

Tromboembolismo Pulmonar en Pacientes con Cáncer

Juan Sebastián Matamoros Muñoz

sebasmatamoros5vf.sm@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-9879-8963>

Fundación universitaria Sanitas
Colombia

Vivian Stefany Soto Rodriguez

vssr826@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8305-5159>

Fundación universitaria Sanitas
Colombia

Jorge Yamit Vargas Espitia

<https://orcid.org/0009-0009-7952-6825>

Fundación universitaria Sanitas
Colombia

RESUMEN

El embolismo pulmonar (EP) es una patología bien conocida y delimitada que se asocia fuertemente al antecedente de cáncer, delimitando un subgrupo de pacientes con clínica que, aunque es compatible con la clásica también puede variar, así como el abordaje diagnóstico en presencia de malignidad. El manejo par todos los pacientes con EP definitivamente es la anticoagulación, con agentes intravenosos o subcutaneos como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o los anticoagulantes directos orales (DOAC), según el perfil de estos pacientes. La evidencia reciente en cuanto al manejo a corto y largo plazo de pacientes con cáncer y EP podría cambiar la perspectiva del manejo y abre la puerta a la elección del clínico del agente que decide formular según las condiciones del paciente, sus antecedentes y preferencias.

Palabras clave: embolia pulmonar; cáncer; anticoagulantes; heparina de bajo-peso-molecular

Pulmonary Embolism In Cancer Patients

ABSTRACT

The pulmonary embolism is a well known and described disease which is strongly associated with the cancer antecedent, marking off a group of patients with clinical manifestations, that could be classic or not, the same as you approach in presence of malignancy. The management for all patients is the anticoagulation with intravenous or subcutaneous agents as the low weight molecular heparins or the direct oral anticoagulants according to the patient profile. Recent evidence about the management about the long term therapy in patients with pulmonary embolism and cancer could change the perspective and gives the opportunity to the physician for prescribing one of the pharmacologic groups which have shown being effective and safe, always taking into account the patient's history.

Keywords: pulmonary embolism; cancer; anticoagulants; heparin, low-molecular-weight

Artículo recibido 13 noviembre 2023

Aceptado para publicación: 20 diciembre 2023

INTRODUCCIÓN

El EP es producto de la obstrucción de la vasculatura pulmonar por un trombo que frecuentemente tiene origen en la circulación venosa (Ilustración 1). Fisiopatológicamente se describe la migración del trombo desde las extremidades inferiores o circulación pélvica hasta el árbol vascular pulmonar (Kahn & de Wit, 2022) (Howard, 2019). Es una patología de importancia dada su alta mortalidad, ya que en el mundo occidental es la tercera causa de muerte en pacientes hospitalizados, precedida por el ataque cerebro vascular y el infarto agudo al miocardio. (Licha et al., 2020) Se estima que la incidencia es de 100 a 200 casos por cada 100'000 personas, con una distribución de 56 hombres frente a 44 mujeres (Giordano et al., 2017) y adicionalmente la alta carga que significa esta enfermedad en los pacientes reflejada en su calidad de vida (Tavoly et al., 2016)

Para establecer los factores de riesgo se han creado tres grupos según su OR, teniendo así factores fuertes ($OR > 10$) como la fractura de huesos largos o cadera, reemplazo de cadera, cirugía mayor, trauma mayor y lesión de médula espinal. Factores de riesgo intermedio ($OR 2-9$) como cirugía vía artroscopia de rodilla, líneas centrales venosas, falla cardíaca congestiva, terapia de reemplazo hormonal, malignidad, anticoncepción oral, puerperio, trombofilia y EP previo. Aquellos con un $OR < 2$ se definieron como factores débiles, inmovilización en posición sedente prolongada, edad, cirugía laparoscópica, obesidad, estado gestación presencia de dilataciones venosas. (Duffett et al., 2020)

Se describen múltiples maneras de asociar los factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, en esta revisión también se adopta el modelo según si son provocantes o no provocantes del EP.

Los pacientes a más edad más riesgo de sufrir EP dado que disminuye la síntesis de proteína C y S relacionadas con funciones anticoagulantes endógenas, la insuficiencia venosa es una condición que permite el estasis sanguíneo y flujos turbulentos aumentando el riesgo de formación de trombos en las extremidades inferiores, también se describe la obesidad como factor dado que cohortes prospectivas recientes describen que estos pacientes podrían tener hasta seis veces más riesgo de sufrir un EP, así mismo se describen las enfermedades autoinmunes, antecedente de enfermedad cardiovascular y el síndrome antifosfolípido, configurando así los factores de riesgo no provocantes. (Giordano et al., 2017)

Por otro lado, en los factores provocantes se describen la cirugía y trauma especialmente en contexto de pacientes que requieren manejo por patologías ortopédicas u oncológicas, esto explicado por una posible

lesión venosa directa sumada a la inflamación e inmovilización post quirúrgica. Los catéteres permanentes dada la lesión de pared vascular y presencia de cuerpo extraño podrían aumentar hasta en un 20% la posibilidad de crear un trombo que migre a las arterias pulmonares. La inmovilización prolongada de los pacientes ya sea por hospitalización, postquirúrgica o viajes confiere aumento del riesgo. Los estrógenos y estado de gestación tanto por el influjo hormonal como por la mecánica vascular aumentan sustancialmente el riesgo de que una paciente presente EP.(Giordano et al., 2017)

Haciendo énfasis en los pacientes con cáncer, la relación entre estas dos patologías se ha establecido desde 1823 por Bouillaud (dos Santos Fernandes & Couturaud, 2021) , y sigue vigente en la actualidad (Lehnert et al., 2018) este se describe como un factor de riesgo provocante y uno de los más importantes dado que 5-10% de todos los pacientes con cáncer activo cursarán con trombosis venosa (TV)(Leiva et al., 2020). La mortalidad de un paciente que presenta TV puede hasta triplicarse por las implicaciones que tiene el hecho de presentar trombos que potencialmente migren, ya que una vez se alojen en el árbol vascular pulmonar pueden ser sintomáticos o no según su tamaño y ubicación, recientemente se ha descrito la presencia de embolismos pulmonares subsegmentarios los cuales no suelen generar deterioro clínico en los pacientes hasta que generan gran compromiso del parénquima, y una vez el paciente presenta un EP extenso su pronóstico es pésimo por el estado clínico previo con el que cursaba.(Yan et al., 2021). Una cohorte retrospectiva publicada en el 2020 evaluó autopsias realizadas a pacientes con cáncer entre 2008 y 2020 en Holanda y se encontró que 12% de estos pacientes tuvieron el hallazgo de EP y adicionalmente 66% de los mismos fueron considerados como fatales(Gimbel et al., 2021). Discutiendo así que el EP es una causa de muerte atribuible en pacientes con cáncer, y por tanto su importancia en cuanto a sospecha, diagnóstico y posterior tratamiento intra y extrahospitalario.

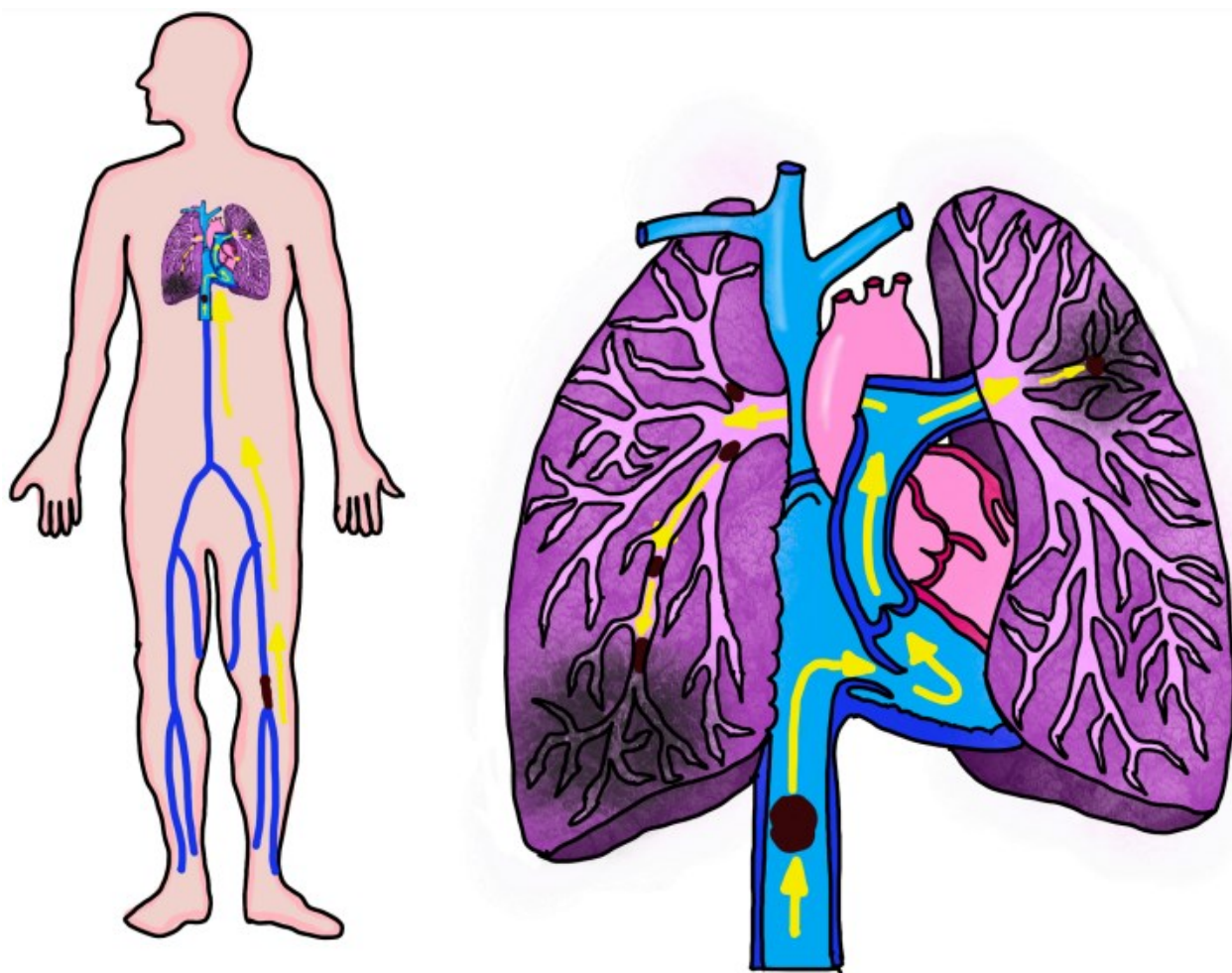


Ilustración 1. Los trombos que causan EP comúnmente se forman en el sistema venoso de los miembros inferiores, posteriormente recorren circulación hasta llegar al corazón para finalmente ser transportados por el ventrículo derecho a la circulación pulmonar, causando zonas isquémicas teniendo en cuenta que la perfusión de este órgano depende de las arterias pulmonares correspondientes

METODOLOGÍA

Para la redacción de esta revisión de la literatura se hizo una búsqueda bibliográfica en dos fases:

Primera fase: En las bases de datos PubMed, Ovid, Science Direct, Scielo y Google académico se aplicó la siguiente estrategia de búsqueda: (pulmonary embolism[MeSH Terms]) AND (cancer[MeSH Terms]) en la cuál no se realizó discriminación por fecha, sin embargo, fueron escogidos los documentos con menor tiempo de publicación ajustados a los requerimientos bibliográficos de esta revisión, la discriminación por tipos de estudio, consistió en incluir revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales y revisiones narrativas. Esta primera fase tuvo como intención la redacción de la

introducción, características clínicas y diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en pacientes con cáncer.

Segunda fase: En las bases de datos PubMed y EMBASE se aplicó la siguiente estrategia de búsqueda: ((pulmonary embolism[MeSH Terms]) OR (deep venous thromboses[MeSH Terms]) OR (deep venous thrombosis[MeSH Terms]) OR (thromboses, deep venous[MeSH Terms]) OR (thrombosis, deep venous[MeSH Terms])) AND ((direct oral anticoagulant) OR (DOAC) OR (NOAC OR non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) OR (novel oral anticoagulant) OR (new oral anticoagulant) OR (rivaroxabán) OR (apixaban) OR (edoxaban) OR (dabigatran) OR (Xa inhibitor))

A la cuál se le aplicaron los filtros para solo búsqueda de ensayos clínicos y/o metaanálisis, publicados en los últimos 5 años, se incluyeron documentos publicados en inglés o en español, posterior a la selección por título y abstract se obtuvieron los cinco ensayos clínicos y un metaanálisis analizados en el apartado de manejo a largo plazo. Esta fase de la búsqueda tiene como intención dar un énfasis en la actualización de las posibilidades de manejo crónico de los pacientes con tromboembolismo pulmonar, dado que las guías no han sido claramente actualizadas en este aspecto, sin embargo, se cuenta con amplia evidencia disponible que informaría sobre la no inferioridad de los nuevos anticoagulantes orales para prevenir la recurrencia embólica en pacientes seleccionados.

Es importante resaltar que la selección de los estudios no fue cegada y no incluyó una evaluación del riesgo de sesgo de los mismos, sin embargo, esta limitación esta mitigada por la inclusión de un metaanálisis que respalda las posturas de esta revisión.

Manifestaciones Clínicas

Acorde al reporte inicial de EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) el síntoma con mayor prevalencia en el contexto de EP fue la disnea en reposo reportada en 50% de los pacientes, dolor torácico tipo pleurítico 39%, disnea con actividad física 27%, tos sin hemoptisis 23% y otros con menor prevalencia como diaforesis, fiebre, hemoptisis, síncope, angina y alteración del estado de conciencia.(Pollack et al., 2011) Los signos vitales de los pacientes no suelen estar profundamente afectados y la inestabilidad hemodinámica es infrecuente(Konstantinides et al., 2020; West et al., 2007), se describe frecuencia cardiaca media de 95.7 latidos por minuto, frecuencia

respiratoria media de 20.5 respiraciones por minuto, tensión arterial sistólica media 132.3 mmHg y saturación arterial de oxígeno media de 95.3%. (Pollack et al., 2011)

Un estudio enroló 976 pacientes con diagnóstico de EP, posteriormente los dividió en dos grupos, pacientes con cáncer y pacientes sin cáncer para evaluar la clínica presentada y encontraron que poco más de la mitad de los pacientes con EP y cáncer no presentaron sintomatología, la disnea se manifestó en 28.6%, el dolor torácico solo en un 4.6%, 34% estaban taquicárdicos y 5.3% se encontraban en choque. (Kim et al., 2020) Por tanto se ha descrito que del diagnóstico de paciente con cáncer y EP no suele ser sospechado por la baja prevalencia sintomática y la proporción de hallazgos incidentales no es despreciable por la misma razón (Donadini et al., 2014) Teniendo en cuenta la sintomatología variable y poco prevalente en los pacientes con cáncer, la sospecha del clínico debe ser más sensible a cualquier alteración sintomática o evidenciada en sus signos vitales, porque a pesar de que el diagnóstico de EP no sospechado es prevalente, esto no sugiere que el paciente no tuviera ninguna clínica sugestiva. (van Es et al., 2014)

Diagnóstico

El diagnóstico imagenológico no representa un reto de alta dificultad debido al excelente rendimiento de la tomografía. El reto verdadero es decidir que pacientes se benefician de ser expuestos a dicho estudio para determinar la presencia de EP. (Kahn & de Wit, 2022) Razón por la cual se han diseñado escalas como el HULL score para la predicción de mortalidad en pacientes con cáncer ambulatorios (Haque et al., 2023) como para determinar la probabilidad pretest y darle un direccionamiento adecuado de los pacientes frente a la sospecha. Actualmente las guías de práctica clínica europeas recomiendan el uso de la escala Geneva o escala de Wells (tabla 1) las cuales clasifican a los pacientes en alta, intermedia o baja probabilidad de cursar con un EP. (Konstantinides et al., 2020) También se han diseñado instrumentos como el YEARS y PERC los cuales han demostrado alta especificidad para una alta probabilidad o descarte del EP respectivamente. (Castro-Sandoval et al., 2022; KLINE et al., 2008). Una revisión sistemática de la literatura incluyó 11 ensayos clínicos y obtuvo como resultados que la escala de Geneva tiene una sensibilidad del 55.3 al 73.6 % mientras que la escala de Wells tuvo una sensibilidad de 63.8 al 79.3 % con una especificidad hasta del 90%, basados en diferencias estadísticamente significativas concluyen que la escala de Wells tiene un mejor rendimiento y efectividad. (Shen et al.,

2016) Sin embargo, estos instrumentos de probabilidad no son extrapolables a todos los pacientes teniendo en cuenta evidencia actual que demuestra que en pacientes críticamente enfermos las puntuaciones resultan ser de baja probabilidad sin embargo los pacientes tenían imagen positiva para EP.(Girardi et al., 2020) De esa manera los instrumentos son una herramienta sumamente útil en el contexto de los pacientes que consultan al servicio de urgencias y hospitalizados para determinar la probabilidad pretest de cursar con un EP.

El Dímero D es una herramienta sumamente útil en la práctica clínica dado su alto valor predictivo negativo, por tanto, debe ser el siguiente paso en esos pacientes con baja o intermedia probabilidad pretest. (Kahn & de Wit, 2022; Kearon et al., 2019) Actualmente se admite el corte recomendado por el laboratorio, más de 500 ug/L o el dímero D ajustado a la edad(Konstantinides et al., 2020), Una revisión sistemática con metaanálisis del 2021 que incluyó nueve cohortes que suman 47720 pacientes, analizó estadísticamente la efectividad de los métodos descritos para interpretar el Dímero D, concluyendo que ajustarlo a la edad ($\text{edad} \times 10 \text{ ug/L}$) permite tener menos falsos positivos en pacientes sin alta probabilidad de EP.(Iwuji et al., 2021)

Los pacientes con cáncer significan un verdadero reto diagnóstico dado que no tienen la misma prevalencia sintomática y pueden así mismo sesgar los resultados de las escalas dado que el antecedente de cáncer configura un criterio que suma probabilidad en estos pacientes.(Werth & Beyer-Westendorf, 2018)(Stals et al., 2022) Un estudio retrospectivo en 2019 analizó clínicamente pacientes que habían ido a angio-tomografía en contexto de EP y cáncer, en su mayoría pulmonar y se determinó que la especificidad del dímero D aumento sustancialmente cuando se hizo el ajuste a la edad, sin tener falsos negativos, sugiriendo incluso que se podría tener un límite más alto cuando nos enfrentamos a un paciente con antecedente de cáncer y sospecha de EP, dado que su patología de por si aumenta los niveles del laboratorio en cuestión.(Anagnostopoulos et al., 2020)

Tabla 1: Criterios de Wells (Konstantinides et al., 2020)

Escala de Wells	Puntos
EP es el diagnóstico más probable	3
Signos o síntomas de TVP	3
Taquicardia (>100 latidos/minuto)	1.5
Inmovilización por más de 3 días o cirugía en las últimas 4 semanas	1.5
TVP o EP previo	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer Activo	1

Manejo Inmediato

Una vez se tiene el diagnóstico de EP, la literatura recomienda estratificar al paciente para definir al manejo, de esa manera pacientes inestables hemodinámicamente, con parámetros de severidad por escala de PESI, disfunción de ventrículo derecho y elevación de enzimas cardíacas serán clasificados como alto riesgo de mortalidad a 30 días, pacientes con las características anteriores exceptuando la inestabilidad serán de riesgo intermedio alto, si tiene parámetros de severidad sumado a disfunción de ventrículo derecho o elevación de enzimas cardíacas será intermedio bajo y aquellos pacientes con ninguna de las anteriores se clasifican como pacientes de bajo riesgo.(Konstantinides et al., 2020)

Sí un paciente es estratificado como de riesgo alto se beneficia de terapia de reperfusión, puede ser usado el tenecteplasa a dosis de 0.6mg/kg en bolo o el alteplasa en dosis estándar de 100mg en infusión de una a dos horas.(Konstantinides et al., 2020) A pesar de que no existe evidencia actual en cuanto a la superioridad de alguno de los dos, en la práctica médica podría ser más adecuado el tenecteplasa dado que se ajusta al peso, especialmente en pacientes longevos y puede ser usado en bolo, sin embargo, el alteplasa ha demostrado ser igualmente efectivo, siempre y cuando ambos sean usados bajo esta indicación y se hayan descartado las contraindicaciones para su uso.(Kahn & de Wit, 2022) Incluso existe evidencia reciente indicando que estos agentes farmacológicos podrían ser usados en pacientes de riesgo intermedio alto a bajas dosis(Droppa et al., 2023; Güner et al., 2020), obteniendo menores descompensaciones hemodinámicas al ser comparados con agentes como la heparina no fraccionada. (Surgit, 2023)

Pacientes clasificados como riesgo intermedio en un momento inicial se benefician del manejo anticoagulante, siendo la heparina de bajo peso molecular subcutánea el agente clásico de elección(Charland & Klintner, 1998), sin embargo, debe ser un paciente con monitorización continua y vigilancia por su potencial descompensación.(Howard, 2019; Kahn & de Wit, 2022; Konstantinides et al., 2020)

En el contexto de pacientes de bajo riesgo está indicada la administración de un anticoagulante directo oral, aplicarle la escala de Hestia, la cual se comporta como una lista de chequeo, y si la interpretación clínica es un paciente potencialmente ambulatorio, se da egreso y el manejo será extrahospitalario.(Kahn & de Wit, 2022)

En el cuadro agudo del paciente con cáncer las guías de práctica clínica no hacen distinción en el manejo de los trombolíticos siempre y cuando no estén contraindicados (Konstantinides et al., 2020) A pesar de que los pacientes con cáncer usualmente tienen menos probabilidad de recibir la terapia trombolítica, si se asocia con impacto positivo en su mortalidad y estancia hospitalaria (Weeda et al., 2019)

Los pacientes con cáncer, aunque pueden cursar con el debut esperado, también es posible que cursen con un hallazgo incidental de EP. Un estudio de casos y controles publicado en 2020 y posterior a su análisis reportan en estos hallazgos que los EP lobares corresponden al 37.4% y los segmentarios al 26.2% y de arteria interlobar 27.9%. Se encontró que en el manejo inicial un 84% de los pacientes habían sido tratados con heparinas de bajo peso molecular, 7% con heparina no fraccionada y 0.7% con anticoagulantes directos orales. Y la mortalidad a siete, 30 y 90 días fue sustancialmente superior en los pacientes con cáncer al compararlos con el grupo control. Siendo así el manejo estándar para el EP en el contexto agudo la heparina de bajo peso molecular, identificando que los pacientes con la comorbilidad tienen más riesgo de mortalidad y complicaciones una vez presenten un EP sea incidental o no sospechado.(Qdaisat et al., 2020)

Manejo A Largo Plazo

Las guías de práctica clínica más recientes recomiendan que en pacientes sin cáncer sea un manejo con fármacos como apixaban o rivaroxabán en esquemas de mínimo tres meses y posteriormente evaluar el riesgo de trombosis con el riesgo de sangrado para extender o suspender la terapia anticoagulante, para los pacientes con cáncer la recomendación 1 A es utilizar la heparina de bajo peso molecular como

agente a largo plazo.(Konstantinides et al., 2020) Sin embargo recientemente se han realizado múltiples estudios para evaluar el desempeño de los anticoagulantes directos orales en la terapia a largo plazo en el cáncer y sus resultados podrían ser muy positivos.(Chan et al., 2020)

El estudio CARVAGGIO de diseño multicéntrico, aleatorizado enroló pacientes con cáncer quienes cursaban de manera aguda o se realizaba un hallazgo incidental de trombosis venosa profunda o EP, un grupo recibió anticoagulación con apixaban y el otro dalteparina subcutánea. Se evaluaron los desenlaces: Tromboembolismo recurrente y sangrado mayor. Ambas terapias fueron evaluadas en un lapso de seis meses. Como resultados exponen que no existe inferioridad del apixaban al ser comparado con la dalteparina, en cuanto a sangrado mayor ocurrió en un 3.8 y 4% respectivamente.(Agnelli et al., 2020)

El estudio ADAM VTE de diseño multicéntrico, aleatorizado enroló 287 pacientes, se les asignó terapia con apixaban o dalteparina. El objetivo principal era demostrar que el anticoagulante oral tiene menor riesgo de sangrado mayor, hipótesis reforzada dado que ningún paciente del grupo apixaban presentó este desenlace y en el grupo dalteparina sucedió en 1.4% de los pacientes, sin embargo, el valor de P no fue estadísticamente significativo. Al evaluar la recurrencia el apixaban fue significativamente superior a la dalteparina.(McBane et al., 2020)

El estudio SELECT-D de diseño aleatorizado multicéntrico, incluyó 406 pacientes con EP sintomático o trombosis venosa proximal profunda sintomática. Se dividieron en dos grupos, uno recibió dalteparina y el otro rivaroxabán. Evaluando el evento primario el cuál fue la recurrencia acumulada con un Hazard ratio de 0.43 favoreciendo al rivaroxabán. El riesgo de sangrado mayor fue superior en el grupo de pacientes con dalteparina. Adicionalmente reportan que los pacientes con rivaroxabán tuvieron más sangrado no mayor clínicamente significativo.(Young et al., 2018)

El estudio HOKUSAI VTE de diseño aleatorizado enroló 1046 pacientes con cáncer quienes presentaban tromboembolismo venoso. Todos los pacientes recibieron inicialmente heparina de bajo peso molecular por al menos cinco días, posteriormente se conformaron dos grupos, uno recibió edoxaban y el otro dalteparina ambos grupos estuvieron expuestos mínimo seis meses y se extendió la terapia hasta 12 meses. Los desenlaces evaluados fue la recurrencia del evento trombótico y el sangrado

mayor ambos reunidos en uno compuesto. En el desenlace compuesto se determinó no inferioridad del edoxaban (P 0.006) sin superioridad frente a la dalteparina (P 0.87).(Raskob et al., 2018)

El estudio CASTA-DIVA es el más reciente, fue de diseño multicéntrico, aleatorizado, abierto. Enrolando 158 pacientes con cáncer quienes cursaban con trombosis venosa proximal, EP o ambas. Un grupo recibió rivaroxabán y el otro dalteparina. El resultado primario a evaluar fue incidencia acumulada sintomática o incidental combinada con el empeoramiento de la obstrucción vascular venosa pulmonar a tres meses. Cuatro pacientes del grupo rivaroxabán presentaron el desenlace y seis del grupo dalteparina, hubo un evento de sangrado mayor en los pacientes con anticoagulante oral y tres en el grupo dalteparina. Los autores concluyen que el número de pacientes fue insuficiente para determinar la no inferioridad pero que los resultados son consistentes comparado con los otros anticoagulantes orales de uso actual.(Planquette et al., 2022)

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis recientemente publicada tuvo en cuenta los estudios previamente descritos y revelan un riesgo relativo total de presentar recurrencia de evento embólico fue de 0.67 con un intervalo de confianza 0.52 a 0.85 con valor de P 0.001, el riesgo de sangrado mayor fue de 1.17 con intervalo de confianza de 0.82 a 1.67 con un valor de P 0.39, , el sangrado no mayor clínicamente significativo tuvo riesgo relativo de 1.66 con un valor de P de 0.0001. Por lo que se permiten concluir que los anticoagulantes orales son una opción segura y eficaz en el manejo de los pacientes con cáncer y EP, sin embargo, en casos de alto riesgo de sangrado como cáncer gastrointestinal las heparinas de bajo peso molecular son la preferencia en el manejo.(Frere et al., 2022)

CONCLUSIONES

Un paciente con cáncer en definitiva tiene un riesgo más elevado de presentar EP, y una vez desarrolla la patología puede ser muy asintomático y el diagnóstico se hace bajo la no sospecha o incidentalidad. Sin embargo, también habrá pacientes con clínica clara que permite sospechar el embolismo e iniciar el cálculo de sus escalas de probabilidad pretest y así mismo de descarte de la patología. El dímero D, una herramienta estandarizada en el riesgo intermedio y bajo tiene gran utilidad en pacientes con cáncer, especialmente cuando este es ajustado a la edad. El manejo a largo plazo basado en la evidencia clásicamente había sido una HBPM sin embargo, los estudios actuales muestran que no existe

inferioridad por parte de DOACS como lo es el apixabán, previniendo la recurrencia de los eventos embólicos sin significar un aumento en el riesgo de sangrado con relevancia clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. v., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Sueiro, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G., & Verso, M. (2020). Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1599–1607. <https://doi.org/10.1056/nejmoal915103>
- Anagnostopoulos, I., Lagou, S., Spanorriga, M. K., Tavernaraki, K., Poulakou, G., Syrigos, K. N., & Thanos, L. (2020). Epidemiology and diagnosis of pulmonary embolism in lung cancer patients: is there a role for age adjusted D-dimers cutoff? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 49(4), 572–577. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-02003-8>
- Castro-Sandoval, P., Barrós-González, R., Galindo-Martín, M. A., Ruiz-Grinspan, M. S., & Rodríguez-Leal, C. M. (2022). Uso de escalas predictivas de tromboembolia pulmonar en un servicio de urgencias. *Medicina Clínica*, 159(10), 483–485. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.03.016>
- Chan, N., Sobieraj-Teague, M., & Eikelboom, J. W. (2020). Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *The Lancet*, 396(10264), 1767–1776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32439-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32439-9)
- Charland, S. L., & Kliner, D. E. (1998). Low-Molecular-Weight Heparins in the Treatment of Pulmonary Embolism. *Annals of Pharmacotherapy*, 32(2), 258–264. <https://doi.org/10.1345/aph.16474>
- Donadini, M. P., Dentali, F., Squizzato, A., Guasti, L., & Ageno, W. (2014). Unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: A narrative review with pooled data. In *Internal and Emergency Medicine* (Vol. 9, Issue 4, pp. 375–384). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1066-7>
- dos Santos Fernandes, C. J. C., & Couturaud, F. (2021). Moving forward for incidental pulmonary embolism in cancer patients. In *European Respiratory Journal* (Vol. 58, Issue 1). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.04630-2020>

- Dropa, M., Zdanyte, M., Henes, J. K., Gawaz, M., Borst, O., & Rath, D. (2023). Continuous low-dose thrombolysis in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism: A retrospective analysis. *Thrombosis Research*, 226, 33–35. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.04.006>
- Duffett, L., Castellucci, L. A., & Forgie, M. A. (2020). Pulmonary embolism: Update on management and controversies. In *The BMJ* (Vol. 370). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2177>
- Frere, C., Farge, D., Schrag, D., Prata, P. H., & Connors, J. M. (2022). Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>
- Gimbel, I. A., Mulder, F. I., Bosch, F. T. M., Freund, J. E., Guman, N., van Es, N., Kamphuisen, P. W., Büller, H. R., & Middeldorp, S. (2021). Pulmonary embolism at autopsy in cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(5), 1228–1235. <https://doi.org/10.1111/jth.15250>
- Giordano, N. J., Jansson, P. S., Young, M. N., Hagan, K. A., & Kabrhel, C. (2017). Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 20(3), 135–140. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2017.07.002>
- Girardi, A. M., Bettiol, R. S., Garcia, T. S., Ribeiro, G. L. H., Rodrigues, É. M., Gazzana, M. B., & Rech, T. H. (2020). Wells and Geneva Scores Are Not Reliable Predictors of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(10), 1112–1117. <https://doi.org/10.1177/0885066618816280>
- Güner, A., Kalçık, M., Aykan, A. Ç., Gürsoy, M. O., Kalkan, A. K., Astarcioglu, M. A., Ertürk, M., Uzun, F., Güner, E. G., Yildiz, M., & Özkan, M. (2020). Clinical safety and efficacy of thrombolytic therapy with low-dose prolonged infusion of tissue type plasminogen activator in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 31(8), 536–542. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000960>
- Haque, F., Ryde, J., Broughton, L., Huang, C., Sethi, S., Stephens, A., Pillai, A., Mirza, S., Brown, V.,

- Avery, G., Bozas, G., & Maraveyas, A. (2023). Validation of the HULL Score clinical prediction rule for unsuspected pulmonary embolism in ambulatory cancer patients. *ERJ Open Research*, 9(3), 00651–02022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00651-2022>
- Howard, L. (2019). Acute pulmonary embolism. In *Clinical Medicine* (Vol. 19).
- Iwuji, K., Almekdash, H., Nugent, K. M., Islam, E., Hyde, B., Kopel, J., Opiegbé, A., & Appiah, D. (2021). Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. In *Journal of Primary Care and Community Health* (Vol. 12). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/21501327211054996>
- Kahn, S. R., & de Wit, K. (2022). Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*, 387(1), 45–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2116489>
- Kearon, C., de Wit, K., Parpia, S., Schulman, S., Afilalo, M., Hirsch, A., Spencer, F. A., Sharma, S., D’Aragon, F., Deshaies, J.-F., le Gal, G., Lazo-Langner, A., Wu, C., Rudd-Scott, L., Bates, S. M., & Julian, J. A. (2019). Diagnosis of Pulmonary Embolism with <sc>d</sc>-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *New England Journal of Medicine*, 381(22), 2125–2134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909159>
- Kim, M. S., Chang, H., Lee, S. Y., Shin, S. H., Park, H., Chang, S. A., Park, T. K., Kim, D. K., & Kim, E. K. (2020). Differential clinical manifestations and clinical outcome of cancer-related pulmonary embolism. *Korean Journal of Internal Medicine*, 35(2), 360–368. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.267>
- KLINE, J. A., COURTNEY, D. M., KABRHEL, C., MOORE, C. L., SMITHLINE, H. A., PLEWA, M. C., RICHMAN, P. B., O’NEIL, B. J., & NORDENHOLZ, K. (2008). Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(5), 772–780. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02944.x>
- Konstantinides, S. v., Meyer, G., Bueno, H., Galié, N., Gibbs, J. S. R., Agno, W., Agewall, S., Almeida, A. G., Andreotti, F., Barbato, E., Baumbach, A., Beygui, F., Carlsen, J., de Carlo, M., Delcroix, M., Subias, P. E., Gaine, S., Goldhaber, S. Z., Gopalan, D., ... Pepke-Zaba, J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). In *European Heart*

Journal (Vol. 41, Issue 4, pp. 543–603). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Lehnert, P., Lange, T., Møller, C., Olsen, P., & Carlsen, J. (2018). Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(03), 539–546. <https://doi.org/10.1160/TH17-08-0531>

Leiva, O., Newcomb, R., Connors, J. M., & Al-Samkari, H. (2020). Cancer and thrombosis: new insights to an old problem. *JMV-Journal de Medecine Vasculaire*, 45(6), 6S8-6S16.
[https://doi.org/10.1016/S2542-4513\(20\)30514-9](https://doi.org/10.1016/S2542-4513(20)30514-9)

Licha, C. R. M., McCurdy, C. M., Maldonado, S. M., & Lee, L. S. (2020). Current management of acute pulmonary embolism. In *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Vol. 26, Issue 2, pp. 65–71). Japanese Association for Coronary Artery Surgery. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.19-00158>

McBane, R. D., Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., Perepu, U., Anderson, D., Gundabolu, K., Kuzma, C., Perez Botero, J., Leon Ferre, R. A., Henkin, S., Lenz, C. J., Houghton, D. E., Vishnu, P., & Loprinzi, C. L. (2020). Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(2), 411–421. <https://doi.org/10.1111/jth.14662>

Planquette, B., Bertoletti, L., Charles-Nelson, A., Laporte, S., Grange, C., Mahé, I., Pernod, G., Elias, A., Couturaud, F., Falvo, N., Sevestre, M. A., Ray, V., Burnod, A., Brebion, N., Roy, P.-M., Timar-David, M., Aquilanti, S., Constans, J., Bura-Rivière, A., ... Sanchez, O. (2022). Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism. *Chest*, 161(3), 781–790.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.037>

Pollack, C. v., Schreiber, D., Goldhaber, S. Z., Slattey, D., Fanikos, J., O’Neil, B. J., Thompson, J. R., Hiestand, B., Briese, B. A., Pendleton, R. C., Miller, C. D., & Kline, J. A. (2011). Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: Initial report of EMPEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *Journal of the American College of Cardiology*, 57(6), 700–706. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.071>

- Qdaisat, A., Kamal, M., Al-Breiki, A., Goswami, B., Wu, C. C., Zhou, S., Rice, T. W., Alagappan, K., & Yeung, S. C. J. (2020). Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Advances*, 4(8), 1606–1614. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001501>
- Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., di Nisio, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Kovacs, M. J., Mercuri, M. F., Meyer, G., Segers, A., Shi, M., Wang, T.-F., Yeo, E., Zhang, G., Zwicker, J. I., Weitz, J. I., & Büller, H. R. (2018). Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 615–624. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711948>
- Shen, J. H., Chen, H. L., Chen, J. R., Xing, J. L., Gu, P., & Zhu, B. F. (2016). Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(3), 482–492. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1250-2>
- Stals, M. A. M., Takada, T., Kraaijpoel, N., van Es, N., Büller, H. R., Courtney, D. M., Freund, Y., Galipienzo, J., le Gal, G., Ghanima, W., Huisman, M. v., Kline, J. A., Moons, K. G. M., Parpia, S., Perrier, A., Righini, M., Robert-Ebadi, H., Roy, P. M., van Smeden, M., ... Klok, F. A. (2022). Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 175, Issue 2, pp. 244–255). American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/M21-2625>
- Surgit, O. (2023). Low-dose thrombolytic therapy versus unfractionated heparin in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2023.55236>
- Tavoly, M., Utne, K. K., Jelsness-Jørgensen, L.-P., Wik, H. S., Klok, F. A., Sandset, P. M., & Ghanima, W. (2016). Health-related quality of life after pulmonary embolism: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 6(11), e013086. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013086>
- van Es, N., Bleker, S. M., & di Nisio, M. (2014). Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thrombosis Research*, 133(SUPPL. 2). [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50028-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50028-X)

- Weeda, E. R., Hakamiun, K. M., Leschorn, H. X., & Tran, E. (2019). Comorbid cancer and use of thrombolysis in acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 47(2), 324–327. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1772-5>
- Werth, S., & Beyer-Westendorf, J. (2018). Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism in Challenging Populations. In *Hamostaseologie* (Vol. 38, Issue 2, pp. 87–96). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641586>
- West, J., Goodacre, S., & Sampson, F. (2007). The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM*, 100(12), 763–769. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm113>
- Yan, M., Kieser, R., Wu, C. C., Qiao, W., & Rojas-Hernandez, C. M. (2021). Clinical factors and outcomes of subsegmental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Advances*, 5(4), 1050–1058. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003136>
- Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., Hale, D., Dunn, J. A., Lyman, G. H., Hutchinson, C., Maccallum, P., Kakkar, A., Hobbs, F. D. R., Petrou, S., Dale, J., Poole, C. J., Maraveyas, A., & Levine, M. (2018). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 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. <https://doi.org/10.1200/JCO>