIETE (0,07) como la Escala Española (0).

Los valores de LR- tanto para complicaciones a 15 días como para mortalidad en los primeros 30 días post-diagnóstico de TEP indican que la odds posterior (tras el test) de desarrollar cualquiera de estos eventos se reduce casi 10 veces cuando un paciente es clasificado de bajo riesgo. Por tanto, como se ha indicado previamente, este parámetro constituye una de las fortalezas del Índice EIPHANY.

Al igual que ocurría con los parámetros de seguridad, las razones de verosimilitud no son reportadas ni en el meta-análisis de Nguyen et al (304) como en el estudio de Ahn et al (298), impidiendo la correcta caracterización de los modelos y de los riesgos en juego (especialmente en relación al LR-).

4.3.3 Capacidad discriminativa y calibración del modelo: EIPHANY vs escalas previas

Además de los parámetros previos, este análisis se completó con la construcción de una curva ROC y la estimación del AUC, basados en el modelo de regresión logística binaria multivariable, con las variables de EIPHANY como covariables. Los resultados son equiparables a los descritos en la publicación original del Índice EIPHANY (282): en dicho trabajo el AUC resultó de 0,779 (IC 95%: 0,717 – 0,840), y en la presente tesis el valor ha sido de 0,767 (IC 95% 0,725 - 0,810).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En ambos casos, se encuentra una cifra por encima de 0,5 por lo que se puede afirmar que estas variables, en conjunto, tienen buena capacidad discriminativa. El meta-análisis de Nguyen et al (304) aporta los datos de AUC y, al igual que en la presente tesis doctoral, todos los modelos se encuentran por encima de 0,5 (0,88).

Si se comparan los parámetros de AUC reportados por los estudios originales (275-279) del resto de modelos (tabla 42), se puede apreciar que todas las escalas presentan una capacidad discriminativa diagnóstica similar, resaltando por encima la escala de Ginebra con un AUC de 0,85 (IC 95%: 0,80 - 0,92).

No obstante, no solamente es importante la discriminación, sino también asegurar que el modelo esté bien calibrado (las predicciones se ajustan a los resultados observados en todo el rango de riesgo). La prueba de Hosmer-Lemeshow permite evaluar la bondad del ajuste de un modelo de regresión logística binaria. Tras revisar las 5 publicaciones pivotaes de los otros índices, se comprueba que este parámetro se reporta únicamente en las correspondientes a la escala PESI - simplificada (276) y al modelo RIETE (277). Por tanto, estos dos últimos modelos se encuentran bien calibrados.

Tabla 42 - Comparación de capacidad discriminativa y calibración de EIPHANY versus escalas previas

Índice	Área bajo la curva	Nivel de significación prueba de Hosmer - Lemeshow
EIPHANY	0,76 (IC 95% 0,72 - 0,81)	0,667
PESI (275)	0,78 (IC 95% 0,7 - 0,86)	No determinado

Índice	Área bajo la curva	Nivel de significación prueba de Hosmer - Lemeshow
PESI Simplificado (276)	0,75 (IC 95% 0,69 - 0,8)	0,74
RIETE (277)	0,76 (IC 95% 0,73 - 0,79)	0,72
Escala Española (278)	0,75 (IC 95% 0,67 - 0,83)	No determinado
Escala de Ginebra (279)	0,85 (IC 95% 0,8 - 0,92)	No determinado

IC: intervalo de confianza al 95%

4.3.4 Análisis de los episodios de retrombosis

El riesgo de retrombosis venosa es uno de los elementos que trae incertidumbre a la predicción de complicaciones tras el diagnóstico de TEP, al depender el curso clínico de la aparición de un segundo evento que había sido ponderado por el modelo.

La tasa de retrombosis depende básicamente del patrón de manejo anticoagulante. En la fase aguda del TEP, un 95,9% de los pacientes fueron tratados con HBPM (en su mayoría a dosis plenas). Este manejo no difiere del que se reporta por parte de los investigadores del estudio TESEO (301), en el que un 87,9% de los pacientes de la muestra recibieron HBPM en fase aguda, con la que continuaron posteriormente, mientras que un 1,6% comenzaron con HBPM, si bien en un segundo tiempo se rotó a otra forma de anticoagulación. En la validación de Ahn et al (298), la modalidad terapéutica más empleada también fue la HBPM (81,8%).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

A pesar de un tratamiento anticoagulante correcto, existe el riesgo de que los pacientes desarrollen episodios de retrombosis. En el caso del registro TESEO (301), la tasa de retrombosis se reportó en base al tiempo transcurrido desde el evento trombótico inicial, así como en función del estadiaje tumoral.

Antes de continuar con este punto de la discusión, hay que recalcar que mientras que en esta tesis solamente se incluyen pacientes con TEP, en el caso de TESEO (301) se incluyen pacientes con distintas formas de trombosis.

Como era esperable, los episodios de retrombosis objetivados en los pacientes del presente trabajo resultaron de naturaleza venosa (77,5%). Independientemente de la naturaleza de esta retrombosis, resulta interesante encontrar variables que permitan predecir la aparición de este evento.

Tanto en TESEO (301) como en esta tesis doctoral no se describe relación entre la retrombosis y la naturaleza de la ETEV, es decir sintomática o incidental. En el marco de los TEP recogidos, tampoco se encuentra relación con la localización de la embolia (central/periférico) pero sí con lateralidad.

La probabilidad de recidiva de la trombosis se incrementa en caso de que el TEP sea de naturaleza bilateral. El hallazgo es notable en la medida en que no había sido reportado previamente en la literatura pero puede tener una base biológica al traducir una mayor carga trombótica.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Esto sugiere que este perfil de pacientes debe ser seguido más estrechamente por parte del clínico y sospechar del desarrollo de una retrombosis en caso de empeoramiento o reaparición de los síntomas/signos atribuibles al TEP.

No se encontró que la clasificación de los pacientes en base al Índice EIPHANY guardara relación estadísticamente significativa con el hecho de desarrollar una retrombosis durante el periodo de seguimiento. En el caso de la presente tesis doctoral se ha visto que la incidencia acumulada de retrombosis a los 6 meses fue del 6% (IC 95%: 4,5 - 7,9), mientras que al año del diagnóstico de TEP ascendió hasta el 8,7% (IC 95%: 6,8 -11,2).

Estos datos son equiparables en general al resto de la literatura. Si se enfrentan estos datos a los del registro TESEO (301), en los que se sigue la misma metodología, se puede apreciar que, al igual que en la presente tesis doctoral, el riesgo de retrombosis se incrementa a medida que transcurre más tiempo desde el diagnóstico de ETEV, siendo la incidencia acumulada a los 6 meses del 3,8% (IC 95%: 2,5 - 5,4) mientras que a los 12 meses alcanza el 6% (IC 95%: 4,1 - 8,5).

El hecho de que la incidencia de retrombosis sea mayor en los pacientes de esta tesis doctoral que en la muestra de TESEO (301) podría estar justificada porque este último estudio incluye, como se ha indicado previamente, todas las formas de trombosis asociada a cáncer. En cambio, los pacientes de este trabajo solamente presentan TEP, un evento trombótico más grave, lo que puede traducir una mayor carga trombótica global.

Este análisis permite concluir que resulta imprescindible vigilar la aparición de eventos de retrombosis en los pacientes con ETEV previa, sobre todo si se trata de un TEP (especialmente si es bilateral), no solamente en el momento agudo sino también a largo plazo dado que, a los 12 meses, la incidencia acumulada se eleva con respecto a fases más precoces.

4.3.5 Análisis de los episodios hemorrágicos

El inicio de un tratamiento anticoagulante lleva asociado de forma inherente una mayor probabilidad de eventos hemorrágicos como efecto secundario. Al igual que se ha hecho con la retrombosis, se ha tratado de relacionar la estratificación de la muestra en base al Índice EIPHANY con la aparición de eventos hemorrágicos más allá de los 15 primeros días post-diagnóstico de TEP. En este caso, la asociación entre ambos parámetros resultó estadísticamente significativa, aunque solamente en el caso de que se dicotomicen los estratos del Índice EIPHANY de riesgo bajo-medio vs riesgo alto.

De hecho, en la publicación original del Índice EIPHANY (282) se reportan datos de eventos hemorrágicos mayores en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP. Se confirma que, a medida que se incrementa la categoría de riesgo según EIPHANY, aumentan el porcentaje de eventos hemorrágicos mayores siendo del 1% en el grupo de bajo riesgo, un 2,3% en el caso de pacientes de riesgo intermedio y un 8,3% en el colectivo de alto riesgo de complicaciones.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Finalmente, se ha realizado un análisis de la incidencia acumulada de eventos hemorrágicos (tanto menores como mayores) en base al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TEP. Las bases estadísticas para llevar a cabo esto han resultado las mismas que con la retrombosis, ya que la muerte es un evento competitivo con la hemorragia.

Los resultados indicaron que la incidencia acumulada de sangrado (de cualquier grado) a los 6 meses resultaba del 11,1% (IC 95%: 9,1-13,4), mientras que a los 12 meses llegaba hasta el 12,3% (IC 95%: 10,1-14,8).

Si se comparan estos resultados con los reportados por los autores de TESEO (301), la incidencia acumulada es menor que la que se obtiene con los datos de los pacientes: 6,4% (IC 95%: 4,7 - 8,4) y del 7,4% (IC 95%: 5,4 -9,8), a los 6 y 12 meses, respectivamente. No obstante, la tendencia entre los datos de ambas series es similar, puesto que el ascenso de la incidencia de los 6 a los 12 meses es del 1% en los dos casos. Hay que tener en consideración que el riesgo hemorrágico no es el mismo en todos los pacientes, y que en ciertos casos la probabilidad de sangrados (mayores o menores) tras el inicio de la anticoagulación se verá incrementada. Para ello, el clínico debe tener identificados y caracterizados los factores de riesgo hemorrágico.

Tanto los autores de TESEO (301) como en la presente tesis doctoral, se ha caracterizado la presencia de dichos factores en los pacientes de la muestra. Ambos estudios coinciden en la relevancia del tumor primario no resecado como principal elemento de riesgo de sangrado, siendo menos frecuente la presencia de otros factores como las metástasis cerebrales, la ERC o el fallo hepático crónico.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Por tanto, y en base a estos datos, el Índice EIPHANY puede ser considerado como una herramienta válida para la predicción de eventos hemorrágicos tras el diagnóstico de TEP. Ello demuestra la viabilidad de usar una variable de respuesta compleja que incluya múltiples complicaciones graves de naturaleza diversa, a predecir mediante un mismo conjunto de variables. Los análisis realizados sostienen la necesidad de vigilar la aparición de sangrados en el contexto del tratamiento anticoagulante, especialmente en pacientes con factores de riesgo para ello.

4.3.6 Análisis de mortalidad en base a la estratificación realizada por el Índice EIPHANY

Hay dos puntos de interés dentro del análisis de mortalidad que se van a discutir por separado.

4.3.6.1 Análisis de las causas de fallecimiento

Respecto la causa del fallecimiento (*tabla 43*), si se toma en consideración el periodo de seguimiento completo (es decir, más allá del primer mes del diagnóstico de trombosis), lo esperable es que el motivo más común de muerte sea la progresión de la propia enfermedad oncológica.

Tabla 43 - Comparación de las causas de muerte en el periodo global de seguimiento de la población de tesis doctoral vs datos de registro TESEO (301)

	Tesis doctoral (n = 434)	TESEO (n = 270)
Complicaciones de la trombosis	2,3% (n = 10)	3,3% (n = 9)
Progresión del cáncer	74,2% (n = 322)	73% (n = 197)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

	Tesis doctoral (n = 434)	TESEO (n = 270)
Mixto (complicaciones trombotosis + progresión cáncer)	12% (n = 52)	16,3% (n = 44)
Retrombosis	0,9% (n = 4)	No reportado
Hemorragia	4,4% (n = 19)	2,2% (n = 6)
Infección	4,4% (n = 19)	3,3% (n = 9)
Otras causas de exitus	1,8% (n = 8)	1,8% (n = 5)

Los datos de esta serie así lo avalan, ya que el 74,2% de los fallecimientos ocurridos dentro del tiempo global de seguimiento son secundarios al propio cáncer. Este parámetro es similar al reportado por los investigadores de TESEO (301), cuyo porcentaje es del 73%.

Si se acota el estudio de mortalidad a los 30 primeros días post-diagnóstico de TEP (*tabla 44*), los autores de la publicación original del Índice EIPHANY (282) describen un 14,2% (n = 153) de mortalidad al mes de la aparición del evento trombótico, una cifra ligeramente superior a la de la presente tesis con un 11,5% (n = 104).

En cambio, la validación de Ahn et al (298) reporta un 5,4% (n = 14), lo cual resulta esperable porque su muestra se compone únicamente de TEP-I, entidad que se asocia a un mejor pronóstico como se discutirá posteriormente.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tabla 44 - Comparación de las causas de muerte en los 15-30 primeros días post-diagnóstico de TEP de la población de tesis doctoral vs datos de registro TESEO (301) vs validación de Ahn et al (298)

	Tesis doctoral (n = 104)	EIPHANY* (n = 109)	Ahn et al (n = 14)
Complicaciones de la trombosis	8,7% (n = 9)	17,4% (n = 19)	7,14% (n = 1)
Progresión del cáncer	43,3% (n = 45)	41,28% (n = 45)	35,71% (n = 5)
Mixto (complicaciones trombosis + progresión cáncer)	33,7% (n = 35)	15,59% (n = 17)	28,57% (n = 4)
Retrombosis	0% (n = 0)	No reportado	0% (n = 0)
Hemorragia	6,7% (n = 7)	5,5% (n = 6)	0% (n = 0)
Infección	5,8% (n = 6)	7,33% (n = 8)	14,28% (n = 2)
Otras causas de éxitus	1,9% (n = 2)	12,84% (n = 14)	1,8% (n = 2)

**Los datos reportados por estos autores corresponden a los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP*

Al profundizar en las causas de muerte en este periodo de tiempo se encuentra que el artículo inicial del árbol de decisión EIPHANY (282) hace un análisis descriptivo de ello, centrándose en los primeros 15 días post-diagnóstico de TEP.

A pesar de que, en la presente tesis, dicho análisis se realiza en el transcurso del primer mes, se puede apreciar que en ambos casos la progresión del cáncer vuelve a ser el motivo más común de fallecimiento: 43,3% en la presente tesis doctoral vs 41,28% en la publicación original del Índice EIPHANY. En la serie de Ahn et al (298) la propia patología maligna también es la causa más común de deceso, aunque el porcentaje es ligeramente inferior (35,71%).

Así, en periodos de tiempo inmediatamente posteriores al TEP, el riesgo de mortalidad por cáncer predomina sobre el riesgo trombótico, incluso aunque los pacientes siguen falleciendo a consecuencia del TEP de forma subaguda en los primeros 30-60 días post-diagnóstico. Este dato demuestra hasta qué punto la variable respuesta ‘mortalidad a 30 días’, usada de forma uniforme en el resto de modelos, puede llevar a errores graves en el manejo. Entre estos errores puede estar el sobretratamiento paradójico de pacientes con cáncer avanzado, con bajo riesgo de mortalidad por TEP, o el infratratamiento de pacientes en adyuvancia, sin riesgo de morir a corto plazo de cáncer.

No obstante, hay un matiz que hace distinto el análisis llevado a cabo dentro del primer mes post-TEP vs el periodo de seguimiento completo. Este matiz es el propio evento trombótico. En el caso de los primeros 30 días, el porcentaje de muertes secundarias al propio TEP o bien a una combinación de la trombosis con el tumor es superior, con unas cifras del 8,7% y el 33,7%, respectivamente.

Estos porcentajes difieren a los reportados por los autores del Índice EIPHANY (15,5% fallecimiento de origen mixto; 17,4% fallecimiento secundario al TEP), si bien hay que recalcar nuevamente que esta publicación (282) corresponde a un estudio retrospectivo en el que el estudio de las causas de muerte se describe en el periodo de las primeras dos semanas que siguen al diagnóstico del TEP. Por tanto, las discrepancias reflejan las distintas perspectivas de los clínicos a la hora de atribuir las causas de muerte en función de que los datos que manejen sean retrospectivos o directos.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En el caso de la serie de Ahn et al (298), si la muerte ha acontecido por complicaciones de la trombosis, la prevalencia es del 7,14% mientras que si es de origen mixto esta cifra asciende al 28,5%. Estos parámetros se aproximan más a los reportados en la presente tesis doctoral (8,7% y 33,7% respectivamente) que a los de la publicación original del Índice EIPHANY (282). Parece razonable que la mortalidad por trombosis sea menor en la serie de Ahn et al (298) por el hecho, ya comentado en varias ocasiones, de que su muestra está compuesta por eventos incidentales.

Si se comparan estas cifras con lo reportado en la literatura se comprueba que en TESEO (301), con una mediana de seguimiento de 5 meses, las muertes secundarias al evento trombótico representan un 3,3% y aquellas de origen mixto (trombosis + tumor) son un 16,3%. Estos datos se encuentran en sintonía con los reportados en la serie de esta tesis doctoral cuando se analiza la muerte durante el periodo de seguimiento completo, con un 12% de fallecimientos de origen mixto y un 2,3% provocados por el propio TEP.

En cuanto a otras causas de muerte, merece la pena resaltar que hay más eventos hemorrágicos en la serie de la presente tesis que en la publicación original de EIPHANY (6,7% vs 5,5%) así como en la correspondiente a TESEO (4,4% vs 2,2%). No se dispone de datos suficientes como para comparar el fallecimiento por retrombosis en esta serie vs las dos comentadas previamente.

Finalmente, hay que comentar que tanto en la publicación original de EIPHANY (282) como en la serie de Ahn et al (298) se reportaron más muertes por patología infecciosa en el primer mes post-diagnóstico de TEP (7,33% y 14,28%, respectivamente) que en la población de la presente tesis doctoral (5,8%).

Sin embargo, si se hace el análisis teniendo presente el periodo global de seguimiento post-diagnóstico de TEP y se compara con los datos de TESEO, la muerte por enfermedad infecciosa es más prevalente en los pacientes de esta tesis doctoral (4,4%) frente a los de dicho registro (3,3%). Esto puede depender del patrón diagnóstico de la patología infecciosa pulmonar en cada centro.

4.3.6.2 Relación entre la estratificación según el Índice EIPHANY y mortalidad

Existe una asociación estadísticamente significativa entre la estratificación según el Índice EIPHANY y el evento muerte. Esto parece razonable puesto que los pacientes que son estratificados como de riesgo intermedio o alto, son casos en los que hay mayor presencia de criterios de inestabilidad clínica/hemodinámica. Los pacientes de riesgo intermedio-alto también presentan factores oncológicos que pueden estar relacionados con un peor pronóstico a corto-medio plazo como una ausencia de resección del tumor primario o una enfermedad en progresión en base a criterios RECIST 1.1.

La publicación original del Índice EIPHANY (282) reporta mayores porcentajes de mortalidad asociados al aumento de la categoría de riesgo. Este dato concuerda con la información obtenida de la serie de la presente tesis doctoral. La validación de Ahn et al (298) relaciona la estratificación con las complicaciones a 15 y 30 días del diagnóstico de TEP pero no con mortalidad, por lo que no se dispone de otras validaciones para comparar los datos de la presente tesis doctoral.

La mediana de supervivencia del grupo de alto riesgo resulta significativamente más corta (4 meses) que en los pacientes de las categorías de riesgo intermedio o bajo (14,4 y 16,5 meses). Esto es indicativo de que los pacientes de alto riesgo requieren de un seguimiento clínico más estrecho en un periodo de tiempo que excede los primeros 15-30 días post-diagnóstico de TEP.

Cabe la posibilidad de que el deterioro y posterior fallecimiento ocurra en el contexto de la progresión de la enfermedad oncológica de base (vistos los datos del análisis de las causas de mortalidad expuestos en los párrafos previos) por lo que esto no hace más que reforzar la idea reflejada en varios puntos de la presente tesis doctoral que indica que un evento trombótico constituye el reflejo de una biología tumoral adversa (151).

Como idea de cierre de este subapartado se puede extraer que la estratificación de pacientes oncológicos con TEP según el Índice EIPHANY permite definir grupos pronósticos más allá del primer mes post-diagnóstico de TEP, favoreciendo la anticipación a desenlaces adversos tales como el fallecimiento por cáncer.

4.4 Análisis de eventos sospechados vs incidentales en el paciente oncológico

A lo largo de las distintas secciones de la presente tesis doctoral se ha realizado hincapié en la relevancia que puede tener la naturaleza del TEP en el paciente oncológico. De hecho, la propia estructura del árbol de decisión EIPHANY aporta una idea de lo distintos que pueden ser los eventos sospechados e incidentales a nivel pronóstico.

El primer grupo de embolias de pulmón probablemente presentaran uno o varios de los criterios de inestabilidad que constituyen la regla de estratificación inicial (HESTIA) de esta herramienta. A pesar de ello, el diagnóstico de evento incidental no es sinónimo de patología banal. Este tipo de entidades pueden tener una evolución clínica adversa e incluso en ocasiones desenlace fatal para el paciente que las padece. Por esta razón, se ha decidido dedicar una sección de esta tesis doctoral a llevar a cabo un análisis comparativo entre ambas formas (sintomática e incidental) de TEP.

El TEP-I representa una forma de trombosis asociada a cáncer de la cual se podría esperar un incremento epidemiológico en los siguientes años. Esto queda justificado por diversos factores, entre ellos una mejora técnica de los sistemas radiológicos de reevaluación de la enfermedad (184), un seguimiento más exhaustivo del cáncer, así como una preparación mayor de las distintas promociones de especialistas en radiología y oncología. Con el paso del tiempo, de forma hipotética, ello llevaría a un descenso paulatino en la tasa de eventos sospechados y de la mortalidad asociada a los mismos.

4.4.1 Perfil de pacientes como indicador de eventos sospechados/incidentales

El primer objetivo de este análisis ha sido tratar de identificar el perfil de paciente que resultaría candidato a presentar cada una de estas formas de TEP. Los resultados obtenidos han permitido establecer que la situación funcional es uno de los factores que guarda relación con el tipo de evento trombótico que presenta el paciente oncológico.

Una buena situación funcional (ECOG-PS 0-1) es una de las variables asociadas a la detección incidental del TEP. Además de la situación funcional, el tipo de patología tumoral también ha mostrado relacionarse con la naturaleza del evento trombótico. El análisis se ha llevado a cabo únicamente con los tres tipos de tumores más prevalentes de la serie, con vistas a evitar estragos aleatorios en otras formas de cáncer, por tamaño muestral insuficiente. El TEP resulta, con más frecuencia, un evento sospechado en pacientes con cáncer de pulmón y cáncer de mama:

- En el caso de las neoplasias pulmonares, esto no solamente podría justificarse por el mayor riesgo trombogénico de este tipo de cáncer (49) sino también por el perfil sintomático de este tipo de paciente. Entre los síntomas más frecuentes en individuos con cáncer de pulmón se encuentran la disnea, así como el dolor torácico por lo que cambios en los mismos son rápidamente percibidos por los pacientes y alertan de forma inmediata al oncólogo que probablemente llevará a cabo un estudio de imagen que busque descartar la trombosis o la progresión, eventos que en algunas ocasiones van inexorablemente conectados.
- En el campo de los tumores de mama, la aparición de síntomas compatibles con TEP puede incrementar la sospecha de esta patología en diferentes escenarios clínicos:
 - En el caso de tumores no metastásicos se encuentra el empleo de QT neoadyuvante o adyuvante (63) o la utilización de tamoxifeno en adyuvancia en cánceres tipo luminal (72).
 - En el ámbito de la patología metastásica, no se ha descrito que la enfermedad a distancia pulmonar resulte característica de alguno de los subtipos moleculares del cáncer de mama (305) por lo que, aunque la aparición de disnea o dolor pleurítico puedan ser sugestivos de una recaída/progresión pulmonar, no hay que menospreciar la posibilidad de eventos trombóticos en un tipo de enfermedad oncológica que, aunque resulte menos trombogénica que el resto,

puede estar manejada con recursos terapéuticos vanguardistas que incrementen la posibilidad de trombosis como son los iCDK 4/6. (75). El resultado puede estar también condicionado por el patrón de seguimiento que se hace a estas pacientes, y apoyaría el seguimiento mediante TC en mujeres con elevado riesgo trombótico.

En cambio, el cáncer de colon se ha asociado de forma significativa a una mayor proporción de eventos de naturaleza incidental. Resulta difícil encontrar una justificación a este dato más allá del patrón de seguimiento exhaustivo que reciben estos sujetos. Quizás los pacientes con cáncer colorrectal se sometan con mayor frecuencia a estudios de reevaluación en contexto de tratamiento quirúrgico (del tumor primario o metástasis), y ello permite la detección precoz de los fenómenos de TEP. Tampoco hay que descartar la influencia de la terapia anti-angiogénica, muy empleada en este tipo de tumor.

Otra posible explicación sería que son pacientes cuya mortalidad es inferior a la de otras entidades como el cáncer de pulmón. En consecuencia, a mayor tiempo de evolución de la patología, más estudios de reevaluación pueden llevarse a cabo y mayor probabilidad de diagnóstico de TEP-I. Finalmente, no se puede descartar la implicación de otros factores, como el uso frecuente de antiangiogénicos en cáncer colorrectal avanzado, que podrían influir en los procesos de estabilidad de los coágulos.

No obstante, para alcanzar una respuesta definitiva probablemente se requiera más investigación en este campo, así como comparación con series de pacientes que tengan características similares a la de la presente tesis doctoral.

No se han identificado otras variables en esta serie que definan de forma estadísticamente significativa qué tipo de paciente puede presentar un evento sospechado y quién podría desarrollar un TEP-I.

4.4.2 Características radiológicas de eventos sospechados vs incidentales

Desde un punto de vista radiológico se podría afirmar que eventos de naturaleza sospechada presentan una mayor “agresividad”. Esto se vería reflejado en el grado de afectación vascular ya que este tipo de TEPs son con mayor frecuencia bilaterales, llegando a comprometer vasos centrales y periféricos de manera simultánea.

No obstante, la mayor severidad del TEP sospechado no solamente se aprecia en las lesiones objetivadas a nivel de las arterias pulmonares sino también en otros elementos como son los datos de disfunción ventricular derecha o los AIFs.

En la introducción ya se ha hecho referencia de la relación de los AIFs (46) y de los datos de disfunción ventricular derecha (184) con un peor pronóstico en la evolución del paciente oncológico con TEP. Los datos de esta serie indican que, de forma significativa, hay mayor presencia de estos dos elementos en casos en los que el TEP es sospechado. Esto constituye una de las justificaciones de que los pacientes con esta modalidad de TEP tengan un peor supervivencia, tal y como se discutirá en la siguiente subsección.

Finalmente, desde un punto de vista oncológico, resulta relevante la utilización del estudio de imagen para valorar la evolución del cáncer que presenta el paciente. A la hora de analizar la reevaluación según criterios RECIST se encuentran diferencias estadísticamente significativas. No obstante, una correcta interpretación de los datos obtenidos requiere que se excluyan aquellos pacientes en los que la enfermedad oncológica no ha podido ser reevaluada.

Esto se justifica por el tipo de técnica con el que se diagnostican los eventos sospechados e incidentales. En el caso de los primeros se emplea una angio-TC de vasos pulmonares, lo cual implica que otras estructuras anatómicas quedan fuera del alcance del radiólogo para llevar a cabo una reevaluación tumoral completa. Además, en una angio-TC la evaluación del parénquima pulmonar no es tan buena como en una TC de tórax reglada, solicitada para tal finalidad.

Aun así, en ciertos casos esta técnica puede proporcionar datos de interés, por ejemplo, cuando se trata de pacientes con neoplasias pulmonares de afectación exclusivamente torácica o casos en los que aparecen nódulos pulmonares metastásicos donde previamente había parénquima sano.

Independientemente de que se excluyan los casos en los que la enfermedad no ha podido ser reevaluada, los datos reflejan que la aparición de un TEP-S o un TEP-I se asocia con fenómenos de progresión del cáncer subyacente, lo que refuerza la idea repetida varias veces a lo largo de este texto de que la trombosis es reflejo de una biología tumoral adversa (151).

Al margen de esto último, y a pesar de las limitaciones de una angio-TC para una reevaluación completa, los parámetros de esta serie indican que los eventos incidentales son de mejor pronóstico. Además de que resulte más probable que un paciente con evento incidental sea catalogado como de riesgo bajo-medio según el Índice EIPHANY, los casos en los que la trombosis no es sospechada presentan con mayor frecuencia respuestas completas o parciales de su enfermedad oncológica. En cambio, los eventos sospechados se vinculan en mayor proporción con progresión del cáncer (62,29% en caso de TEP-S frente a 39,42% si se trata de un TEP-I). El porcentaje de enfermedad estable es similar entre ambos colectivos.

4.4.3 Manejo y evolución de eventos sospechados vs incidentales

Los datos de la presente serie indican que existen diferencias estadísticamente significativas en el ámbito de manejo de los eventos sospechados e incidentales. La mayor inestabilidad de estos pacientes, marcada por la estratificación realizada con el Índice EIPHANY, así como la existencia de datos adicionales que pueden asociarse a una peor evolución (como son la presencia de AIFs y de datos de disfunción del VD) son criterios que justifican que los casos de TEP-S fueran hospitalizados en mayor proporción.

De hecho, la potencial gravedad de esta forma de TEP no solamente se ve reflejada en las diferencias el ámbito de manejo, sino que en el caso de los pacientes hospitalizados se describen diferencias estadísticamente significativas en la duración del proceso de hospitalización.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Como ya se ha indicado previamente, evento incidental no es sinónimo de TEP inocuo. Más de la mitad (73,61%) de los pacientes con TEP-NSS se manejaron en hospitalización, y hasta poco más de una tercera parte (37,3%) de los TEP-NSA fueron inicialmente ingresados.

Sin embargo, las diferencias ya comentadas entre ambas formas de TEP probablemente sean las razones por las que, en el caso de estancia hospitalaria, ésta sea más prolongada si se trata de un TEP-S. En particular, algunos TEP-I son claramente epifenómenos asociados a procesos fisiopatológicos complejos, entremezclados con progresión tumoral e infecciones.

La propia estructura y funcionamiento del árbol de decisión EIPHANY invita a pensar que los eventos sospechados tienen una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones que aquellos que son de tipo incidental. Los datos de esta serie así lo indican (20,69% para TEP-S vs 15,28% para TEP-NSS vs 4,35% en caso de TEP-NSA), siendo estas diferencias significativas desde una perspectiva estadística.

No obstante, hay que tener presente que la mayor probabilidad, en casos sospechados, de eventos adversos posteriores al diagnóstico de TEP, no es marcador diferencial de qué tipo de complicación se puede llegar a desarrollar. Esto se confirma tras el análisis de las complicaciones a 15 días, en el que ninguna de ellas fue significativamente superior en las categorías de sucesos sospechados o incidentales.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

En base a todos los datos expuestos previamente (relacionados con los criterios de inestabilidad, estratificación de Índice EIPHANY, reevaluación radiológica de la enfermedad oncológica y presencia de AIFs/datos de disfunción ventricular derecha) resulta lógico que se haya confirmado el peor pronóstico de los eventos sospechados, con una mediana y una probabilidad de supervivencia a los 6 meses del diagnóstico de TEP significativamente inferior.

Si se comparan los datos de supervivencia de la serie de TESEO (301) frente a los de la presente tesis doctoral se puede ver que las dos poblaciones siguen la misma tendencia. En TESEO (301), la tasa de supervivencia a los 6 meses para TEP-NSA resultó de 80,9% (frente a 74,83% en los de la presente tesis doctoral), 55,9% para TEP-NSS (frente a 58,33% en los de la presente tesis doctoral) y 55,5% para TEP-S (frente a 54,86% en los de la presente tesis doctoral)

Finalmente, es destacable que la forma de presentación del TEP (TEP-S, TEP-NSS y TEP-NSA) está relacionada con el motivo de fallecimiento del paciente, lo cual parece razonable. En aquellos casos en los que el TEP se manifiesta con síntomas, el deceso estará relacionado o bien con eventos hemorrágicos o puede ser de naturaleza mixta (influyendo no solamente el cáncer sino también las complicaciones del propio TEP).

En cambio, si el TEP resulta completamente asintomático, y más si tenemos en cuenta la relación estadísticamente significativa que se ha demostrado entre la estratificación por el Índice EIPHANY y la forma de presentación del TEP, lo que va a provocar el fallecimiento del paciente probablemente no será la trombosis sino su patología oncológica de base.

que en los pacientes con eventos sospechados el TEP estuviera implicado con frecuencia en el motivo de la muerte, ya fuera de forma exclusiva o concomitante a complicaciones derivadas de la propia enfermedad oncológica. No obstante, el bajo número eventos impide disponer de poder estadístico para testar la hipótesis.

4.5 Análisis del manejo ambulatorio del TEP en el paciente oncológico

A lo largo de esta tesis doctoral se ha insistido en la importancia de no cometer errores a la hora de tomar la decisión de manejar ambulatoriamente a un paciente oncológico diagnosticado de TEP. También se ha defendido el papel del Índice EIPHANY como herramienta para ello.

Encontrar el perfil de paciente que se podría manejar de forma ambulatoria es uno de los caballos de batalla más importantes dentro de la investigación en el ámbito del TEP, tanto en la población global en general, como en los pacientes oncológicos en particular. Los primeros estudios en este ámbito fueron llevados a cabo por especialistas en Neumología, quienes sugirieron que el manejo ambulatorio del TEP en pacientes de bajo riesgo podría ser seguro. Sin embargo es muy importante saber identificar quienes son esos pacientes de bajo riesgo. Para ello se han planteado varios enfoques:

- En 2010, Kovacs et al publicaron un estudio retrospectivo unicéntrico en el que trataban de identificar cuáles eran los criterios que podían asociarse con una mayor seguridad a la hora de tomar la decisión de manejar ambulatoriamente a un paciente con TEP. Estos criterios fueron cuatro: la estabilidad hemodinámica, la no necesidad de oxigenoterapia, la no necesidad de

narcóticos para el manejo del dolor secundario a la trombosis y la ausencia de criterios de alto riesgo hemorrágico (306).

- Se dispone de modelos multivariantes como PESI. En julio de 2011, Aujesky et al publicaron un estudio de no inferioridad en el que pacientes de hasta 19 Servicios de Urgencias de distintos países con TEP sintomático y bajo riesgo de mortalidad (pacientes de tipo I y II según escala PESI) eran randomizados a ser manejados en hospitalización o de forma ambulatoria (1:1). Se demostró que, en este perfil de pacientes, el manejo ambulatorio podía ser seguro y efectivo (307).
- Se dispone de los criterios HESTIA, publicados en agosto de 2011. Estos criterios se adaptan a los reportados en el estudio de Kovacs et al (307). Los investigadores demostraron que, si se seguían dichos criterios para decidir quién era candidato a manejo ambulatorio, las tasas de retrombosis, sangrado mayor y mortalidad en los 3 primeros meses resultaban muy bajas (2%, 0,7% y 1%, respectivamente). Posteriormente, se publicó que estos criterios tenían valor pronóstico (284 y 308).

Por tanto, estos investigadores usaron tanto escalas validadas como criterios de exclusión pragmáticos para seleccionar a los pacientes. El debate sobre la mejor forma de clasificar a los pacientes ha persistido durante años. EIPHANY ha tratado de aunar ambos enfoques.

Todo este trabajo y este esfuerzo en investigación dentro de la población con TEP se ha intentado trasladar al ámbito de la Oncología. Sin embargo, en este campo hay menos evidencia porque no se dispone de estudios aleatorizados. No obstante, hay algunas experiencias que merece la pena destacar:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- Siragusa et al impulsaron en 2005 un programa para definir el perfil de pacientes oncológicos con TEP en el que el manejo ambulatorio pudiera considerarse seguro. Se planteó el manejo ambulatorio en aquellos casos que no reunían criterios de ingreso por otros motivos distintos al TEP, no presentaban sangrado activo o no requerían de medicación analgésica de tercer escalón para controlar el dolor. Tras 6 meses de seguimiento, no se demostraron diferencias en términos de recurrencia, sangrado mayor o mortalidad en el grupo de pacientes hospitalizados frente aquellos que se manejaron inicialmente de forma ambulatoria (309).
- Font et al publicaron en 2014 los datos de una cohorte prospectiva de 138 pacientes con cáncer y TEP, en la que se trataba de ver si era factible manejar a este tipo de pacientes de manera ambulatoria y si las escalas pronósticas disponibles hasta dicha fecha resultaban de utilidad para apoyar al clínico en la toma de este tipo de decisiones. Confirmaron nuevamente que existía un perfil de pacientes que se podía beneficiar de este tipo de manejo, pero que los modelos pronósticos de los que se disponía en dicha fecha no resultaban adecuados. Este trabajo fue una de las semillas que condujo al desarrollo del Índice EIPHANY (293).
- Muñoz et al reportaron en el año 2020 una serie prospectiva de pequeño tamaño (25 pacientes) que presentaban TEP-I y que no estaba asociado a disfunción cardíaca. Tras un periodo de seguimiento de 90 días, no se reportaron recurrencias ni tampoco mortalidad, aunque sí una tasa de sangrados mayores del 4%. A pesar de las limitaciones del estudio, los datos indicaban que el manejo ambulatorio del TEP asociado a cáncer podía ser efectivo y seguro en pacientes seleccionados (310).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Entre los pacientes que componen esta tesis doctoral, solamente un 39% (n = 351) se manejaron de forma ambulatoria. Si se compara con los datos de TESEO (305), se aprecia que los investigadores de este registro reportan una proporción de pacientes manejados de forma ambulatoria mayor (44,9%).

Este dato es esperable, teniendo en consideración que TESEO recoge otras formas de trombosis asociada a cáncer que no necesariamente precisan de ingreso hospitalario como las de MMII, las asociadas a catéter o las esplácnicas.

En general, se vio que los pacientes manejados ambulatoriamente estaban constituidos por un grupo que en su mayoría (76,9%) tenía una buena situación funcional (ECOG-PS 0-1). Si esta población se estratifica por tipos tumorales, los tres más prevalentes continúan siendo pulmón, colorrectal y mama. Sin embargo, es destacable que en el subgrupo de pacientes manejados de forma ambulatoria hay una menor proporción de cáncer de pulmón (24,5% vs 26,3% en población global) y mayor de las neoplasias de colon (24,5% vs 18,7% en población global).

Estas cifras, en especial el ascenso visto en caso del cáncer colorrectal, pueden relacionarse con lo que se ha descrito en la sección previa relacionado con los eventos sospechados e incidentales. El cáncer de colon se asocia a una mayor proporción de eventos incidentales, como ya se ha comentado, y este tipo de TEP es más propenso a ser manejado de forma ambulatoria que uno cuyo diagnóstico es sospechado, tal y como ocurre con el cáncer de pulmón.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La mayor parte (88,9%, n = 312) de la cohorte de pacientes manejados de forma ambulatoria presentaron un evento de naturaleza incidental y, de hecho, en el momento de la asistencia sanitaria, el paciente que se situaba frente al médico era en la mayor parte de los casos asintomático (78,9%, n = 277), lo cual es lógico puesto que parece más probable que se pueda plantear manejo inicial domiciliario en un paciente que no presente síntomas.

La naturaleza del TEP permite intuir cuál ha sido, con mayor probabilidad, la técnica radiológica que ha llevado al diagnóstico del mismo: se trata de la TC para reevaluación RECIST, como se puede ver en prácticamente tres cuartas partes de los pacientes manejados de forma ambulatoria (77,2%, n = 271).

A pesar de que se optara por un manejo ambulatorio, la forma de evaluación más comúnmente asociada a la trombosis vuelve a ser la progresión (25,9%, n = 91), seguida de la enfermedad estable (23,4%, n = 82), respuesta parcial (17,9%, n = 63) y respuesta completa (8,3%, n = 29), existiendo un porcentaje de casos que no resultaron revaluables (24,5%, n = 86). Por tanto, parece ser que la decisión del manejo ambulatorio de un TEP no viene marcada por el estado de la patología tumoral subyacente.

Al analizar las características radiológicas del TEP en la cohorte de pacientes manejados ambulatoriamente, tanto en el estudio de Muñoz et al (310) como en la presente tesis doctoral se puede apreciar que es más común plantear este tipo de manejo en los casos de afectación unilateral.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- En los pacientes procedentes de la tesis doctoral manejados ambulatoriamente un 64,4% (n = 226) tenían un TEP unilateral, mientras que un 35,6% (n = 125) resultaba de naturaleza bilateral.
- En los pacientes procedentes de la serie de Muñoz et al (310) un 72% (n = 18) presentaban un TEP unilateral, frente a un 28% (n = 7) que tenían afectación bilateral.

Desde un punto de vista radiológico se puede apreciar que, dentro de los pacientes correspondientes a la presente tesis doctoral manejados de forma ambulatoria, lo más habitual es que el TEP sea de afectación periférica (40,5%, n = 142). Esto justifica que en este grupo de pacientes la trombosis se localice mayoritariamente en las arterias pulmonares segmentarias (65,8%, n = 231). De hecho, en el estudio de Muñoz et al (310) en el que todos los pacientes son manejados de forma ambulatoria, los vasos más frecuentemente implicados son las arterias pulmonares segmentarias (52%, n = 13).

Aun así, hay que tener en consideración que la localización de la trombosis no es el criterio que define la elección del ámbito del manejo ya que, por ejemplo, en los pacientes de esta tesis doctoral que han sido manejados de forma ambulatoria, existía afectación de las arterias pulmonares lobares en un 52,4% (n = 184) y de las arterias pulmonares principales en un 21,4% (n = 75). Muñoz et al (310) reporta este tipo de afectación en un 36% (n = 9) y 8% (n = 2), respectivamente.

En relación a los datos de disfunción del VD, son poco prevalentes en los pacientes manejados ambulatoriamente. Su porcentaje es inferior al 10% en la cohorte de pacientes ambulatorios de la tesis y del 0% en la serie de Muñoz et al (310).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

También se ha visto que la presencia de AIFs no alcanza una tercera parte del total de los pacientes de la tesis manejados de forma ambulatoria (32,5%, n = 114). Teniendo en cuenta la importancia pronóstica tanto de la disfunción del VD como de los AIFs (46, 184) y su impacto en los eventos sospechados, parece razonable que su presencia sea menor en casos que se tratan de inicio a nivel extrahospitalario.

Los criterios HESTIA (o sus modificaciones) constituyen un grupo de criterios de exclusión habitualmente usados en ensayos clínicos para contraindicar el manejo ambulatorio del TEP (284 y 299). Si bien no fueron concebidos como factores pronósticos sino criterios de sentido común de manejo, de forma esperable algunos autores han encontrado que los TEPs con criterios de alto riesgo HESTIA tienen una peor evolución (308).

Así, los criterios de HESTIA (284) al diagnóstico de TEP (*tabla 43*) constituyen uno de los puntos clave en el presente estudio puesto que inicia la estratificación en el primer nodo según el árbol de decisión EIPHANY y permite tener una idea aproximada de cuál puede ser la gravedad inicial que presentan los pacientes.

Tabla 43 - Comparación de criterios de inestabilidad de la cohorte de individuos manejados de forma ambulatoria versus población completa de la tesis doctoral

Parámetro	Sub-parámetro	Casos ambulatorios (n = 351)	Población completa (n = 900)
Criterios de HESTIA	Paciente de bajo riesgo (no criterios de riesgo)	65,8% (n = 231)	38,9% (n = 350)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Parámetro	Sub-parámetro	Casos ambulatorios (n = 351)	Población completa (n = 900)
	Paciente de alto riesgo (≥ 1 criterio de riesgo)	34,2% (n = 120)	61,1% (n = 550)
Riesgo de sangrado elevado al diagnóstico de TEP	Sí	15,7% (n = 55)	16% (n = 144)
	No	84,3% (n = 296)	84% (n = 756)
Disnea súbita o progresiva al diagnóstico de TEP	Sí	13,4% (n = 47)	37,4% (n = 337)
	No	86,6% (n = 304)	62,6% (n = 563)
FC, al diagnóstico de TEP, superior a 110 lpm	Sí	5,7% (n = 20)	16,8% (n = 151)
	No	94,3% (n = 331)	83,2% (n = 749)
TAS, al diagnóstico de TEP, inferior a 100 mmHg	Sí	4,6% (n = 16)	8,9% (n = 80)
	No	95,4% (n = 335)	91,1% (n = 820)
FR, al diagnóstico de TEP, igual o superior a 30 lpm	Sí	1,1% (n = 4)	2,6% (n = 23)
	No	98,9% (n = 347)	97,4% (n = 877)
StO₂(aire ambiente), al diagnóstico de TEP, inferior al 90%	Sí	0,9% (n = 3)	9,9% (n = 89)
	No	99,1% (n = 348)	90,1% (n = 811)
Recuento plaquetario inferior a 50000 células/mm³	Sí	0,6% (n = 2)	1,3% (n = 12)
	No	99,4% (n = 349)	98,7% (n = 888)
Sangrado clínicamente relevante concomitante al diagnóstico de TEP	Sí	0,3% (n = 1)	0,7% (n = 6)
	No	99,7% (n = 350)	99,3% (n = 894)

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; StO₂: saturación de oxígeno; TAS: tensión arterial sistólica; TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Sólo un 39,2% (n = 120) de los pacientes de esta tesis doctoral manejados de forma ambulatoria presentaron 1 o más de estos criterios de riesgo mientras que, en el caso de la población completa, el porcentaje ascendía hasta el 65,8% (n = 550). Al margen de una menor prevalencia de los criterios de riesgo en los pacientes manejados de forma ambulatoria, lo cual resulta razonable, un aspecto interesante reside en la prevalencia de cada uno de dichos criterios.

Mientras que en la población global el que más se repetía era la disnea súbita o progresiva (37,4%, n = 337), en el caso de los pacientes manejados de forma ambulatoria, la primera posición correspondió al riesgo elevado de sangrado al diagnóstico de TEP (15,7%, n = 55).

Dado que se trata de pacientes en los que en su mayoría el diagnóstico ha sido incidental, resulta esperable que los criterios de riesgo que no se basan en síntomas/signos propios del TEP tengan un mayor peso. Este dato hace reflexionar sobre la necesidad de disponer de escalas de sangrado o formas de predecirlo, porque parece que la simple presencia de un tumor en la mucosa no siempre se asocia con sangrados.

Al tratarse de pacientes en los que se tomó la determinación inicial de manejarlos en domicilio es esperable que, si existe un buen juicio clínico subyacente, la evolución sea favorable. Esto se ha confirmado ya que se puede apreciar que, en los pacientes en los que se optó inicialmente por manejo ambulatorio, el porcentaje de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP fue menor con respecto a la población completa de la tesis doctoral (2,6% vs 11,9%) y la mediana de tiempo hasta la aparición de dichos problemas fue mayor (10 vs 4 días).

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

De hecho, la estratificación llevada a cabo por parte del Índice EIPHANY (tabla 44) confirma que en esta cohorte la mayor parte de los casos (46,4%) corresponde a pacientes de bajo riesgo, al contrario que ocurre en la cohorte completa donde el grupo predominante es el de alto riesgo (20,5%).

Tabla 44 - Comparación de tasa de complicaciones y estratificación según Índice EIPHANY de cohorte de pacientes manejados de forma ambulatoria versus población global de la tesis

Parámetro	Subparámetro	Pacientes ambulatorios (n = 351)	Población completa (n = 900)
% de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP		2,6% (n = 9)	11,9% (n = 107)
Mediana de días hasta aparición de complicaciones		10 días	4 días
Grupo de bajo riesgo	% de pacientes	46,4% (n = 163)	25,77% (n = 232)
	Tasa de complicaciones	2,45% (IC 95% 0,96 - 6,13)	2,16% (IC 95% 0,93 - 4,95)
Grupo de riesgo intermedio	% de pacientes	31,3% (n = 100)	25,44% (n = 229)
	Tasa de complicaciones	0,9% (IC 95% 0,16 - 4,97%).	5,24% (IC 95% 3,02 - 8,93).
Grupo de alto riesgo	% de pacientes	22,2% (n = 78)	48,77% (n = 439)
	Tasa de complicaciones	5,13% (IC 95% 2,01 - 12,46)	20,5% (IC 95% 16,99 - 24,52)

TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Las tasas de complicaciones son similares en ambos colectivos dentro de los pacientes de bajo riesgo (2,45% vs 2,16%), mientras que los eventos adversos se ven marcadamente reducidos tanto en categoría de riesgo intermedio (0,9% en ambulatorios vs 5,24% en población completa de la tesis) como en riesgo alto (5,13% en ambulatorios vs 20,5% en población completa de la tesis).

Resulta llamativo que la tasa de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP haya sido mayor en el grupo de bajo riesgo que en la categoría de riesgo intermedio. Estos resultados podrían interpretarse como meras oscilaciones estadísticas, ya que el estudio no se diseñó específicamente para evaluar este aspecto. Por este motivo, sería conveniente que en este ámbito el modelo sea empleado en base a dos categorías alto riesgo vs bajo-intermedio, quizá proponiendo un ingreso corto para los clasificados en el primer subgrupo.

En cuanto al tipo de complicaciones desarrolladas (*tabla 45*), los datos reflejan que las dos más frecuentes son las mismas que se dan en población general: insuficiencia respiratoria y sangrado mayor. La tercera difiere, siendo la sepsis en el grupo manejado de forma ambulatoria frente a la hipotensión en población completa.

Tabla 45 - Comparación de la relación de complicaciones de pacientes manejados de forma ambulatoria versus población global de la tesis

	Pacientes ambulatorios (n = 351)	Población completa (n = 900)
Insuficiencia respiratoria	1,1% (n = 4)	6,6% (n = 59)
Sangrado mayor	0,9% (n = 3)	2,6% (n = 23)
Sepsis	0,3% (n = 1)	2,1% (n = 19)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

	Pacientes ambulatorios (n = 351)	Población completa (n = 900)
Otras complicaciones	0,3% (n = 1)	2% (n = 18)
Hipotensión (TAS < 90 mmHg)	0% (n = 0)	2,3% (n = 21)
Ingreso en UCI	0% (n = 0)	2% (n = 18)
Fallo del VD	0% (n = 0)	1,8% (n = 16)
Insuficiencia renal	0% (n = 0)	1,2% (n = 11)
VMNI	0% (n = 0)	0,8% (n = 7)
IOT	0% (n = 0)	0,7% (n = 6)
Fibrinolisis	0% (n = 0)	0,6% (n = 5)
RCP	0% (n = 0)	0,1% (n = 1)

IOT: incubación orotraqueal; RCP: reanimación cardiopulmonar; TAS: tensión arterial sistólica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: ventrículo derecho; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Respecto al análisis de causas de mortalidad en pacientes de esta tesis que fueron manejados ambulatoriamente, se puede comprobar que en este grupo la trombosis no fue causa única de muerte en ningún paciente, aunque pudo estar implicada en combinación con la enfermedad oncológica de base en uno de los casos (*tabla 46*).

Tabla 46 - Comparación de las causas de muerte de pacientes manejados de forma ambulatoria versus población global de la tesis

	Pacientes fallecidos con manejo inicial ambulatorio (n = 129)	Pacientes fallecidos en población completa (n = 434)
Complicaciones del TEP	0% (n = 0)	2,3% (n = 10)
Progresión del cáncer	87,6% (n = 113)	74,2% (n = 322)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

	Pacientes fallecidos con manejo inicial ambulatorio (n = 129)	Pacientes fallecidos en población completa (n = 434)
Mixto (complicaciones del TEP + progresión cáncer)	3,1% (n = 4)	12% (n = 52)
Retrombosis	1,6% (n = 2)	0,9% (n = 4)
Hemorragia	3,9% (n = 5)	4,4% (n = 19)
Infección	2,3% (n = 3)	4,4% (n = 19)
Otras causas de éxitus	1,6% (n = 2)	1,8% (n = 8)

TEP: tromboembolismo pulmonar

Dado que, como se ha insistido previamente, se trata de pacientes con datos de mejor pronóstico, es comprensible que, dentro del periodo de seguimiento de los pacientes de la presente tesis doctoral, la proporción de pacientes fallecidos sea inferior en el caso de los TEP que fueron manejados inicialmente de manera ambulatoria (36,75% vs 48,22% en población global). Además, la mayor parte de los fallecimientos ocurridos en los pacientes de forma ambulatoria fue secundaria a la progresión del cáncer (87,6%, n = 113), no reportándose ninguna muerte atribuible exclusivamente al propio evento trombótico

En definitiva, los datos sobre el manejo ambulatorio del paciente con TEP son escasos y se precisa una mayor investigación en este campo puesto que un tratamiento extrahospitalario inicial en aquellos en los que esté indicado podría mejorar la calidad de vida del paciente, optimizaría el uso de recursos hospitalario y limitaría la cantidad de daños secundarios a la iatrogenia por hospitalización (309).

Al contrario, en casos de TEP paucisintomático, una clasificación de alto riesgo podría sugerir la necesidad de un periodo de observación intrahospitalario, al menos hasta comprobar el efecto inicial de la terapia anticoagulante. El índice EIPHANY es una herramienta que actúa como aliado del médico para reforzar con criterios científicos este tipo de toma de decisiones.

4.6 Aplicabilidad clínica

La Oncología Médica es una especialidad que ha experimentado una evolución significativa en los últimos años. Estos cambios se justifican, principalmente, por los avances dentro del campo de la biología molecular lo cual ha repercutido directamente sobre los tratamientos a aplicar en los pacientes, y ello ha tenido consecuencias positivas tanto en calidad de vida como pronóstico de algunas formas de patología oncológica.

A pesar de ello, existen ciertas complicaciones a las que todavía hay que hacer frente y que seguirán siendo una fuente de morbilidad en el futuro. Parte de estos eventos son atribuibles a las terapias empleadas, como podría ser el caso de la fiebre neutropénica. En cambio, otros problemas son inherentes a la propia enfermedad oncológica, y aquí se incluye la ETEV.

Sea cual fuere la complicación desarrollada por el paciente oncológico se plantea un reto común en todas ellas: ¿qué hacer con el paciente que muestra estabilidad clínica y hemodinámica?. El temor del médico reside en tomar una decisión equivocada con este perfil de enfermos porque cabe la posibilidad de que se remita a domicilio a un paciente con riesgo potencial de desarrollar complicaciones mortales a corto plazo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Por tanto, el desarrollo de herramientas que ayuden al clínico a realizar la elección correcta, en cuanto al manejo de este tipo de pacientes, resulta mandatorio. Esta idea recoge un concepto general que se está usando en otros campos. Así, en el ámbito de las infecciones, la validación del modelo CISNE (311) ha permitido mejorar la toma de decisiones en el manejo del paciente oncológico con fiebre neutropénica y estabilidad clínica/hemodinámica aparente, mejorando las carencias de escalas previas como la del grupo MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (312, 313). La validación supuso la incorporación de este score a las guías de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Americana de Patología Infecciosa (IDSA), como primera opción para la valoración en el paciente con cáncer que no muestra signos de inestabilidad (314).

Siguiendo la estela de este modelo, la publicación del Índice EIPHANY (282) supuso un primer paso para mejorar la asistencia en el paciente oncológico con TEP y una herramienta necesaria dada la relevancia de esta entidad en términos de morbimortalidad.

La aplicabilidad clínica es la razón de ser de escalas, índices o algoritmos. En el ámbito del TEP asociado a cáncer es relevante predecir quién va a presentar problemas en días posteriores a la aparición del evento trombótico. Los datos de S y VPP obtenidos indican que, con los distintos modelos disponibles, es posible llegar a dichas conclusiones, pudiendo considerarse a EIPHANY equiparable al resto de escalas. No obstante, la probabilidad más importante en este escenario es que si se clasifica a un paciente como de bajo riesgo, se tenga la máxima certeza posible de que no se está cometiendo un error. Por ello, los valores de VPN y LR- indican que el Índice EIPHANY es superior a todas estas herramientas.

Con estos datos la pregunta clave sería, ¿cuáles serían los criterios de aplicabilidad de esta herramienta? Esto se respondería contestando a las siguientes cuestiones:

- ¿Quién?: EIPHANY se puede emplear con cualquier paciente mayor de 18 años de edad diagnosticado de un tumor sólido con TEP (tanto sospechado como incidental) y que presente enfermedad oncológica activa o bien se encuentre en tratamiento antineoplásico (relevante en el ámbito de las adyuvancias).
- ¿Cuándo?: EIPHANY debe de calcularse en el momento del diagnóstico del TEP.
- ¿Dónde?: EIPHANY es aplicable tanto en pacientes ambulatorios como en aquellos casos en los que el TEP se diagnostica en hospitalización.

Por tanto, en base a esto el Índice EIPHANY se presenta como la nueva herramienta de referencia para aplicar en el ámbito del TEP asociado a cáncer.

4.7 Limitaciones

A pesar de los buenos resultados obtenidos, la herramienta no es perfecta y a la hora de analizar e interpretar todos los datos se han detectado algunas limitaciones:

1. En el grupo de bajo riesgo el margen es ligeramente superior al 2% planteado inicialmente (2,79%), lo que presumiblemente se justifica por la heterogeneidad residual dentro de este grupo.

En todo caso, la magnitud de la desviación no parece clínicamente relevante.

2. No se ha logrado alcanzar la significación estadística para la asociación entre la variable cirugía del tumor primario y el desarrollo de complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP, siendo el valor p de 0,07. Si bien la tendencia es similar a la observada en el artículo original, la causa presumible es el cambio en el patrón diagnóstico, que desvía a un porcentaje sensible de pacientes de este nodo del árbol de decisión. Los patrones de diagnóstico y manejo del centro deben ser, por tanto, tenidos en cuenta en la interpretación de este modelo.
3. El Índice EIPHANY presenta una E ostensiblemente baja probablemente atribuible a que el criterio HESTIA más frecuente es la disnea súbita. Sin embargo, las consecuencias de los falsos positivos (ingresos cortos a sujetos sin complicaciones) son cualitativamente más leves que el impacto de los falsos negativos (pacientes graves manejados en el domicilio). Por tanto, los modelos con este perfil son útiles para descartar el desarrollo de complicaciones.
4. El índice EIPHANY presenta un VPP inferior al resto de escalas tanto para la detección de 15 días post-diagnóstico de TEP como para predecir mortalidad en los 30 días siguientes a la aparición de la trombosis. Sin embargo, esto se compensa por el análisis de costes explicado en el apartado anterior.
5. No se ha demostrado la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la estratificación en base al índice EIPHANY y el desarrollo de fenómenos de retrombosis. Estos eventos representa una fuerte de incertidumbre pronóstica que debe ser tenida en cuenta en determinados pacientes.
6. Un aspecto importante es que algunas complicaciones graves pueden no derivar del evento índice sino de un segundo TEP grave, días después de un primer evento de bajo riesgo que actuaría de heraldo. La incertidumbre de la clasificación en este caso es evidente.

5. CONCLUSIONES

1. La validación del índice EIPHANY en una muestra de naturaleza prospectiva proporciona suficiente evidencia científica como para considerarlo adecuado para recomendar su uso en la práctica asistencial habitual.
2. Los parámetros valor predictivo negativo y razón de verosimilitud negativa del Índice EIPHANY con respecto al resto de escalas son puntos clave para su validación puesto que indican que la probabilidad de complicaciones a 15 días del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en un paciente clasificado como de bajo riesgo resulta ínfima.
3. Los parámetros valor predictivo negativo y razón de verosimilitud negativa del Índice EIPHANY con respecto al resto de escalas son puntos clave para su validación puesto que indican que la probabilidad de mortalidad a 30 días del diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en un paciente clasificado como de bajo riesgo resulta ínfima.
4. La estratificación de pacientes en base al Índice EIPHANY no se relaciona de forma estadísticamente significativa con la posibilidad de retrombosis durante el seguimiento, aunque sí con eventos hemorrágicos. Por ello, el clínico debe de monitorizar de forma estrecha a los pacientes con tromboembolismo pulmonar para anticiparse a estos eventos.
5. El Índice EIPHANY constituye una herramienta sólida para apoyar en la práctica clínica asistencial a la hora de tomar decisiones, basadas en el principio de precaución, respecto al manejo ambulatorio de los pacientes oncológico con tromboembolismo pulmonar.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Trousseau A. "Phlegmasia alba dolens," Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, vol. 3, pp. 654–712, 1865, translated by the New Sydenham Society, London as 'Lectures on Clinical Medicine delivered at the Hotel Dieu de Paris', pp. 281–95, 1872.
2. Falanga A, et al. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013 Feb;11(2):223-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279708>
3. Magnus N, et al. Oncogenes and the coagulation system—forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. Thromb Res. 2014 .133(Suppl 2):S1–S9.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862126>
4. Heit JA, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002;162(11):1245-1248. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038942>
5. White RH, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. Thromb Haemost. 2005;93(2): 298-301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711746>
6. Spencer FA, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med. 2007;167(14): 1471-1475. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646600>
7. Gussoni G, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. Thromb Res. 2013;131(1):24-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141849>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

8. Braekkan SK, et al. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(10):1109-1115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418276>
9. Cohen AT, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017 Jan 5;117(1):57-65. doi: 10.1160/TH15-08-0686. Epub 2016 Oct 6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27709226>
10. Svendsen E, et al. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol.* 1989;42(2):135-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2475526>
11. Stein PD, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431186>
12. Khorana AA, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007; 110(10):2339-2346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17918266>
13. Walker AJ, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1404-1413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146958>
14. Streiff MB, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2013;11 (11): 1402-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225973>
15. Timp JF, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013 Sep 5;122(10):1712-23.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908465>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

16. Falanga A, et al. Pathophysiology 1. Mechanisms of Thrombosis in Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=31317478>
17. Streiff MB, et al. NCCN Guidelines Version 1.2019 Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
18. Khorana AA, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-490. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421425>
19. Agnelli G, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371741>
20. Connolly GC, et al. Emerging risk stratification approaches t cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20433985>
21. Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:401-404. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672974>
22. Ageno W, et al. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:651-658. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024592>
23. Hicks LK, et al. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: a pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Cancer* 2009;115:5516-5525. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711465>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

24. Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>
25. Mandalà M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21:871-876. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713246>
26. Darze ES, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-2580. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236926>
27. Kroger K, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282243>
28. Prandoni P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-960. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12484710>
29. Schmidt M, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012;271:608-618. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22026462>.
30. Khorana AA, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005. 104(12): 2822–2829. Disponible en:
31. Simanek R, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2010. 8(1):114–120. Disponible en:
32. Demers M, et al. Neutrophil extracellular traps: a new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology* 2003.2(2). Disponible en:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

33. Jick H, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet*. 1969 15(1):539–542. Disponible en:
34. Gran OV, et al. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *Haematologica*. 2016. 101(9):1046–1053. Disponible en:
35. Sode BF, et al. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. *CMAJ*. 2013. 185(5):E229–E237. Disponible en:
36. Rosendaal F Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999. 353(9159): 1167–1173. Disponible en:
37. Blom J, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 (293):715–722. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>
38. Pabinger I, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients—results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* . 2015. 13(1):17–22. Disponible en :
39. Sallah S, et al. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-579. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12008937>
40. Khorana AA, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-655. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893596>
41. Chew HK, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-464. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505267>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

42. Ogren M, et al. Trousseau's syndrome - what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2006;95:541-545. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525584>
43. Hall IE, et al. Predictors of venous thromboembolism in patients with advanced common solid cancers. *J Cancer Epidemiol* 2009;2009:182521-182521. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445797>
44. Levitan N, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-291. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499070>
45. Gerber DE, et al. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1310-1318. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525187>
46. Lee AY, et al. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:117-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814981>
47. Marras LC, et al. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000;89:640-646. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931464>
48. Connolly GC, et al. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20433985>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

49. Connolly GC, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:253-258. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026639>
50. Bauer KA, et al. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. Up to Date. October 2019. Wolters Kluwer. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/risk-and-prevention-of-venous-thromboembolism-in-adults-with-cancer?search=Risk%20and%20prevention%20of%20venous%20thromboembolism%20in%20adults%20with%20cancer.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
51. Blom JW, et al. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer*. 2006;42:410-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321518>
52. Wun T, et al. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pr Res Clin Haematol*. 2009. 22(1):9–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285269>
53. Larsen AC, et al. Treatment-related frequency of venous thrombosis in lower esophageal, gastro-esophageal and gastric cancer—a clinical prospective study of outcome and prognostic factors. *Thromb. Res*. 2015.135: 802–808. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743885>
54. Lee KW, et al. The incidence, risk factors and prognostic implications of venous thromboembolism in patients with gastric cancer. *J. Thromb. Haemost*. 2010. 8: 540–547. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040044>

55. Larsen AC, et al. Prevalence of venous thromboembolism at diagnosis of upper gastrointestinal cancer. *Br J Surg.* 2014;101:246-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24446107>
56. Metcalf RL, et al. Thrombosis in ovarian cancer: a case control study. *Br J Cancer.* 2014;110:1118-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448364>
57. Lee YG, et al. Risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Asian patients with non-small cell lung cancer. *Thromb Haemost.* 2014;111:1112-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477503>
58. Chew HK, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008;6:601-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208538>
59. Rauh-Hain JA, et al. Incidence and effects on mortality of venous thromboembolism in elderly women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1362-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000507>
60. Satoh T, et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. *Br J Cancer.* 2008;99(7):1034-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781175>
61. Matsuo K, et al. Predictive model of venous thromboembolism in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3):544-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23262205>
62. Lee L, et al. Association of clear cell carcinoma of the endometrium with a high rate of venous thromboembolism. *J Reprod Med.* 2009;54(3):133-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370896>

63. Heit JA, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. Arch Intern Med 2002;162:1245-1248. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038942>.
64. Falanga A, et al. Anticancer treatment and thrombosis. Thromb Res. 2012. 129(3): 353–359. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119391>
65. Lechner D, et al. Chemotherapy-induced thrombosis: a role for microparticles and tissue factor? Semin Thromb Hemost. 2008 34(2):199–203. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645926>
66. Seng S, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2012;30:4416-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150697>
67. Shah MA, et al. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. J Thromb Haemost. 2010;8:1702-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553384>
68. Petrelli F, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol. 2012;23(7):1672-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241897>
69. Zheng J, et al. Meta-analysis of the incidence and risk of arterial and venous thromboembolic events associated with anti-EGFR agents in non-small-cell lung cancer patients. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Oct;9(10):1389-1395. 2016 Aug 25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494194>

70. Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671254>
71. Elisei R, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002501>
72. Amir E, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1299-309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743022>
73. Hu HC, et al. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol.* 2012;61:1119-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336376>
74. Ehdai B, et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer.* 2012;118:3397-406. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072494>
75. Thein KZ, et al. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):479-487. doi: 10.1007/s10549-020-05783-3. Epub 2020 Jul 9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647939/>
76. Ay C, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636003>

77. Bennett CL, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008;299(8):914-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314434>
78. Ludwig H, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol. 2009;27(17):2838-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380447>
79. Glaspy J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer. 2010;102(2):301-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051958>
80. Johannesdottir SA, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population based case-control study. JAMA Intern Med. 2013;173(9):743-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546607>
81. Ahlbrecht J, et al. Tumour grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol. 2012;30:3870-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008313>
82. Duska LR, et al. When 'never-events' occur despite adherence to clinical guidelines: the case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. Gynecol Oncol. 2010; 116:374-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922988>
83. Semrad TJ, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. J Neurosurg. 2007;106:601-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17432710>

84. Tetzlaff ED, et al. The impact on survival of thromboembolic phenomena occurring before and during protocol chemotherapy in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer*. 2007;109:1989-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397035>
85. Abu Saadeh F, et al. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170:214-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830352>
86. Sparmann A, et al. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell*. 2004. 6(5):447–458. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542429>
87. Phan VT, et al. Oncogenic RAS pathway activation promotes resistance to anti-VEGF therapy through G-CSF-induced neutrophil recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 110(15):6079–6084. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530240>
88. Yu JL, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005. 105(4):1734–1742. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494427>
89. Milsom CC, et al. Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions: effect on tumor initiation and angiogenesis. *Cancer Res*. 2008 68(24):10068–10077. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074872>
90. Magnus N, et al. Oncogenic epidermal growth factor receptor up-regulates multiple elements of the tissue factor signaling pathway in human glioma cells sure to FVIIa and PAR1- or PAR2-activat-. *Blood*. 2010. 116(5):815–819. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462964>

91. Provençal M, et al. Tissue factor mediates the HGF/Met-induced anti-apoptotic pathway in DAOY medulloblastoma cells. *J Neurooncol* 2010 97(3):365–372. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921488>
92. Rong Y, et al. Epidermal growth factor receptor and PTEN modulate tissue factor expression in glioblastoma through JunD/activator protein-1 transcriptional activity. *Cancer Res* 2009. 69 (6):2540–2549. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276385>
93. Zugazagoitia J, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2018 May 3;51(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29563169>
94. Dou F, et al. Association of ALK rearrangement and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2019 Dec 16;186:36-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31864154>
95. Kakkar A, et al. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995 82(8):1101–1104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7648165>
96. Hamada K, et al. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer* 1996 77:1877–1883. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646688>
97. Takano S, et al. Tissue factor, osteopontin, alphavbeta3 integrin expression in microvasculature of gliomas associated with vascular endothelial growth factor expression. *Br J Cancer* 2000 82(12):1967–1973. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864205>
98. Guan M, et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human glioma. *Clin Biochem* 2002 35(4):321–325. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135696>

99. Davila M, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost* 2008 6:1517–1524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433463>
100. Piccioli A, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006 32(7):694–699. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024596>
101. Falanga A, et al. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009 27(29):4848–4857. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23014188>
102. Kim H, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 2003 39(2):184–191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509950>
103. Del Conde I, et al. Microvesicle-associated tissue factor and Trousseau's syndrome. *J Thromb Haemost* 2007 5(1):70–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239164>
104. Tilley RE, et al. Tissue factor activity is increased in a combined platelet and microparticle sample from cancer patients. *Thromb Res* 2008 122(5):604–609. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262600>
105. Martinez MC, et al. Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circ Res* 2011 109:110–119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700952>
106. Zwicker JI. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis. *Thromb Res*. Elsevier Ltd 2010 125:S89–S91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434015>
107. Falanga A, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1998 92(1):143–151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9639510>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

108. Falanga A, et al. Effect of all-trans-retinoic acid on the hypercoagulable state of patients with breast cancer. *Am J Hematol* 2002 70:9–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11994976>
109. Nadir Y, et al. Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res* 2014. Elsevier Masson SAS 133:S90–S94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862152>
110. Nadir Y, et al. Heparanase procoagulant activity in cancer progression. *Thromb Res* 2016 140:S44–S48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27067977>
111. Xu X, et al. Inverse correlation between heparan sulfate composition and heparanase-1 gene expression in thyroid papillary carcinomas: a potential role in tumor metastasis. *Clin Cancer Res* 2003 9:5968–5979. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676122>
112. El-assal ON, et al. The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001 7(May):1299–1301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350898>
113. Neaud V, et al. Paradoxical pro-invasive effect of the serine proteinase inhibitor tissue factor pathway inhibitor-2 on human hepatocellular carcinoma cells. *J Biol Chem* 2000 275(45):35565–35569. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954721>
114. Fischer EG, et al. Tumor cell adhesion and migration supported by interaction of a receptor-protease complex with its inhibitor. *J Clin Invest* 1999 104(9):1213–1221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10545520>
115. Zacharski LR, et al. Tumor cell procoagulant and urokinase expression in carcinoma of the ovary. *J Natl Cancer Inst* 1993 85 (15):1225–1230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331683>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

116. Wojtukiewicz MZ, et al. Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in situ in laryngeal carcinoma. *Thromb Haemost* 1999 82:1659–1662. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613652>
117. Yigit E, et al. Relation between hemostatic parameters and prognostic/predictive factors in breast cancer. *Eur J Intern Med* 2008 19(8):602–607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046726>
118. Battistelli S, et al. Coagulation factor levels in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers* 2008 23(1):36–41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207105>
119. Andrén-Sandberg A, et al. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1992 69(12):2884–2887. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591681>
120. Sciacca FL, et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res* 2004 10(4):1312–1317. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14977830>
121. Connolly GC, et al. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol*. 2014 41(3):302–310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023346>
122. Menter DG, et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev* 2014 33(1):231–269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696047>
123. Falanga A, et al. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013 131:S59–S62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23452745>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

124. Chen M, et al. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther 2006 Exp (Warsz)* 54(2):75–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648968>
125. Palumbo JS, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell— mediated elimination of tumor cells. *Blood J* 2005 105(1):178–185. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367435>
126. Lee EC, et al. Cancer and thrombotic risk: the platelet paradigm. *Front Cardiovasc Med* 2017. 4:67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164134>
127. Fuchs TA, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 7;107(36):15880-5. doi: 10.1073/pnas.1005743107. Epub 2010 Aug 23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798043>
128. Tas F, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2005;22(4):353-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260852>
129. Zwicker JI, et al. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 May;62(2):126-36. Epub 2007 Feb 12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17293122>
130. Szotowski B, et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res*. 2005 Jun 24;96(12):1233-9. Epub 2005 May 26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920023>
131. Lindahl AK, et al. Increased plasma thrombomodulin in cancer patients. *Thromb Haemost*. 1993 Feb 1;69(2):112-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8384380>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 132.Friedenberg WR, et al. Relationship of thrombohemorrhagic complications to endothelial cell function in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol.* 1992 Aug;40(4):283-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1503083>
- 133.Gogali A, et al. Soluble adhesion molecules E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1, and E-selectin as lung cancer biomarkers. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1173-9. doi: 10.1378/chest.10-0157. Epub 2010 May 21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495107>
- 134.Silva HC, et al. Soluble VCAM-1 and E-selectin in breast cancer: relationship with staging and with the detection of circulating cancer cells. *Neoplasma.* 2006;53(6):538-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167725>
- 135.Goon PK, et al. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia.* 2006 Feb;8(2):79-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611400>
- 136.Mancuso P, et al. Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood.* 2001 Jun 1;97(11):3658-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369666>
- 137.Fleitas T, et al. Circulating endothelial cells and microparticles as prognostic markers in advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2012;7(10):e47365. doi: 10.1371/journal.pone.0047365. Epub 2012 Oct 15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23077602>
- 138.Heit JA, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737280>

- 139.Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>
- 140.Moore RA, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3466-73. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5669. Epub 2011 Aug 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810688>
- 141.Mandala M, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1416-21. doi: 10.1093/annonc/mdr524. Epub 2011 Nov 2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052988>
- 142.Ay C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116. Epub 2010 Sep 9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829374>
- 143.Barni S, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011 Oct 20;9:179. doi: 10.1186/1479-5876-9-179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013950>
- 144.Verso M, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012 Jun;7(3):291-2. doi: 10.1007/s11739-012-0784-y. Epub 2012 May 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547369>

- 145.Cella CA, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist*. 2017 May;22(5):601-608. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246. Epub 2017 Apr 19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424324>
- 146.Pelzer U, et al. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Oct;138(41):2084-8. Doi: 10.1055/s-0033-1349608. Epub 2013 Oct 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085361>
- 147.Muñoz Martín AJ, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018 Apr;118(8):1056-1061. doi: 10.1038/s41416-018-0027-8. Epub 2018 Mar 28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29588512>
- 148.Gerotziafas G, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414. Epub 2017 May 26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550032>
- 149.Pabinger I, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018 Jul;5(7):e289-e298. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2. Epub 2018 Jun 7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29885940>
- 150.Carmona-Bayonas A, et al. Multistate Models: Accurate and Dynamic Methods to Improve Predictions of Thrombotic Risk in Patients with Cancer. *Thromb Haemost*. 2019

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Nov;119(11):1849-1859. doi: 10.1055/s-0039-1694012. Epub 2019 Aug 28. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31461750>

151.Carmona-Bayonas A, et al. Key points to optimizing management and research on cancer-associated thrombosis. Clin Transl Oncol. 2018 Feb;20(2):119-126. doi: 10.1007/s12094-017-1692-4. Epub 2017 Jun 7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593335>

152.Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism and all-cause mortality in cancer patients receiving chemotherapy (abstract). J Clin Oncol 2008;26(Suppl 15):Abstract 9521. Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/9521

153.Sorensen HT, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000;343:1846-1850. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117976>

154.Streiff MB. An update on venous thromboembolism in cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Nov;11(11):1303-4.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225964>

155.Khorana AA, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007 Mar;5(3):632-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17319909>

156.Monreal M, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost. 2006;4(9):1950-1956. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961602>

157.Prandoni P, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood.2002;100(10):3484-3488. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393647>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

158. Connolly GC, et al. Cancer-associated thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:684-91. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.684. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319253>
159. Merkow RP, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2014; 260(2): 372–377. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374509>
160. Barberà Mir JA, et al. Enfermedades vasculares del pulmón. En: Rozman C. Medicina Interna. 17ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2012. Volumen 1. p.711-721.
161. Riva N, et al; International Registry on Splanchnic Vein Thrombosis (IRSVT) study group. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international prospective registry. Lancet Haematol 2016;3(06):e267–e275. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264036>
162. Wiener RS, et al. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. Arch Intern Med 2011; 171:831. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555660>
163. Kröger K, et al. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. Vasc Med 2012; 17:303. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751745>
164. Huang W, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). Am J Med 2014; 127:829. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813864>
165. Goldacre MJ, et al. Hospital admission and mortality rates for venous thromboembolism in Oxford region, UK, 1975-98. Lancet 2000; 355:1968. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859045>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 166.Martinez C, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost* 2014; 112:255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695909>
- 167.Alotaibi GS, et al. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *Am J Med* 2016; 129:879.e19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925811>
- 168.Horlander KT, et al. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163:1711. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885687>
- 169.Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521222>
- 170.Naess IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:692. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367492>
- 171.Tagalakis V, et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013; 126:832.e13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830139>
- 172.Streiff MB, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11 (11): 1402-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225973>
- 173.The Surgeon General's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. United States Department of Health and Human Services, 2008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>
- 174.Arya R. Venous thromboembolism prevention. London: Department of Health, 2009.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

175. Sogaard KK, et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014; 130:829. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970783>
176. Taylor Thompson B, et al. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Up to Date. Feb 2020. Wolters Kluwer. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?source=history_widget
177. Circulación pulmonar, edema pulmonar, líquido pleural. En: Guyton A.C, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2009. p 483-490.
178. Principios básicos del intercambio gaseoso, difusión de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria. En: Guyton A.C, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2009. p 491-501.
179. Ventilación pulmonar. En: Guyton A.C, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2009. p 471-482.
180. Fisiopatología de la circulación pulmonar. En: Pérez Arellano JL. Sisinio de Castro. Manual de Patología General. 6ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2006. p181-187.
181. Goldhaber SZ. Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª Edición. México. McGraw Hill. 2012. Volumen 2. p 2170-2177.
182. Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas. En: Guyton A.C, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2009. p 103-115.
183. Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación. En: Guyton A.C, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 11ª Edición. Barcelona, España. Elsevier. 2009. p 232-245.

184. Plasencia-Martínez JM, et al. Prognostic value of computed tomography pulmonary angiography indices in patients with cancer-related pulmonary embolism: Data from a multicenter cohort study. *Eur J Radiol.* 2017 Feb;87:66-75. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.12.010. Epub 2016 Dec 13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065377>
185. Qanadli SD, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Jun;176(6):1415-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373204>
186. Bazeed MF, et al. Prediction of pulmonary embolism outcome and severity by computed tomography. *Acta Radiol.* 2010 Apr;51(3):271-6. doi: 10.3109/02841850903524413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105093>
187. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008 Mar 6;358(10):1037-52. doi: 10.1056/NEJMra072753. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322285>
188. Agnelli G, et al. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):266-74. doi: 10.1056/NEJMra0907731. Epub 2010 Jun 30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592294>
189. Jiménez-Fonseca P, et al. The prognostic impact of additional intrathoracic findings in patients with cancer-related pulmonary embolism. *Clin Transl Oncol.* 2018 Feb;20(2):230-242. doi: 10.1007/s12094-017-1713-3. Epub 2017 Jul 10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28695478>
190. Carmona-Bayonas A, et al. C0271: incidental versus symptomatic pulmonary embolism (PE) in cancer patients: clinical features and short term outcomes of 562 consecutive patients from the EPIPHANY study. *Thromb Res.* 2014;143:76–85. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(14\)50041-2/pdf](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(14)50041-2/pdf)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

191. Font C, et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EIPHANY study. *Eur Respir J*. 2017 Jan 4;49(1). pii: 1600282. doi: 10.1183/13993003.00282-2016. Print 2017 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052954>
192. Hernández Sanz P, et al. Enfermedad tromboembólica venosa. En: Suárez Pita, D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, et al. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica - Hospital Universitario* 12 de Octubre. 8ª Edición. MSD. 2016. p480-500.
193. Wells PS, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744147>
194. Gibson NS, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008 Jan;99(1):229-34. doi: 10.1160/TH07-05-0321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217159>
195. Wicki J, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 8;161(1):92-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146703>
196. Le Gal G, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):165-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461960>
197. Thompson T, et al. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. *Up to Date*. Mar 2020. Wolters Kluwer. Disponible

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism?source=history_widget

198. Kearon C, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2125-2134. doi: 10.1056/NEJMoa1909159.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774957>

199. Lee AY, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 21;131(6):417-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498557>

200. Righini M, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006 Apr;95(4):715-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601844>

201. Jiménez-Fonseca P, et al. The prognostic impact of additional intrathoracic findings in patients with cancer-related pulmonary embolism. *Clin Transl Oncol*. 2018 Feb;20(2):230-242. doi: 10.1007/s12094-017-1713-3. Epub 2017 Jul 10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28695478>

202. Meyer T, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1632-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079669>

203. Giannitsis E, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):211-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889133>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

204. Pruszczyk P, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003 Jun;123(6):1947-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796172>
205. Konstantinides S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1263-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208803>
206. Douketis JD, et al. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002 Jan 14;162(1):79-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784223>
207. Horlander KT, et al. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2003 Sep;9(5):374-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904706>
208. Geibel A, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):843-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863641>
209. Ferrari E, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest*. 1997 Mar;111(3):537-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118684>
210. Rodger M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2000;86(7):807. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018210>
211. Shopp JD, et al. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2015

Oct;22(10):1127-37. doi: 10.1111/acem.12769. Epub 2015 Sep 22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394330>

212.Co I, et al T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2017 Mar;52(3):280-285. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.009. Epub 2016 Oct 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742402>

213.Worsley DF, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology.* 1993 Oct;189(1):133-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8372182>

214.Elliott CG, et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000 Jul;118(1):33-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893356>

215.Khorana AA, et al. Incidental venous thromboembolism in oncology patients. *J. Thromb Haemost.* 2012 Dec;10(12):2602-4. doi: 10.1111/jth.12023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362525/>

216.Bach AG, et al. The frequency of incidental pulmonary embolism in different CT examinations. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150737. doi: 10.1259/bjr.20150737. Epub 2015 Nov 26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26607645/>

217.Uresandi F, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular

(SEACV) Arch Bronconeumol. 2013 Dec;49(12):534-47. doi: 10.1016/j.arbres.2013.07.008.

Epub 2013 Sep 14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041726/>

218.Carrier M, 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. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x. Epub 2010 Jun 7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20546118/>

219.van Es N, et al. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. Thromb Res. 2014 May;133 Suppl 2:S172-8. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50028-X. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862140/>

220.Bach AG, et al. Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. Acta Radiol. 2014;55:45-53. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0284185113491569>

221.den Exter PL, et al. Embolic burden of incidental pulmonary embolism diagnosed on routinely performed contrast enhanced computed tomography imaging in cancer patients. J Thromb Haemost 2013 Aug;11(8):1620-2. doi: 10.1111/jth.12325. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782874/>

222.di Nisio M, et al. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SCC of the ISTH. J Thromb Haemost. May;13(5):880-3. doi: 10.1111/jth.12883. Epub 2015 Apr 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714858/>

223.van der Hulle T,, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost.* 2016 Jan;14(1):105-13. doi: 10.1111/jth.13172. Epub 2016 Jan 11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469193/>
224. Peris M, et al. Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism. *Eur Resp J.* 2016 48: 1360-1368; doi: 10.1183/13993003.00779-2016. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/48/5/1360>
225. Sun J-M, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy *Lung Cancer.* 2010 Sep;69(3):330-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.11.015. Epub 2009 Dec 14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20007002/>
226. Dentali F, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011 May;9(5):1081-3. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04259.x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410640/>
227. Font C, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(9):2101-2106. doi: 10.1093/annonc/mdq720. Epub 2011 Feb 16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325446/>
228. O'Connell C. How I treat incidental pulmonary embolism. *Blood.* 2015 Mar 19;125(12):1877-82; quiz 2009. doi: 10.1182/blood-2014-08-551879. Epub 2014 Dec 22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533036/>
229. den Exter PL, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2405-9. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0984. Epub 2011 May 9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555690/>

230. Shinagare AB, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer*. 2012 Nov;78(2):161-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.08.007. Epub 2012 Sep 7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959241/>
231. Soler S, et al. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res*. 2012 Apr;129 Suppl 1:S16-9. doi: 10.1016/S0049-3848(12)70010-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682127/>
232. D'Izarn M, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;129 Suppl 1:S16-9. doi: 10.1016/S0049-3848(12)70010-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682127/>
233. den Exter PL, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013 Aug 15;122(7):1144-9; quiz 1329. doi: 10.1182/blood-2013-04-497545. Epub 2013 Jun 4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736701/>
234. Kraaijpoel N, et al. Treatment and long-term clinical outcomes of incidental pulmonary embolism in patients with cancer: an international prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 10;37(20):1713-1720. doi: 10.1200/JCO.18.01977. Epub 2019 May 22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116676/>
235. Farge D, 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-e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5. Epub 2019 Sep 3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492632/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

236. Key NS, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461. Epub 2019 Aug 5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/>
237. Muñoz Martín AJ, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Jan 24. doi: 10.1007/s12094-019-02263-z. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981080/>
238. Streiff MB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 1.2019 — February 28, 2019.
239. Akl EA, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD006649. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328285>
240. Hakoum MB, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006649, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363105/>
241. Ficha técnica enoxaparina. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000_ft.pdf
242. Ficha técnica bemiparina. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64166/64166_ft.pdf
243. Ficha técnica tinzaparina. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77153/FichaTecnica_77153.html.pdf
244. Ficha técnica heparina no fraccionada. AEMPS. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50156/50156_ft.pdf

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 245.Ficha técnica fondaparinux. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/02206003/02206003_p.pdf
- 246.Ficha técnica edoxaban. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115993018/FT_115993018.html
- 247.Ficha técnica rivaroxaban. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84007/FT_84007.html
- 248.Ficha técnica dabigatrán. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html
- 249.Ficha técnica apixaban. AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111691014/FT_111691014.html
- 250.Meyer G, et al. Comparison of low molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med 2002;162:1729-1735. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153376/>
- 251.Deitcher SR, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost 2006;12:389-396. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000884/>
- 252.Lee AYY, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-153. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 253.Hull RD, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006 Dec;119(12):1062-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145251/>
- 254.Lee AYY, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284719/>
- 255.Carrier M, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 134:1214-1219, 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457583/>
- 256.Kahale LA, et al: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane. Database Syst Rev* 6:CD006650, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920657/>
- 257.Martinez-Zapata MJ, et al. Tinzaparin for long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 24:226-234, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288527/>
- 258.Posch F, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 136:582-589, 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210891/>
- 259.Raskob GE, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 378:615-624, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/>
- 260.Young AM, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-

- D). *J Clin Oncol* 36:2017-2023, 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/>
- 261.Li A, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 173:158-163, 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506866/>
- 262.McBane R, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood* 2018; 132: 421. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630079/>
- 263.Agnelli G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. Epub 2020 Mar 29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223112/>
- 264.Francis CW, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 13:1028-1035, 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827941/>
- 265.Jara-Palomares L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res* 157: 90-96, 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28719850/>
- 266.Pachón V, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines-A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open*. 2018 Nov 5;2(4):e373-e386. doi: 10.1055/s-0038-1675577. eCollection 2018 Oct. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249964/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

267. Meyer G, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716681/>
268. Chatterjee S, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-2421. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938564/>
269. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-494S. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369212601299>
270. Jaff MR, 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;123:1788-1830. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422387/>
271. PREPIC Study Group: Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 112:416-422, 2005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009794/>
272. Ihaddadene R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2014;134:93-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835673/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

273. Carrier M, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009;7:760–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245418/>
274. Merli G, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11177331/>
275. Donzé J, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008 Nov;100(5):943-8. doi: 10.1160/th08-05-0285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18989542/>
276. Jiménez D, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010 Aug 9;170(15):1383-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696966/>
277. Den Exter PL, et al, A clinical prognostic model for the identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism and active cancer. *Chest* 143:138–145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814859/>
278. Uresandi F, et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol.* 2007 Nov;43(11):617-22. doi: 10.1016/s1579-2129(07)60139-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983546/>
279. Wicki J, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):548–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11057848/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 280.Kline JA, et al. Derivation and validation of a multivariate model to predict mortality from pulmonary embolism with cancer: the POMPE-C tool. *Thromb Res.* 2012 May;129(5):e194-9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.03.015. Epub 2012 Apr 3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22475313/>
- 281.Carmona-Bayonas A, et al. On the necessity of new decision-making methods for cancer-associated, symptomatic, pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2016 Jul;143:76-85. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.010. Epub 2016 May 12.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208461/>
- 282.Carmona-Bayonas A, et al. Predicting serious complications in patients with cancer and pulmonary embolism using decision tree modeling: the EIPHANY index. *Br J Cancer.* 2017 Apr 11;116(8):994-1001. doi: 10.1038/bjc.2017.48. Epub 2017 Mar 7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267709/>
- 283.Biggs D, et al. A method of choosing multiway partitions for classification and decision trees. *J Appl Stat.* 1991; 18: 49–62. doi: 10.1080/02664769100000005. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02664769100000005>
- 284.Zondag W, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011 Aug;9(8):1500-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645235/>
- 285.Weeda ER, et al. External validation of the hestia criteria for identifying acute pulmonary embolism patients at low risk of early mortality. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Oct;23(7):769-774. doi: 10.1177/1076029616651147. Epub 2016 May 25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225840/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

286. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
287. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 5: 649–655. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>
288. Yohannes Y, et al. Classification and regression trees: an introduction. International Food Policy Research Institute. Washington, DC, USA. 1999 Disponible en: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNACH725.pdf.
289. Lewis RJ. An introduction to classification and regression tree (CART) analysis. In Annual Meeting of the Society for Academic Emergency Medicine; San Francisco, CA, USA. 2000; pp 1-14. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/6d4a/347b99d056b7b1f28218728f1b73e64cbbac.pdf>
290. Den Exter PL, et al. Outcome of incidentally diagnosed pulmonary embolism in patients with malignancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Sep;18(5):399-405. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283553914. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634737/>
291. Aujesky D, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 169–175. 2006 Jan 23;166(2):169-75. doi: 10.1001/archinte.166.2.169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432084/>
292. Siragusa S, et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Ann Oncol*. 2005 May;16 Suppl 4:iv136-139. doi: 10.1093/annonc/mdi923. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923414/>

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

293. Font C, et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2014 Mar 1;12(3):365-73. doi: 10.6004/jnccn.2014.0038. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24616542/>
294. Lee JA, et al. Radiation therapy for gastric cancer bleeding. *Tumori*. Nov-Dec 2009;95(6):726-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20210237/>
295. Dhand, N. et al. An online statistical calculator. Sample Size Calculator for Estimating a Single Proportion. 2014 Disponible en: <http://statulator.com/SampleSize/ss1P.html>
296. International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. Geneva 2009. ISBN 92 9036 081 X. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf
297. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053. Disponible en:
298. Ahn S, et al. Validation of the EPIPHANY index for predicting risk of serious complications in cancer patients with incidental pulmonary embolism. *Support Care Cancer*. 2018 Oct;26(10):3601-3607. doi: 10.1007/s00520-018-4235-9. Epub 2018 May 4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725804/>
299. Weeda ER, et al. External validation of three risk stratification rules in patients presenting with pulmonary embolism and cancer. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):921-925. doi: 10.1007/s00520-018-4380-1. Epub 2018 Aug 8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30090992/>
300. Muñoz-Langa J, et al. Rationale, design and methodology of TESEO study: a registry of thrombosis and neoplasia of SEOM (Spanish Society of Medical Oncology). *Clin Transl Oncol*.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

2020 Aug 13. doi: 10.1007/s12094-020-02472-x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789772/>

301.Carmona-Bayonas A, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: First data from the TESEO prospective registry. Eur J Intern Med. 2020 Aug;78:41-49. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.031. Epub 2020 May 29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482596/>

302.Las cifras del cáncer en España 2021. ISBN: 978-84-09-27704-9. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf

303.Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Disponible en: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf

304.Nguyen E, et al. Clinical prediction rules for mortality in patients with pulmonary embolism and cancer to guide outpatient management: a meta-analysis. J Thromb Haemost. 2018 Feb;16(2):279-292. doi: 10.1111/jth.13921. Epub 2018 Jan 15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215781/>

305.Wu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. Oncotarget. 2017 Apr 25;8(17):27990-27996. doi: 10.18632/oncotarget.15856. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427196/>

306.Kovacs MJ, et al. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. J Thromb Haemost. 2010 Nov;8(11):2406-11. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03981.x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626624/>

307. Aujesky D, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):41-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6. Epub 2011 Jun 22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703676/>
308. Zondag W, et al. Hestia criteria can discriminate high- from low-risk patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):588-92. doi: 10.1183/09031936.00030412. Epub 2012 Jul 12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22790909/>
309. Siragusa S, et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Ann Oncol*. 2005 May;16 Suppl 4:iv136-139. doi: 10.1093/annonc/mdi923. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923414/>
310. Muñoz Martín AJ, et al. Outpatient management of incidental pulmonary embolism in cancer patient. *Clin Transl Oncol*. 2020 Apr;22(4):612-615. doi: 10.1007/s12094-019-02153-4. Epub 2019 Jun 13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197621/>
311. Carmona-Bayonas A, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):465-71. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2347. Epub 2015 Jan 5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559804/>
312. Carmona-Bayonas A, et al. CISNE or MASCC, which predictor is really the weakest in febrile neutropenia? *Eur J Intern Med*. 2018 Apr;50:e33-e34. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.009. Epub 2017 Nov 20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157884/>
313. Carmona-Bayonas A, et al. The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score. *Clin Transl Oncol*. 2017

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Sep;19(9):1084-1090. doi: 10.1007/s12094-017-1644-z. Epub 2017 Mar 13. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28289961/>

314. Taplitz RA, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443-1453.

doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211. Epub 2018 Feb 20. Disponible en: [https://](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461916/)

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461916/

7. ANEXOS

7.1 Anexos a la introducción

7.1.1 Clasificación propuesta por los investigadores del grupo EIPHANY para dividir a los pacientes oncológicos que padecen un tromboembolismo pulmonar

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

Angio-TC: angiografía por tomografía computerizada; TC: tomografía computerizada; TEP: tromboembolismo pulmonar

7.1.2 Escala de Wells original y simplificada

	Escala original	Escala simplificada
Antecedente de TEP/TVP	1,5	1
FC >100 lpm	1,5	1
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1,5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer activo	1	1
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnósticos alternativos menos probables que TEP	3	1
Probabilidad clínica		
Improbable		0-1
Probable		≥ 2
Bajo	0-1	
Intermedio	2-6	
Alto	≥ 7	

FC: frecuencia cardíaca; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

7.1.3 Escala de Ginebra original y simplificada

	Escala original	Escala simplificada
Antecedente de TEP/TVP	3	1
FC 74-94 lpm	3	1
FC ≥ 95 lpm	5	2
Cirugía o fractura en el último mes	2	1
Hemoptisis	2	1
Cáncer activo	2	1

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

	Escala original	Escala simplificada
Dolor unilateral en MMII	3	1
Dolor a la palpación venosa profunda y edema unilateral	4	1
Edad > 65 años	1	1
Probabilidad clínica		
Improbable		0-2
Probable		≥ 3
Bajo	0-3	
Intermedio	4-11	
Alto	≥ 11	

FC: frecuencia cardíaca; MMII: miembros inferiores; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

7.1.4 Posología de anticoagulantes por vía parenteral según especificaciones de ficha técnica

		Posología
HBPM	Enoxaparina	100 UI/kg cada 12 horas
	Bemiparina	115 UI/kg cada 24 horas
	Tinzaparina	175 UI/kg cada 24 horas
HNF		Bolo intravenoso de 80 UI/kg (120 UI/kg si TEP grave) seguido de perfusión intravenosa de 32000 UI cada 24 horas. El TTPA debe de mantenerse entre 1,5 y 2,5 veces el valor control (primera determinación: 4-6 horas post-inicio perfusión)
Fondaparinux		<50 kg de peso: 5 mg cada 24 horas 50-100 kg de peso: 7,5 mg cada 24 horas >100 kg de peso: 10 mg cada 24 horas

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TEP: tromboembolismo pulmonar

7.1.5 Posología de anticoagulantes orales de acción directa según especificaciones de ficha técnica

	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Edoxaban	5 días con anticoagulación parenteral	60 mg cada 24 horas
Rivaroxaban	15 mg cada 12 horas los primeros 21 días	20 mg cada 24 horas
Dabigatran	5 días con anticoagulación parenteral	150 mg cada 12 horas
Apixaban	10 mg cada 12 horas los 7 primeros días	5 mg cada 12 horas

7.1.6 Recomendaciones sobre el tratamiento de mantenimiento de la ETEV en el paciente oncológico según el consenso SEOM - SEMI - SEHH

	HBPM a dosis plenas	HBPM a dosis intermedias o profilácticas
Características de la ETEV	TEP amenazante para la vida	TEP-I TVP de MMII Trombosis asociada a cateter
Características del paciente	Obesidad Inmovilización Trombofilia Insuficiencia venosa	Insuficiencia renal Trombopenia
Neoplasia	Enfermedad estadio IV Compresión de estructuras vasculares Tumor de alto riesgo trombótico: pulmón, páncreas...	Tumor de bajo riesgo trombótico: mama, próstata
Tratamiento oncológico	QT, EPO, HT	IT, TMD
Riesgo de sangrado	Bajo	Alto: hemorragia previa (tumoral o no tumoral), uso de antiagregantes o terapia con anti-angiogénicos

EPO: eritropoyetina; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormonoterapia; IT: inmunoterapia; QT: quimioterapia; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEP-I: tromboembolismo pulmonar incidental; TMD: terapia molecular dirigida; TVP: trombosis venosa profunda

7.1.7 Escala PESI

Variable	Puntos
Edad	número de años
Sexo femenino	10
Cáncer (antecedente o activo)	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad respiratoria crónica	10
FC ≥ 110	20
TAS < 100 mmHg	30
FR ≥ 30	20
T ^a $< 36^{\circ}\text{C}$	20
Desorientación, letargia, estupor o coma	60
StO ₂ $< 90\%$	20

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; StO₂: saturación de oxígeno; T^a: temperatura; TAS: presión arterial sistólica; **Riesgo de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP:** clase I (≤ 65): riesgo muy bajo (0-1,6%) - Clase II (66-85): riesgo bajo (1,7-3,5%) - Clase III (86-105): riesgo intermedio (3,2-7,1%) - Clase IV (106-125): riesgo alto (4-11,4%) - Clase V (>125): riesgo muy alto (10-24,5%).

7.1.8 Escala PESI simplificada

Variable	Puntos
Edad >80 años	1
Cáncer (antecedente o activo)	1
Insuficiencia cardíaca o enfermedad respiratoria crónica	1
FC ≥ 110	1
TAS < 100 mmHg	1
StO ₂ $< 90\%$	1

FC: frecuencia cardíaca; StO₂: saturación de oxígeno; T^a: temperatura; TAS: presión arterial sistólica; **Riesgo de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP:** riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo alto 1 punto.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

7.1.9 Modelo RIETE

Variable	Puntos
Enfermedad estadio IV	4
Inmovilización	2
Edad mayor de 80 años	1
Antecedentes de ETEV	1
FC ≥ 110	1
TAS < 100 mmHg	1
Peso corporal < 60 kg	1

*FC: frecuencia cardíaca; StO₂: saturación de oxígeno; T^a: temperatura; TAS: presión arterial sistólica; **Riesgo de mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP:** clase 1 (< 2 puntos): bajo riesgo (0-4%). Clase 2 (2-4 puntos): riesgo intermedio. Clase 3 (5-7 puntos): riesgo alto. Clase 4 (>7 puntos): riesgo muy alto (20-30%).*

7.1.10 Escala Española

Variable	Puntos
Antecedente de hemorragia reciente	4
Cáncer metastásico	4
Creatinina > 2 mg/dl	3
Cáncer sin metástasis	2
Antecedente de inmovilización médica	2
Ausencia de cirugía reciente	1
Edad > 60 años	1

Riesgo de complicaciones a 10 días post-diagnóstico de TEP: riesgo bajo: 2 o menos puntos. Riesgo alto: 3 o más puntos.

7.1.11 Score pronóstico de Ginebra

Variable	Puntos
Cáncer	2
Insuficiencia cardíaca	1
Antecedente de TVP	1
TAS < 100 mmHg	1
PaO2 < 60 mmHg	1
TVP objetivada mediante Eco-Doppler	1

PaO2: presión arterial de oxígeno; TAS: presión arterial sistólica; TVP: trombosis venosa profunda. **Riesgo de complicaciones a 3 meses post-diagnóstico de TEP:** riesgo bajo: 2 o menos puntos. Riesgo alto: 3 o más puntos.

7.2 Anexos a material y métodos

7.2.1 Relación de centros hospitalarios participantes

Centro participante	Pacientes aportados (n = 900)
Hospital General Universitario Morales Meseguer	12,4% (n = 112)
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria	9,3% (n = 84)
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	9,1% (n = 82)
Instituto Catalan de Oncología	8,8% (n = 79)
Hospital Universitario Central de Asturias	8,6% (n = 77)
Complejo Hospitalario de Ourense	7,4% (n = 67)
Hospital General Universitario de Elche	5,1% (n = 46)
Hospital Universitario Vall d'Hebron	5% (n = 45)
Complejo Hospitalario de Jaen	4,7% (n = 42)
Complejo Hospitalario de Navarra	4,2% (n = 38)
Hospital Universitario de San Cecilio	4,1% (n = 37)
Hospital Virgen del Rocío	3,8% (n = 34)
Hospital de Fuenlabrada	3,6% (n = 32)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Centro participante	Pacientes aportados (n = 900)
Hospital Universitario Son Espases	2,4% (n = 22)
Hospital Universitario Fundación Alcorcon	2,3% (n = 21)
Hospital del Mar	2,3% (n = 21)
Hospital Marqués de Valdecilla	2% (n = 18)
Hospital General Universitario de Ciudad Real	1,6% (n = 14)
Hospital Universitario de San Juan	1,4% (n = 13)
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	0,8% (n = 7)
Clínica Universitaria de Navarra	0,7% (n = 6)
Hospital Universitario de Santa Lucía	0,3% (n = 3)

7.2.2 Relación de variables secundarias de la tesis doctoral

Estas variables se dividieron en 4 categorías.

Datos del paciente

1 - Fecha de nacimiento: formato dd/mm/yyyy.

2 - Sexo del paciente:

0: hombre.

1: mujer.

3 - Talla del paciente (cm).

4 - Peso del paciente (kg).

5 - Localización del tumor primario:

0: tumor de origen desconocido.

1: sistema nervioso central.

2: cabeza y cuello.

3: tiroides.

4: timo.

5: bronco-pulmonar.

6: esófago proximal - esófago medio.

7: esófago distal - estomago-unión gastroesofágica.

8: intestino delgado.

9: colorrectal.

10: ano.

11: hígado.

12: vesícula biliar - vías biliares.

13: páncreas.

14: glándulas suprarrenales.

15: riñón.

16: vejiga - vías urinarias.

17: próstata.

18: testicular.

19: mama.

20: ovario.

21: endometrio.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

22: cérvix uterino.

23: vulva - vagina.

24: piel.

25: músculo-esquelético.

26: otros.

6 - Tipo histológico:

1: adenocarcinoma.

2: epidermoide.

3: microcítico - neuroendocrino de alto grado.

4: neuroendocrino de grado bajo - medio.

5: seroso-papilar.

6: glial.

7: células claras.

8: sarcomas u otros tumores del estroma.

9: melanoma.

10: germinal.

11: anaplásico.

12: otros.

7 – Fecha de diagnóstico del cáncer: formato dd/mm/aaaa.

8 - Fecha de diagnóstico de TEP: formato dd/mm/yyyy.

9 - Estadio tumoral en el momento que el paciente se diagnosticó de TEP:

1: estadio I.

2: estadio II.

3: estadio III.

4: estadio IV.

10 - En relación a la resección quirúrgica del tumor primario, ¿cuál era su estado en el momento del TEP?:

0: completamente resecado.

1: resección parcial.

2: no resecado.

11 - Intencionalidad del tratamiento oncológico al diagnóstico de TEP:

0: sin iniciar tratamiento.

1: adyuvante.

2: neoadyuvante o con intención radical.

3: primera línea de enfermedad metastásica.

4: segunda línea de enfermedad metastásica.

5: tercera o posterior línea de enfermedad metastásica.

6: sintomático.

12 - ¿Qué tratamiento anti-neoplásico estaba recibiendo el paciente en el momento del diagnóstico de TEP o en el mes anterior? (pregunta de elección múltiple):

0: ninguno.

1: QT.

2: HT.

3: TMD.

4: IT.

5: RT.

6: cirugía oncológica

13 - ¿El paciente estaba recibiendo tratamiento con eritropoyetina en el momento del diagnóstico de TEP o en el mes anterior?:

0: no.

1: sí.

14 - ECOG-PS al diagnóstico de TEP:

0: ECOG-PS 0.

1: ECOG-PS 1.

2: ECOG-PS 2.

3: ECOG-PS 3.

4: ECOG-PS 4.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

15 - ¿El paciente tenía antecedentes de tabaquismo?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí, fumador activo.

3: si, exfumador.

16 - ¿El paciente presentaba ECV crónica al ser diagnosticado de TEP?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí. En tal caso: ¿cuál era el grado de la “New York Heart Association” (NYHA) del paciente en el momento del diagnóstico de TEP?:

- 0: desconocido.

- 1: NYHA 1.

- 2: NYHA: 2.

- 3: NYHA: 3.

- 4: NYHA 4.

17 - ¿El paciente estaba diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí. En tal caso: ¿cuál era el grado de la “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) del paciente en el momento del diagnóstico de TEP?:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 0: desconocido.

- 1: GOLD A.

- 2: GOLD B.

- 3: GOLD C.

- 4: GOLD D.

18 - ¿El paciente estaba diagnosticado de ERC?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí. En tal caso: ¿cuál era el grado de ERC del paciente en el momento del diagnóstico de TEP?:

- 1: estadio 1.

- 2: estadio 2.

- 3: estadio 3A.

- 4: estadio 3B.

- 5: estadio 4.

- 6: estadio 5.

19 - ¿El paciente presentaba hepatopatía crónica?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí. En tal caso: ¿cuál era el grado Child-Pugh del paciente en el momento del diagnóstico de TEP?:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- 1: *grado A.*

- 2: *grado B.*

- 3: *grado C.*

20 - ¿El paciente presentaba alguna trombofilia conocida?:

0: *desconocido.*

1: *no.*

2: *sí.*

21 - ¿El paciente se había sometido a alguna intervención quirúrgica mayor (hospitalización y anestesia general para llevarlos a cabo) en los 90 días previos al TEP?:

0: *desconocido.*

1: *no.*

2: *sí. En tal caso, indicar la fecha de la cirugía (dd/mm/aaaa).*

22 - ¿El paciente había sido diagnosticado de coagulación intravascular diseminada en los últimos 90 días?:

0: *desconocido.*

1: *no.*

2: *sí.*

23 - ¿El paciente había sido diagnosticado de ETEV previamente?:

0: *desconocido.*

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

1: no.

2: sí: en tal caso, se indicará cual de los siguientes (pregunta de elección múltiple):

1: TVP.

2: TEP.

3: trombosis asociada a CVC.

4: trombosis visceral.

5: trombosis venosa superficial.

6: otras formas de ETEV.

24 - ¿El paciente se encontraba en tratamiento con fármacos anticoagulantes al diagnóstico de TEP?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí. en tal caso: ¿qué tipo de terapia anticoagulante?

1: sí, con HBPM a dosis profilácticas.

2: sí, con HBPM a dosis matizadas.

3: sí, con HBPM a dosis plenas.

4: sí, con fármacos anti-vitamina K.

5: sí, con nuevos anticoagulantes orales.

25 - ¿El paciente se encontraba en tratamiento con fármacos antiagregantes al diagnóstico de TEP?:

0: desconocido.

1: no.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

2: *sí. En tal caso:*

¿Qué tipo de terapia antiagregante? :

1: *profilaxis primaria.*

2: *profilaxis secundaria.*

¿Qué fármaco antiagregante?:

1: *ácido acetil salicílico.*

2: *clopidogrel.*

3: *ticlopidina*

4: *otros:*

Datos clínicos, analíticos y radiológicos del TEP

1 - Tipo de TEP:

0: *TEP sospechado.*

1: *TEP no sospechado sintomático.*

2: *TEP no sospechado asintomático.*

2 - Tipo de técnica radiológica con la que se diagnosticó el TEP:

0: *angio-TC de inicio.*

1: *TC de tórax no angiográfico solicitado de forma programada para evaluación RECIST.*

2: *TC de tórax no angiográfico solicitado por motivos distintos a evaluación RECIST.*

3: *gammagrafía de ventilación/perfusión.*

3- *Ámbito de diagnóstico del TEP:*

0: ambulatorio.

1: ingresado para diagnóstico o estadiaje del cáncer.

2: ingresado por patología infecciosa.

3: ingresado por cirugía mayor.

4: ingresado por sangrado.

5: ingresado por otros motivos.

4 - *Síntomas de presentación del TEP (tienen que ser previos a tener el diagnóstico radiológico de TEP): pregunta de elección múltiple.*

0: asintomático.

1: sintomático: en tal caso se seleccionará una o varias de las siguientes opciones:

1: disnea súbita o progresiva.

2: dolor pleurítico.

3: tos.

4: edematización de MMII.

5: opresión torácica.

6: cortejo vegetativo.

7: inmovilización en días previos.

8: síncope.

9: palpitaciones.

10: hemoptisis.

11: síndrome confusional agudo.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

5 - Signos/datos analíticos de presentación del TEP (tienen que ser previos a tener el diagnóstico radiológico de TEP):

1: TAS (mmHg):

2: StO2 basal (%):

3: FR (rpm):

4: FC (lpm):

5: temperatura (T^o) (°C):

6: hemoglobina (g/dl):

7: recuento de neutrófilos (cels/mm3):

8: recuento de linfocitos (cels/mm3):

9: recuento de plaquetas (cels/mm3):

10: DD (ng/ml):

11: troponina I (ug/l)

12: presión arterial de oxígeno en gasometría (mmHg):

13: presión arterial de dióxido de carbono en gasometría (mmHg):

14: albúmina (g/dl):

6 - ¿El paciente presentaba alto riesgo de sangrado al diagnóstico de TEP (tiene que ser previo a tener el diagnóstico radiológico de TEP)?:

0: no.

1: sí. En tal caso indicar por qué:

0: ERC.

1: insuficiencia hepática.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

2: metástasis cerebrales.

3: infiltración tumoral de grandes vasos.

4: tumores con afectación de mucosas no resecaos.

7 - ¿El paciente presentaba un sangrado activo al diagnóstico de TEP?

0: no.

1: sí. En tal caso indicar que tipo de hemorragia según criterios ISTH:

0: hemorragia menor.

1: hemorragia mayor.

8 - ¿Se diagnosticó de otro evento trombótico de forma concomitante al TEP?

0: no

1: sí. En tal caso indicar de qué evento se trata:

0: TVP en MMII.

1: TVP en miembros superiores.

2: trombosis esplácnica.

3: trombosis asociada a catéter.

4: otras formas de trombosis venosa.

5: trombosis arterial en extremidades.

6: ACV.

9 - ¿Se utilizó la TC diagnóstica de TEP para evaluar la respuesta al tratamiento oncológico?:

0: no.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

1: sí. En tal caso, ¿qué respuesta se objetivó según criterios RECIST 1.1?

1: respuesta completa/no evidencia de enfermedad.

2: respuesta parcial.

3: enfermedad estable.

4: progresión de la enfermedad.

10 - Características radiológicas del TEP:

¿Unilateral o bilateral?:

0: unilateral.

1: bilateral.

¿Único o múltiple?:

0: único.

1: múltiple.

¿Central o periférico?:

0: central.

1: periférico.

¿Se asocia a dilatación del VD?:

0: desconocido o no consta.

1: no.

2: sí.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

¿Se asocia con anomalías del tabique interventricular?:

0: desconocido o no consta.

1: no.

2: sí.

11 - Presencia de hallazgos radiológicos adicionales al TEP:

0: no.

1: sí. En tal caso, seleccionar los que correspondan:

No relacionados con la enfermedad neoplásica: (pregunta de elección múltiple)

0: neumonía.

1: edema pulmonar cardiogénico.

2: neumotórax.

3: enfisema.

4: fibrosis pulmonar.

5: bronquiectasias.

6: neumoconiosis.

7: derrame pleural no maligno (p.e. IC)

8: derrame pericárdico no maligno

Relacionados con la enfermedad neoplásica: (pregunta de elección múltiple)

0: nódulos pulmonares estables o en respuesta.

1: nódulos pulmonares en progresión.

2: nódulos pulmonares de nueva aparición.

3: linfangitis carcinomatosa.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

4: atelectasia tumoral.

5: derrame pleural maligno.

6: derrame pericárdico maligno.

7: neumonitis inducida por RT o QT.

12 - De forma previa o concomitante al diagnóstico radiológico de TEP, ¿el paciente presentaba alguna de las siguientes patologías respiratorias graves?:

0: no presenta ninguna

1: neumonía o sepsis de probable origen respiratorio.

2: edema agudo de pulmón.

3: insuficiencia respiratoria secundaria a neumonitis.

4: insuficiencia respiratoria secundaria a linfangitis carcinomatosa.

5: derrame pleural masivo.

6: otros.

13 - ¿El paciente presentaba enfermedad renal aguda al diagnóstico de TEP?:

0: no.

1: sí.

14 - ¿El paciente presentaba otros criterios que supongan criterio de ingreso al diagnóstico de TEP?:

0: no.

1: sí.

Manejo y tratamiento del paciente con TEP

1 - ¿Qué tipo de manejo se realizó del TEP? :

0: ambulatorio.

1: hospitalización: en tal caso, ¿qué tipo de alta tuvo el paciente?

0: exitus.

1: alta inmediata (<24 horas de hospitalización).

2: alta precoz (24-72 horas de hospitalización).

3: alta habitual (>72 horas de hospitalización).

2 - ¿Qué tipo de tratamiento anticoagulante recibió el paciente en la fase aguda (primeros 30 días post-diagnóstico de TEP? :

0: no recibió terapia anticoagulante.

1: HBPM a dosis plenas.

2: HBPM a dosis reducidas por complicaciones intercurrentes (riesgo de sangrado, insuficiencia renal, etc...).

3: HBPM a dosis reducidas sin motivo conocido.

4: heparina no fraccionada.

3 - ¿Se le colocó un FVCI?:

0: no.

1: sí.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

4- Tratamiento anticoagulante en fase crónica (a partir de los 30 días del diagnóstico de TEP):

0: sin cambios respecto a fase aguda.

1: HBPM a dosis plenas.

2: HBPM a dosis matizadas.

3: HBPM a dosis profilácticas.

4: anticoagulantes orales de acción directa.

5: anticoagulante oral clásico.

6: sintomático.

5 - ¿Se firmó la orden de no RCP al diagnóstico de TEP?:

0: desconocido.

1: no.

2: sí.

Evolución

1 - ¿El paciente presentó retrombosis posterior a los 15 días post-diagnóstico de TEP?:

0: no.

1: sí. En tal caso, indicar:

a) Fecha de la retrombosis: formato dd/mm/aaaa

b) Localización de la retrombosis:

0: venosa. En tal caso seleccionar la que corresponda:

0: embolia de pulmón.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

1: MMII.

2: miembros superiores.

3: catéter.

4: esplácnica.

5: otros.

1: arterial. En tal caso seleccionar la que corresponda:

0: infarto agudo de miocardio.

1: ACV.

2: MMII.

3: otros.

c) Tipo de retrombosis:

0: incidental.

1: sintomática.

d) Gravedad de la retrombosis:

0: no disponible.

1: grado 1.

2: grado 2.

3: grado 3.

4: grado 4.

3 - ¿El paciente presenta sangrado mayor más allá de los 15 días tras el diagnóstico de TEP?

0: no.

1: sí. En tal caso, indicar:

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

a) Fecha del sangrado: formato dd/mm/aaaa

b) Tipo de hemorragia:

0: menor. En tal caso, seleccionar lo que corresponda:

0: sin relevancia.

1: clínicamente relevante. (no se ajusta a los criterios de la definición de hemorragia mayor pero cumple, al menos, 1 de los siguientes criterios: requiere la intervención médica de un profesional de la salud, conlleva la hospitalización o un mayor nivel de atención o requiere de una atención en consulta médica)

1: mayor. En tal caso, seleccionar lo que corresponda:

0: fatal.

1: sintomática en órgano crítico (especificar órgano).

2: descenso de la hemoglobina de 2 g/dl o necesidad de 2 concentrados de hematíes

c) ¿Se trata de un sangrado de origen tumoral?:

0: no.

1: sí.

4 - ¿Ha progresado o recaído el paciente durante el seguimiento?:

0: no.

1: sí. En tal caso indicar fecha.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

5 - ¿El paciente falleció?:

0: no. En tal caso indicar fecha de último seguimiento: formato dd/mm/aaaa

1: sí. En tal caso indicar:

a) Fecha de exitus: formato dd/mm/aaaa

b) Causa de exitus:

0: complicaciones desarrolladas en los primeros 15 días post-dx de TEP.

1: progresión de su enfermedad oncológica de base.

2: mixta (tumoral + complicaciones de la trombosis)

3: retrombosis.

4: hemorragia.

5: infección.

6: otros.

7.2.3 Aprobación del estudio por parte del CEIC del Hospital Universitario Jose María Morales Meseguer



**Informe Dictamen Protocolo Favorable
Otros Estudios**

C.P. PERSEO - C.I. EST: 57/17

26 de octubre de 2017

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

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

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 26/10/2017, Acta EXTRAORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: ESTUDIO PERSEO: "Evaluación y validación del Índice Epiphany en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar.

Código Promotor: PERSEO **Código Interno:** EST: 57/17

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

Versión Protocolo Evaluada: Versión 1.0 de 25-09-2017

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Versión 1.0 de 25-09-2017

Fecha Entrada: 18/10/2017

Investigador Principal: Dr. Manuel SÁNCHEZ CÁNOVAS, Médico Residente (R.3) Servicio Oncología Médica. H.G.U. "Morales Meseguer".

Coordinador científico-técnico: Dr. Alberto CARMONA BAYONAS, F.E.A. Servicio Oncología Médica. H.G.U. "Morales Meseguer".

1º. Considera que :

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

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 26 de octubre de 2017



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

7.2.4. Segunda aprobación del estudio por parte del CEIC del Hospital Universitario Jose María Morales Meseguer tras ajuste del protocolo así como del Consentimiento Informado a la nueva normativa legal relacionada con el manejo y tratamiento de los datos de los pacientes



Informe Dictamen Modificación Favorable
Otros Estudios

C.P. PERSEO - C.I. EST: 57/17

30 de enero de 2019

CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

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

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su Reunión del día 30/01/2019, Acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice la modificación **Modificación al protocolo y a la HIP.** en el estudio:

Título: *ESTUDIO PERSEO*: "Evaluación y validación del Índice Epiphany en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar.

Código Promotor: PERSEO **Código Interno:** EST: 57/17

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

Versión Protocolo Evaluada: V.2.0, 7 de julio de 2018

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / Versión 2.0 de 7 de julio de 2018.

Fecha Entrada: 18/10/2017

Investigador Principal: Dr. Manuel SÁNCHEZ CÁNOVAS. R.4 Servicio de Oncología.

Coordinador: Dr. Alberto CARMONA BAYONAS. F.E.A. Oncología.

2º. La modificación **Modificación al protocolo y a la HIP.**, de tipo **Relevante**, con fecha de registro **22/01/2019** solicita:

Mod. Documentación: Protocolo	
Mod. Documentación: Hoja Información Paciente (HIP)	
Versión protocolo	V.2.0, 7 de julio de 2018
Versión HIP	GENERAL / Versión 2.0 de 7 de julio de 2018.
Observaciones: Estudio aprobado por nuestro Comité con fecha 26 de octubre de 2017.	

3º. Considera que:

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


4º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE A LA MODIFICACIÓN.**


Lo que firmo en Murcia, a 30 de enero de 2019

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

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

7.2.5 Aprobación de la AEMPS como estudio observacional NO EPA

 MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

 Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. MANUEL SÁNCHEZ CÁNOVAS
HOSPITAL JOSE MARIA MORALES MESEGUER
AVD. MARQUÉS DE LOS VÉLEZ
30008 - MURCIA


Fecha: 6 de octubre de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO PERSEO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

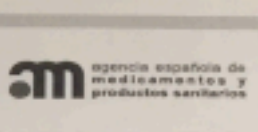
Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Pulmonary Embolism Risk Stratificacion & End Results in Oncology"

CORREO ELECTRÓNICO
farmacoepi@asmeps.es

 MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
SALIDA
N.º de Registro: 4479 / 07 / 2017

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 28022 MADRID

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. MANUEL SÁNCHEZ CÁNOVAS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **25 de octubre de 2017**, por **D. MANUEL SÁNCHEZ CÁNOVAS**, para la clasificación del estudio titulado "**Pulmonary Embolism Risk Stratification & End Results in Oncology**", y cuyo promotor es **Asociación de Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Observacional No Posautorización**" (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

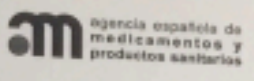
El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR



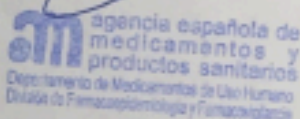
DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽¹⁾

Madrid, a 6 de octubre de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García



¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO
28022 MADRID

7.2.6 Consentimiento Informado para Pacientes



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

Título: “Evaluación y validación del Índice EPIPHANY en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar”. Estudio PERSEO.

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

Yo, _____

(nombre y apellidos del paciente)

He recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado “Evaluación y validación del Índice EPIPHANY en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar”.

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

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

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

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

*EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR*

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación. Recibiré una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

Firma

Fecha

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma

Fecha

Usted debe conocer que tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición al uso de sus datos, a la revocación de este consentimiento informado y los nuevos derechos del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), en vigor desde el 25.05.2018, de limitación y portabilidad. Así mismo, usted tiene derecho de reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD).

Para revocar el presente consentimiento informado debe firmar y fechar a continuación.

Firma para revocación del consentimiento informado: _____

Fecha revocación consentimiento: ___ / ___ / ___

7.2.7 Consentimiento Oral ante Testigos



CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título: “Evaluación y validación del Índice EIPHANY en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar”. Estudio PERSEO.

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

Yo, _____

(nombre y apellidos del testigo imparcial)

confirmando que el paciente, _____

(nombre y apellidos del paciente)

Ha recibido la información contenida en la hoja de información al paciente sobre el estudio titulado “Evaluación y validación del Índice EIPHANY en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar”.

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

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

Comprende que puede retirarse del estudio:

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

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

*EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR*

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

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

Nombre y apellidos del testigo imparcial (en mayúsculas)

Firma

Fecha

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma

Fecha

Usted debe conocer que tiene derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición al uso de sus datos, a la revocación de este consentimiento informado y los nuevos derechos del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), en vigor desde el 25.05.2018, de limitación y portabilidad. Así mismo, usted tiene derecho de reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD).

Para revocar el presente consentimiento informado debe firmar y fechar a continuación.

Firma para revocación del consentimiento informado: _____

Fecha revocación consentimiento: ___/___/___

7.2.8 Hoja de Información al Paciente



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: “Evaluación y validación del Índice EIPHANY en la estratificación pronóstica del paciente con cáncer y tromboembolismo pulmonar”. Estudio PERSEO.

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

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

La prevalencia del tromboembolismo pulmonar oscila entre el 15% y el 30% según se recoge en series de necropsias correspondientes a los tumores más trombogénicos. El espectro clínico del TEP varía desde una forma severa sintomática (inestabilidad hemodinámica, shock cardiogénico, cor pulmonale...) hasta un diagnóstico incidental obtenido tras la realización de un estudio de imagen realizado para reevaluar la enfermedad o bien por otras razones médicas. La variabilidad en la presentación explica la necesidad de entender los factores pronósticos asociados al TEP en el paciente oncológico.

El estudio EIPHANY se diseñó en base a la hipótesis de que variables relacionadas con el escenario clínico de presentación del TEP, el tipo de cáncer, así como las características asociadas al evento tromboembólico podrían influir en la mortalidad a corto plazo de estos pacientes, por tanto el objetivo de dicho estudio era evaluar las variables asociadas a la mortalidad a 30 días en pacientes con cáncer y TEP para desarrollar un modelo pronóstico que permita optimizar el manejo del TEP agudo en este colectivo.

El cáncer se ha descrito como un factor predictor de mortalidad independiente en series de pacientes con TEP, por lo que ha sido incluido como variable predictiva en modelos pronósticos validados para esta patología. Estratificar desde un punto de vista pronóstico a los pacientes oncológicos con TEP es fundamental ya que:

- Los enfermos de bajo riesgo podrían ser elegibles para una serie de medidas de soporte menos agresivas de manera que se reducirían costes y se incrementaría el confort del paciente sin comprometer su seguridad.

- Los individuos de alto riesgo recibirían unos cuidados mucho más específicos y una monitorización mucho más estrecha.

Una clasificación errónea podría conllevar un manejo insuficiente, lo que podría convertir a un paciente de buen pronóstico en un enfermo de alto riesgo. Con la finalidad de vencer todas las dificultades que presentan los modelos pronósticos actuales de TEP en el ámbito del paciente oncológico y conseguir una mejor estratificación del riesgo para que consecuentemente se pueda optimizar el manejo y por tanto mejorar el pronóstico la Asociación para la Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la Región de Murcia ha desarrollado un árbol de decisión, el Índice EIPHANY, para clasificar tanto los eventos incidentales como los sintomáticos.

El Índice EIPHANY tiene ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, se trata de un registro fundamentalmente retrospectivo de datos de historia clínica, con las limitaciones intrínsecas de precisión que ello conlleva. En segundo lugar, el embolismo pulmonar es una patología altamente polimórfica y se necesitan más validaciones externas.

Validar el Índice EIPHANY de forma prospectiva supondría aportar luz a una de las áreas de incertidumbre que rodea los fenómenos trombóticos asociados al cáncer, sin precisar, para lograr nuestro objetivo, de modificaciones en el manejo habitual tanto de la enfermedad tromboembólica venosa como del propio cáncer, ya que en este estudio no evaluamos el tratamiento aplicado ni la respuesta al mismo.

Pacientes participantes en el estudio

Se prevé una participación de 650 pacientes.

Procedimiento del estudio

Al diagnóstico de su episodio de tromboembolismo pulmonar y durante los 15 días posteriores al mismo, su médico recogerá una serie de parámetros sobre su estado de salud y la evolución de su episodio tromboembólico. La información necesaria para el estudio será recogida de su historia clínica y de las entrevistas que mantenga con su médico. Esta información consiste en parámetros analíticos, variables relacionadas con su historia clínico previo, datos clínicos del episodio actual, y datos referentes al resultado del ingreso (como por ejemplo: posibles complicaciones, etc...)

Beneficios y riesgos de la participación en el estudio

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

Carácter voluntario de la participación

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

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

Confidencialidad de los datos personales

Toda la información relativa al paciente será tratada de forma estrictamente confidencial. El paciente sólo será identificado por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este ensayo se rige por la Ley Orgánica 15/1999. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

La información obtenida de este estudio no podrá ser revelada a ninguna persona sin su consentimiento por escrito, excepto a su médico o sus colaboradores, al promotor del estudio o sus representantes, a los coordinadores, a los Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales donde se esté realizado el estudio y, en el caso de que se requiera, a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas.

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

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

Los resultados obtenidos en este estudio se usarán para presentaciones o publicaciones científicas. En el caso de que los resultados de este estudio se publicasen, el nombre del paciente no será nunca mencionado.

*EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR*

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y que se realizará cumpliendo la legislación europea y española vigente para este tipo de estudios. La confidencialidad de la información se ajustará al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de éstos (RGPD).

Además de los derechos previamente reconocidos (ARCO), usted tiene derecho de supresión, limitación del tratamiento y portabilidad de los datos. En caso de transmisión de los datos del estudio a terceros países fuera de la UE, el promotor garantizará un nivel de protección de la confidencialidad al menos equivalente al que otorga la normativa europea.

Persona de contacto

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

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

7.3 Anexos a resultados

7.3.1 Tablas de contingencia entre variables del árbol de decisión EIPHANY y desarrollo de complicaciones en los 15 primeros días post-diagnóstico de TEP

	Ausencia de complicaciones post-diagnóstico TEP	Presencia de complicaciones post-diagnóstico TEP
Presencia de 1 o más criterios HESTIA	451	99
Ausencia de criterios HESTIA	793	8

TEP: tromboembolismo pulmonar

	Ausencia de complicaciones post-diagnóstico TEP	Presencia de complicaciones post-diagnóstico TEP
ECOG-PS 2-4	259	59
ECOG-PS 0-1	534	48

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performace Status; TEP: tromboembolismo pulmonar

	Ausencia de complicaciones post-diagnóstico TEP	Presencia de complicaciones post-diagnóstico TEP
StO2 < 90%	62	27
StO2 >= 90%	731	80

StO2: saturación de oxígeno; TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

	Ausencia de complicaciones post-diagnóstico TEP	Presencia de complicaciones post-diagnóstico TEP
Presencia de síntomas específicos de TEP	281	78
Ausencia de síntomas específicos de TEP	512	29

TEP: tromboembolismo pulmonar

	Ausencia de complicaciones post-diagnóstico TEP	Presencia de complicaciones post-diagnóstico TEP
Enfermedad en progresión o no evaluable	527	95
Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable	266	12

TEP: tromboembolismo pulmonar

	Ausencia de complicaciones post-diagnóstico TEP	Presencia de complicaciones post-diagnóstico TEP
No resección del tumor primario	587	94
Resección del tumor primario	206	13

TEP: tromboembolismo pulmonar

7.3.2 Tablas de contingencia para cálculo de los parámetros de validez y seguridad (outcome: complicaciones a 15 días post-diagnóstico de TEP) de los modelos pronósticos

Índice EIPHANY (Muestra completa, n = 900)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	227	566
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	5	102

TEP: tromboembolismo pulmonar

Índice EIPHANY (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	10	243
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	1	65

TEP: tromboembolismo pulmonar

Modelo RIETE (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	55	198
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	11	55

TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EPIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Modelo PESI (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	4	62
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	17	236

TEP: tromboembolismo pulmonar

Modelo PESI-S (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo alto para desarrollo de complicaciones
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	0	246
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	0	73

TEP: tromboembolismo pulmonar

Escala Española (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo alto para desarrollo de complicaciones
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	21	232
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	4	62

TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Escala de Ginebra (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo alto para desarrollo de complicaciones
Ausencia de complicaciones a 15 días del diagnóstico de TEP	123	130
Presencia de complicaciones en los primeros 15 días del diagnóstico de TEP	20	46

TEP: tromboembolismo pulmonar

7.3.3 Tablas de contingencia para cálculo de los parámetros de validez y seguridad (outcome: mortalidad a 30 días post-diagnóstico de TEP) de los modelos pronósticos

Índice EIPHANY (Muestra completa, n = 900)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	2	102
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	238	558

TEP: tromboembolismo pulmonar

Índice EIPHANY (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	0	55
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	15	249

TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Modelo RIETE (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	1	54
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	65	199

TEP: tromboembolismo pulmonar

Modelo PESI (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo medio - alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	3	52
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	18	246

TEP: tromboembolismo pulmonar

Modelo PESI-S (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	0	55
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	0	264

TEP: tromboembolismo pulmonar

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Escala Española (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	0	55
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	25	239

TEP: tromboembolismo pulmonar

Escala de Ginebra (Eventos sospechados, n = 319)	Grupo de bajo riesgo para desarrollo de complicaciones	Grupo de riesgo alto para desarrollo de complicaciones
Fallecimiento antes de 30 días post-diagnóstico de TEP	14	41
Fallecimiento tras 30 días post-diagnóstico de TEP	129	135

TEP: tromboembolismo pulmonar

7.4 Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACOD	Anticoagulantes orales de acción directa
ACV	Accidente cerebrovascular
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AIF	Hallazgos intratorácicos adicionales (por sus siglas en inglés: “additional intrathoracic findings”)
Angio-TC	Angiografía por tomografía computerizada
Anti-EGFR	Agentes frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Médica (por sus siglas en inglés: “American Society of Clinical Oncology”)

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Abreviatura	Significado
AUC	Área bajo la curva (por sus siglas en inglés “area under the curve”)
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CATS	Vienna Cancer and Thrombosis Study
CEIC	Comisión Ética de Investigación Clínica
CHAID	Chi-square automatic interaction detection
CID	Coagulación intravascular diseminada
CISNE	Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
DD	Dímero D
E	Especificidad
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performace Status
eCRD	Cuaderno de recogida de datos de carácter electrónico
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ETEV	Enfermedad tromboembolica venosa
FC	Frecuencia cardíaca
FR	Frecuencia respiratoria
FT	Factor tisular
FVCI	Filtro de vena cava inferior
GC	Gasto cardíaco
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HNF	Heparina no fraccionada
HR	Hazard ratio
HT	Hormonoterapia
HUMM	Hospital Universitario Jose María Morales Meseguer de Murcia
IC	Insuficiencia cardíaca

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Abreviatura	Significado
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
iCDK4/6	Inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas 4 y 6
IDSA	Sociedad Americana de Patología Infecciosa (por sus siglas en inglés: “Infectious Diseases Society of America”)
IMC	Índice de masa corporal
IOT	Intubación orotraqueal
IT	Inmunoterapia
LR -	Razón de verosimilitud negativa
LR +	Razón de verosimilitud positiva
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MMII	Miembros inferiores
MMSS	Miembros superiores
MP	Micropartículas
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos
No-EPA	Estudio observacional no post-autorización
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PESI	Escala Pulmonary Embolism Severity Index
PESI-S	Escala PESI simplificada
QT	Quimioterapia
RCP	Reanimación cardiopulmonar
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RGPD	Reglamento General de Protección de Datos
RI	Rango intercuartílico
RIETE	Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica
ROC	Receiver Operator Characteristic
RR	Riesgo relativo

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Abreviatura	Significado
RT	Radioterapia
RV	Retorno venoso
S	Sensibilidad
SEHH	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
StO ₂	Saturación de oxígeno
T ^a	Temperatura
TAS	Tensión arterial sistólica / Presión arterial sistólica
TC	Tomografía computerizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEP-I	Tromboembolismo pulmonar incidental
TEP-NS	Tromboembolismo pulmonar no sospechado
TEP-NSA	Tromboembolismo pulmonar no sospechado asintomático
TEP-NSS	Tromboembolismo pulmonar no sospechado sintomático
TEP-S	Tromboembolismo pulmonar sospechado
TMD	Terapia molecular dirigida
TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VD	Ventrículo derecho
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

8. AGRADECIMIENTOS

- A Itziar, por impulsarme y no dejarme caer nunca. Sin ella, nada de esto sería posible.
- A mis padres, por dárme todo a cambio de nada.
- A mis hermanos, por ser los mejores compañeros de viaje.
- A mis abuelos, Paquita, Pepe, Conchita, Manolín y Beni, espero que estén orgullosos al ver esto.
- A la familia Cánovas Calatayud, en especial a mi padrino y a mi tía Ana, por cuidarme y apoyarme.
- A mis primos, en especial a Ana y a Jorge, por la alegría que aportan a mi vida.
- A la familia González de la Higuera, en especial a Claudia, Sergio, Claudita, Sergito y Merche, por quererme como uno más.
- A mi amigo Carlos, por no haberme abandonado nunca.
- A “Los Hooligans”, por hacer de la carrera algo extraordinario y en especial a mi amigo Jesús, por estar siempre ahí.
- A mis profesores de colegio/instituto, en especial a Isabel Jordán, Nati Ruiz, Jose Manuel Ruiz, Antonia Quirante y Jose Antonio Lozano, por plantar la semilla. Dedico un recuerdo especial a aquellos que se fueron antes de tiempo (Manolo Belmonte y Jose María Canales).
- A Ruben Jara, por construir el cimiento del médico que soy hoy.
- A todos mis adjuntos, porque me han aportado lo mejor de cada uno de ellos y eso me ha hecho mejor médico y persona. En especial a María Ángeles Vicente, Guillermo Ricote, Helena García, Ana Navarro y Toñi López.
- A Laura, Ana, Carmen, Lorena y el resto de residentes que han estado conmigo estos años, compartiendo penas y alegrías.

EVALUACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE EIPHANY EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON CÁNCER Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

- A mis compañeros del Morales Meseguer, médicos, enfermeros, auxiliares y administrativos, porque cada uno de vosotros sois muy especiales y es un privilegio trabajar con vosotros. Con cariño especial a aquellos que forman parte del Servicio de Hematología - Oncología Médica.
- A los investigadores colaboradores de esta tesis doctoral, pieza fundamental para culminar el proyecto. Mención especial a David Fernández Garay, un apoyo clave.
- A los pacientes y sus familiares, ellos son la razón de ser de cualquier médico que se precie.
- A Alberto Carmona, por ser maestro, ejemplo, inspiración y amigo ($p < 0,001$)