SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Laura Ortega y Dr. David Gutiérrez

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA EMBOLIA DE PULMÓN INCIDENTAL

© 2020 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2020 Los Autores

El contenido del documento refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada en España.

SOFESZZ301205

Depósito legal: M-XXXXX-2020

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA EMBOLIA DE PULMÓN INCIDENTAL

Dra. Laura Ortega y Dr. David Gutiérrez

SUMARIO

Resumen 02

Actualización en el manejo de la embolia de pulmón incidental 04

Conclusiones 11

Bibliografía 12

Caso clínico 1. Embolia de pulmón incidental o ¿asintomática? 14

Caso clínico 2. Embolia de pulmón incidental, entidad con un pronóstico similar a la embolia de pulmón sospechada 16

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es una complicación frecuente en el paciente con cáncer y, dependiendo del tipo de cáncer, su incidencia es más o menos frecuente. Con frecuencia, además, tiene implicaciones tanto en el pronóstico como en la supervivencia de los pacientes con cáncer. La extendida utilización de pruebas de evaluación por imagen para revaluar los procesos tumorales tras un tratamiento oncológico, junto con la mejora en la resolución de los medios de diagnóstico por imagen, especialmente con la tomografía computarizada multidetector o multicorte, ha producido un aumento del diagnóstico de embolia de pulmón (EP) de forma incidental y, en el momento actual, las embolias de pulmón incidentales (EPi) representan aproximadamente el 50% de las EP en el paciente con cáncer.

Se define la EPi como la EP que se diagnostica en una prueba de imagen realizada por un motivo diferente a la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar, habitualmente durante la estadificación inicial de la enfermedad oncológica o la evaluación de la respuesta al tratamiento antineoplásico. Se ha estimado una prevalencia en la población oncológica del 1-5%.

Existen distintos términos en la literatura para hacer referencia a esta entidad, como "incidental", "no sospechada" o "asintomática". Sin embargo, cuando hacemos referencia a EP "asintomática", no es un término del todo correcto, dado que el 25-70% de los pacientes catalogados en esta entidad, cuando se reinterrogan *a posteriori*, puede referir síntomas o signos compatibles con un tromboembolismo pulmonar, a veces erróneamente atribuidos previamente al propio tumor, a los tratamientos antineoplásicos o a causas mixtas.

Varios estudios han evaluado cuáles son las características clínicas que se asocian a la EPi en el paciente con cáncer y han reportado como factores de riesgo de EPi la historia previa de trombosis, el estado funcional ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* 0-1, la presencia de catéteres venosos centrales, el tratamiento con quimioterapia o con terapias biológicas, el cáncer colorrectal o los tumores gastrointestinales altos y la enfermedad metastásica.

Radiológicamente, la EPi puede presentarse con afectación de arterias tanto centrales como periféricas, en ocasiones múltiples o bilaterales. Sin embargo, varios estudios han reportado que la afectación de ramas centrales, múltiples o bilaterales, es más común en pacientes con EP sospechada clínicamente. Por otro lado, la EPi subsegmentaria es una entidad poco frecuente en los estudios revisados, supone menos del 10% de los eventos.

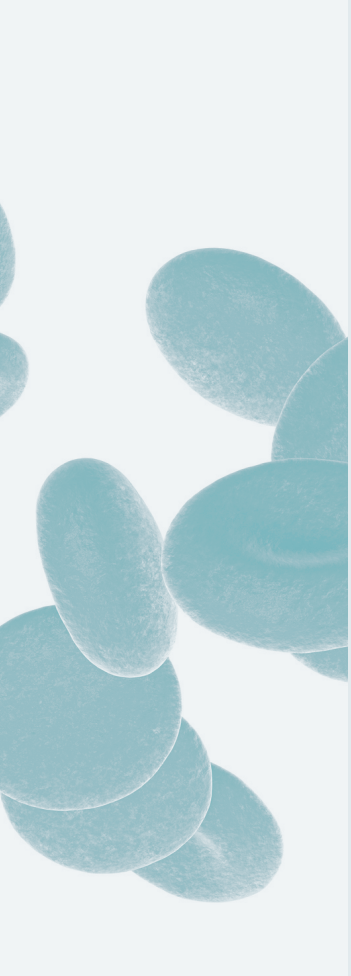
En cuanto al pronóstico de la EPi, Van der Hulle y cols. publicaron en 2016 un análisis combinado de 11 estudios con más de 900 pacientes con cáncer y reportaron una tasa de recurrencia sintomática del 5,8% a los 6 meses, de hemorragia mayor del 4,7% y de mortalidad del 37%. El pronóstico parece ser similar al de la EP sospechada clínicamente, sobre la base de varios estudios retrospectivos. Solo el estudio EPIPHANY encuentra una mortalidad a los 30 días significativamente inferior en los pacientes con EPi asintomáticas en comparación con los pacientes con EPi sintomáticas y EP sospechada.

Finalmente, hace unos años se publicó una revisión sistemática que sugirió que la EPi de localización subsegmentaria en población general podría ser una entidad más benigna.

Sin embargo, varios estudios han evaluado el pronóstico de la EPi subsegmentaria en el paciente con cáncer, reportando una tasa de recurrencia similar a la de la EPi de localización más central.

Sobre la base de todo ello, las guías nacionales e internacionales recomiendan un manejo terapéutico similar al de la EP sintomática o clínica, siendo la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o, como alternativa, con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) el tratamiento estándar en ausencia de contraindicaciones (riesgo de sangrado, etc.). Un número importante de estos pacientes podrán ser manejados ambulatoriamente de forma segura. El índice EPIPHANY puede ser una herramienta útil en la selección de estos pacientes.

Palabras clave: anticoagulantes orales de acción directa, embolia de pulmón incidental, embolia de pulmón no sospechada, enfermedad tromboembólica venosa, heparina de bajo peso molecular, tromboembolismo pulmonar.



ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA EMBOLIA DE PULMÓN INCIDENTAL

Dra. Laura Ortega Morán
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. David Gutiérrez Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en el paciente con cáncer que impacta de forma importante en la morbimortalidad de estos pacientes. Determinar su incidencia global es difícil debido a la heterogeneidad de la población con cáncer y a que hay tumores con más capacidad de producir ETV que otros. Un metaanálisis publicado estima una incidencia anual del 0,5-20%, dependiendo del tipo de tumor y del estadio tumoral[1].

Con la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen, especialmente con la tomografía computarizada (TC) multidetector o multicorte, se ha producido en los últimos años un aumento de las embolias de pulmón (EP) diagnosticadas de forma incidental[2].

Esta revisión pretende abordar aspectos de la embolia de pulmón incidental (EPi), que abarcan desde su prevalencia, sus características y su pronóstico al tratamiento específico en el paciente con cáncer.

DEFINICIÓN

Se define la EPi como aquella EP diagnosticada en una prueba de imagen realizada por un motivo distinto a la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar. A menudo, se diagnostica la EPi en la estadificación inicial

de la enfermedad oncológica o en la revaluación de la respuesta al tratamiento antineoplásico[2].

Diferentes términos hacen referencia a esta entidad en la literatura científica, EP "incidental", "no sospechada" o "asintomática". Este último término, "asintomática", no se ajusta bien a una buena definición, ya que en un número importante de pacientes ya hay síntomas o signos compatibles con una EP en el momento del diagnóstico, pero erróneamente atribuidos al propio tumor, al tratamiento antineoplásico o a causas mixtas *(véase apartado "Características clínicas")*.

PREVALENCIA

En aproximadamente el 1-5% de las TC realizadas en pacientes con cáncer por un motivo diferente a la sospecha clínica de EP, se evidencian trombos en las arterias pulmonares. En el metaanálisis de Dentali y cols. que incluía 12 estudios con más de 10.000 pacientes, la prevalencia de EPi en la población general fue del 2,6% (intervalo de confianza [IC 95%]: 1,9-3,4), llegando al 3,1% (IC 95%: 2,2-4,1) en pacientes con cáncer[3].

En el momento actual, en los artículos publicados revisados, aproximadamente el 50% de las EP se diagnostican de forma incidental en el paciente con cáncer. Por ejemplo, en el estudio de Shinagare y cols. el 42% de las EP fueron incidentales[4]. En el estudio EPIPHANY la tasa de diagnóstico llegó al 57%[5].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como se ha comentado previamente, los pacientes con EPi pueden presentar síntomas o signos compatibles con una EP en el momento del diagnóstico, pero estos síntomas son muchas veces atribuidos de forma equivocada por el clínico al tumor, al tratamiento antineoplásico o a causas mixtas. Así, en el estudio EPIPHANY, cuando se revisó a los pacientes con EPi *a posteriori*, el 29% de los pacientes presentaba síntomas[5]. En el estudio de Kraaijpoel y cols. este porcentaje ascendía al 44%[6]. En el estudio de D'Izarn y cols. el porcentaje de pacientes sintomáticos fue del 41%[7]. Finalmente, en el estudio de Bozas y cols. el 52% de los pacientes presentaba síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas preexistentes en el momento del diagnóstico[8].

En la evaluación de factores de riesgo para presentar EPi, diversos estudios han valorado cuáles son las variables clínicas que van asociadas a la EPi en el paciente con cáncer. En primer lugar, en el estudio de D'Izarn y cols. los pacientes con EPi tenían con más frecuencia catéteres venosos centrales o habían recibido tratamiento con quimioterapia[7]. En segundo lugar, en el estudio de Soler y cols. el hecho de haber tenido un evento trombótico previo y la presencia de cáncer colorrectal implicaban mayor riesgo de presentar EPi[9]. Finalmente, en el estudio EPIPHANY la EPi también se asoció con más frecuencia al cáncer colorrectal y a los tumores gastrointestinales altos, así como a la enfermedad metastásica, al estado funcional ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* 0-1 y a las terapias biológicas[5]. Por el contrario, hay otros estudios que no han encontrado diferencias en las características clínicas entre pacientes con EPi y EP sospechada clínicamente[4,10].

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Radiológicamente, los pacientes con EPi pueden tener distintas formas de presentación. El trombo puede localizarse tanto en las arterias centrales como en las arterias periféri-

cas, a veces puede afectar a múltiples ramas o incluso ser bilateral. Sin embargo, la afectación central, múltiple o bilateral, parece ser más frecuente en pacientes con EP sospechada clínicamente, siendo las formas más periféricas, unilaterales y de aspecto radiológico más benigno las que aparecen más frecuentemente en la EPi. En el estudio de Font y cols. la afectación bilateral fue más frecuente en pacientes con EP sospechada clínicamente (65 *vs.* 41%; $p < 0{,}001$); sin embargo, la afectación central fue similar en ambos grupos[11]. Por el contrario, en el estudio de Shinagare y cols. la afectación de las arterias centrales fue más frecuente en EP sospechadas clínicamente (73 *vs.* 28%; $p = 0{,}0001$)[4]. Este hallazgo fue también reportado en el estudio de D'Izarn[7]. Finalmente, en el estudio EPIPHANY los pacientes con EP sospechada clínicamente fueron más propensos a presentar afectación central, bilateral o múltiple en comparación con los pacientes con EPi[5]. En general, menos del 10% de las EPi se presenta con afectación de ramas subsegmentarias[5,6].

PRONÓSTICO

Impacto de la EPi en la supervivencia de los pacientes con cáncer

La ETV sintomática influye negativamente en el pronóstico de los pacientes con cáncer, habiéndose estimado 2,2 veces más riesgo de muerte en comparación con los pacientes con cáncer sin trombosis[12]. Sin embargo, en los pacientes con EPi los estudios son contradictorios. Por un lado, en el estudio de O'Connell y cols. la EPi se asoció con un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin trombosis (*hazard ratio* [HR]: 1,51; IC 95%: 1,01-2,27)[13]. Sin embargo, D'Izarn y cols., en su serie de pacientes, no evidenciaron diferencias en la supervivencia de los pacientes que padecían cáncer con o sin EPi (HR: 1,4; IC 95%: 0,53-3,66; $p = 0{,}5$)[7].

Tasa de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad en los pacientes con EPi

Van der Hulle y cols. publicaron en 2016 un análisis combinado de 11 estudios con 926 pacientes oncológicos con EPi. La tasa de recurrencia sintomática a los 6 meses fue del 5,8%, siendo similar en embolias de localización central y periféricas (5,6 *vs.* 6.6%; HR: 0,65; IC 95%: 0,22-1,9). Es interesante destacar que el riesgo de recurrencia fue superior en los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante (HR: 2,6; IC 95%: 0,91-7,3). Por otro lado, la tasa de hemorragia mayor tras 6 meses fue del 4,7% y la de mortalidad del 37%[14]. Por el contrario, en el estudio de Bozas y cols. publicado 2 años después, la tasa de recurrencia y hemorragia mayor a 6 meses fue aproximadamente la mitad de la reportada en el estudio de Van der Hulle y cols. (2,6 y 1,7%, respectivamente), mientras que la tasa de mortalidad fue bastante similar (31%). Los autores hacen referencia en el artículo a su desconocimiento acerca del motivo de esta diferencia, si bien hacen constar que todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados de forma homogénea sobre la base de un protocolo estandarizado[8]. Finalmente, en el estudio de Kraaijpoel y cols. la tasa de recurrencias a los 12 meses fue del 6%, la mayoría de las cuales ocurrieron en el periodo de tratamiento anticoagulante (78%), con una tasa de hemorragia mayor del 5,7%[6].

Varios estudios retrospectivos han comparado las tasas de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad de los pacientes con EP sospechada clínicamente e incidental (**Tabla I**). En el estudio de Shinagare y cols., que incluía a 77 pacientes con cáncer de

Tabla I. Tasas de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad en pacientes con embolia de pulmón sospechada y pacientes con embolia de pulmón incidental según estudios retrospectivos.

Estudio	Recurrencia	Hemorragia mayor	Mortalidad
Shinagare y cols., 2012[4]*	20 *vs.* 19% ($p = 1$)	NR	5,6 *vs.* 6,2 meses ($p = 0,85$)
D'Izarn y cols., 2012[7]**	8 *vs.* 6% ($p = 0,7$)	8 *vs.* 4% (p = NR)	17 *vs.* 17% ($p = 0,47$)
Soler y cols., 2012[8]***	1,9 *vs.* 0% (p = NS)†	4,8 *vs.* 2,6% (p = NS)	NR
Den Exter y cols., 2011[9]****	16,9 *vs.* 13,3% ($p = 0,77$)	8,6 *vs.* 12,5% ($p = 0,5$)	53,3 *vs.* 52,9% ($p = 0,7$)

*Resultados con una mediana de seguimiento de 6 meses. **Resultados a los 6 meses. ***Resultados durante el tratamiento anticoagulante. ****Resultados a los 12 meses. †Solo embolia de pulmón recurrente.
NR: no reportado; NS: no significativa.

pulmón, la tasa de recurrencia, con una mediana de seguimiento de 6 meses en ambos grupos, fue similar en los pacientes con EP sospechada y los pacientes con EPi (20 *vs.* 19%; $p = 1$); tampoco hubo diferencias en la supervivencia tras el diagnóstico de la trombosis (5,6 *vs.* 6,2 meses; $p = 0,85$)[4].

En el estudio de D'Izarn y cols. no hubo diferencias significativas entre pacientes con eventos sospechados y pacientes con eventos incidentales en la tasa de recurrencia (8 *vs.* 6%; $p = 0,7$) ni en la mortalidad (17 *vs.* 17%; $p = 0,47$) a los 6 meses[7].

En el estudio de Soler y cols. ningún paciente con EPi y 37 pacientes (1,9%) con EP sospechada desarrollaron EP recurrente durante el tratamiento anticoagulante (p = no significativa); tampoco hubo diferencias en la tasa de hemorragia mayor durante este periodo (2,6 *vs.* 4,8%; p = no significativa)[9].

En el estudio de Den Exter y cols. no hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con EP sospechada clínicamente y pacientes con EPi en las tasas de recurrencia (16,9 *vs.* 13,3%; $p = 0,77$), hemorragia mayor (8,6 *vs.* 12,5%; $p = 0,5$) o mortalidad (53,3 *vs.* 52,9%; $p = 0,7$) a los 12 meses[10]. Por lo tanto, sobre la base de estudios retrospectivos, las tasas de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad son similares en pacientes con EPi y en pacientes con EP sospechada clínicamente.

Por el contrario, en el estudio EPIPHANY, a pesar de objetivar tasas de recurrencia y hemorragia mayor similares en pacientes con EP sospechada y pacientes con EPi, los autores reportan una mortalidad a los 30 días significativamente inferior en los pacientes con EPi asintomáticas (3%) en comparación con los pacientes con EPi sintomáticas (20%) o EP sospechadas (21%) ($p < 0,0001$)[5]. De forma similar, Carmona-Bayonas y cols. han reportado recientemente los primeros resultados del estudio prospectivo TESEO, objetivando una supervivencia a los 6 meses superior en los pacientes con EPi manejados de forma ambulatoria en comparación con los pacientes con EP sospechada (80,9 *vs.* 55,5%; $p < 0,0001$)[15].

Finalmente, hay que mencionar que en una revisión sistemática publicada en el año 2010 por Carrier y cols. se sugirió que la EPi localizada en ramas subsegmentarias podría no ser clínicamente relevante en la población general[16].

Para la población oncológica Van der Hulle y cols. evidenciaron un riesgo similar de recurrencia a los 6 meses en embolias de localización subsegmentaria y en embolias de localización más central (7,8 *vs.* 5,5%; HR: 1,3; IC 95%: 0,57-3)[14]. De igual modo, en el estudio de Kraaijpoel y cols. la tasa de recurrencia a los 12 meses en EPi subsegmentarias fue similar a la de las EPi de localización más central (6,4 *vs.* 6%; $p = 0{,}93$). Tampoco hubo diferencias en EPi subsegmentarias aisladas en comparación con EP subsegmentarias múltiples o de localización más proximal (8,4 *vs.* 6%; $p = 0{,}56$)[6].

Por el contrario, en el estudio de O'Connell y cols. los pacientes con EPi de localización subsegmentaria presentaron una menor tasa de mortalidad[13].

TRATAMIENTO

Sobre la base del similar pronóstico de los pacientes con EP sospechada clínicamente y los pacientes con EPi, las guías recomiendan un manejo terapéutico similar, siendo la anticoagulación la base del tratamiento en ausencia de contraindicaciones (**Tabla II**)[17-19].

Tabla II. Recomendaciones de las principales guías sobre el tratamiento de la EPi.

Guía clínica	Recomendaciones
SEOM 2019[17]	• Los TEV incidentales se deben tratar como los TEV sintomáticos, siendo la anticoagulación con HBPM o ACOD el tratamiento estándar (nivel de evidencia: 1B). • El tratamiento de las EPi subsegmentarias aisladas o de las trombosis venosas esplácnicas incidentales debe individualizarse en cada uno de los pacientes. A pesar de la poca evidencia disponible, se sugiere considerar el tratamiento con anticoagulantes (nivel de evidencia: 2C).
ASCO 2020[18]	• Las EP y las TVP incidentales se deben tratar de la misma manera que los TEV sintomáticos, teniendo en cuenta los resultados clínicos similares en comparación con los pacientes oncológicos con eventos sintomáticos (tipo: consenso informal; calidad de la evidencia: baja; fuerza de la recomendación: moderada) • El tratamiento de las EPi subsegmentarias aisladas o trombosis esplácnicas o viscerales diagnosticadas de forma incidental debe valorarse caso por caso, considerando los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento anticoagulante (tipo: consenso informal; calidad de la evidencia: insuficiente; fuerza de la recomendación: moderada).
CHEST 2012[19]	• En pacientes diagnosticados de forma incidental de una EP asintomática, se sugiere la misma anticoagulación inicial y a largo plazo que los pacientes con EP sintomática (grado 2B).

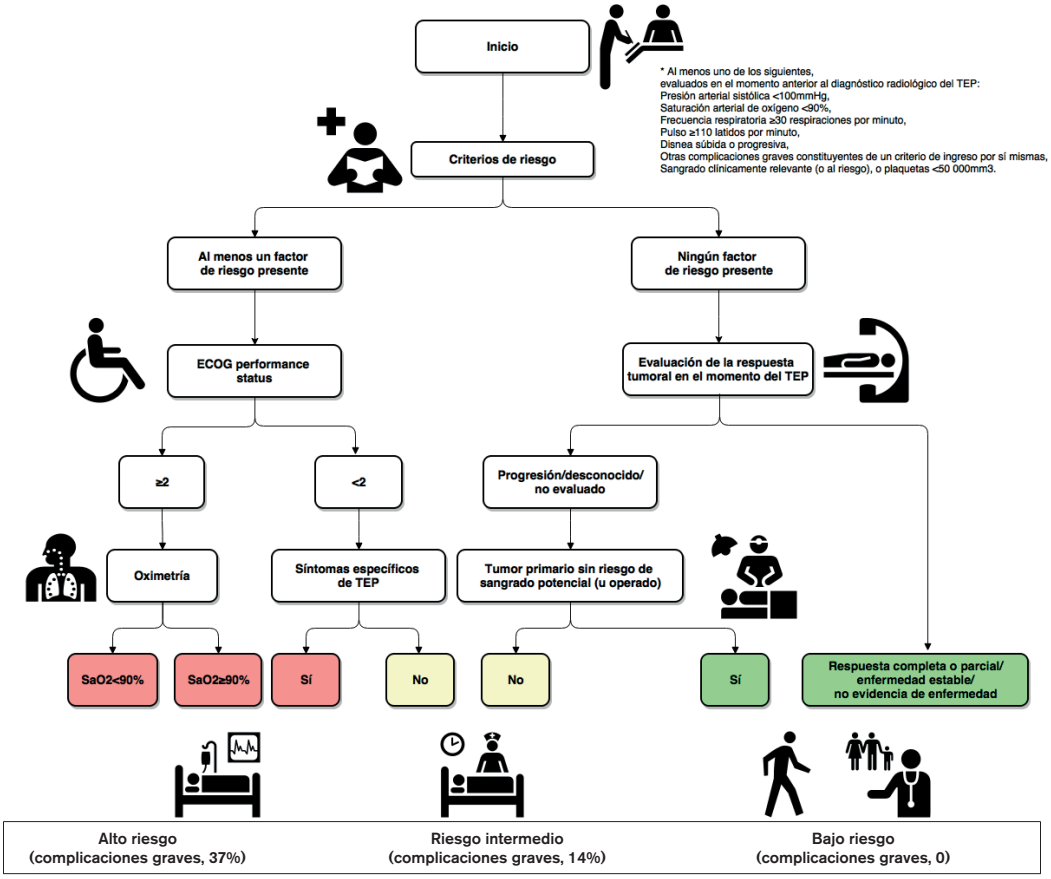
ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; CHEST: *American College of Chest Physicians*; EP: embolia de pulmón; EPi: embolia de pulmón incidental; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; SEOM: Sociedad Española de Oncología médica; TEV: tromboembolismos venosos; TVP: trombosis venosa profunda.

Desde hace muchos años, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante al menos 6 meses han sido el tratamiento de elección de la ETV en el paciente con cáncer. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una evidencia creciente sobre la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en este contexto en pacientes oncológicos, siendo actualmente una alternativa a las HBPM, especialmente en pacientes con bajo riesgo de sangrado. En cuanto a la extensión del tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses de duración, debe valorarse para aquellos pacientes en los que persisten los factores de riesgo de trombosis que provocaron el evento tromboembólico como, por ejemplo, enfermedad metastásica o continuar tratamiento con quimioterapia[17,18].

Puesto que muchos pacientes oncológicos acuden al hospital de forma ambulante a recibir los tratamientos oncológicos y se encuentran en su domicilio en el momento del diagnóstico de la EPi, varios estudios han evaluado la seguridad del tratamiento ambulatorio en este contexto. Por un lado, Font y cols. compararon las tasas de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad de 62 pacientes con EP manejados de forma ambulatoria, un 89% de los cuales habían sido diagnosticados de forma incidental, y 76 pacientes manejados de forma hospitalaria. Las tasas de recurrencia y hemorragia mayor en este estudio fueron similares en ambos grupos, siendo la mortalidad a los 30 y los 90 días superior en los pacientes manejados de forma hospitalaria. De forma significativa, ninguno de los pacientes manejados de forma ambulatoria precisó ingresar posteriormente por complicaciones relacionadas con la EP[20]. Por otro lado, Muñoz y cols. realizaron un estudio prospectivo con 25 pacientes con cáncer y EPi manejados de forma ambulatoria. La tasa de recurrencias a los 90 días fue del 0% y la de hemorragia mayor del 4%. En este estudio la mortalidad a los 30 y los 90 días fue del 0%[21]. Por lo tanto, el manejo ambulatorio de la EPi parece ser una opción segura en pacientes seleccionados.

El índice EPIPHANY[22] puede ser de utilidad en la selección de pacientes con EPi que pueden ser manejados de forma ambulatoria. Este índice clasifica a los pacientes con cáncer y EP en diferentes categorías de riesgo de presentar complicaciones a corto plazo, utilizando un árbol de decisión (**Figura 1**)[23]. Ahn y cols. validaron este índice en una serie de pacientes con EPi, demostrando que puede ser una herramienta útil en la estratificación del riesgo de complicaciones en este contexto[24].

Figura 1. El índice EPIPHANY[22,23].



Reproducido con el permiso de: Sánchez Cánovas M, Casado Elía D, Fernández Montés A, *et al.* Tratamiento ambulatorio del tromboembolismo pulmonar en pacientes con cáncer según el riesgo: resultados del estudio prospectivo PERSEO. Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, Pamplona, 22-25 de octubre de 2019.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group;* SaO_2: saturación arterial de oxígeno; TEP: tromboembolismo pulmonar.

CONCLUSIONES

- La embolia de pulmón incidental (EPi) es aquella embolia de pulmón (EP) que se diagnostica en una prueba de imagen realizada por un motivo diferente a la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar.
- En los últimos años, debido a la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen, especialmente con la introducción de la tomografía computarizada multidetector o multicorte, se ha objetivado un aumento en el diagnóstico de EPi en el paciente con cáncer y, en el momento actual, representan el 50% de las EP en esta población.
- Incidental no significa asintomático, dado que el 25-70% de los pacientes puede presentar síntomas o signos compatibles con un tromboembolismo pulmonar en el momento del diagnóstico. Estos signos y síntomas pueden ser atribuidos de forma errónea al proceso oncológico de base.
- El pronóstico, basado en las tasas de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad, parece ser similar al de las EP clínicamente sospechadas.
- El tratamiento de la EPi es similar al de los eventos clínicamente sospechados, siendo la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o, como alternativa, con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) el tratamiento estándar en ausencia de contraindicaciones del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e1001275. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001275
2. Trujillo Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. Expert Rev Hematol. 2013;6(1):83-8. DOI: 10.1586/ehm.12.72
3. Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. Thromb Res. 2010;125(6):518-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.03.016
4. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. Lung Cancer. 2012;78(2);161-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.08.007
5. Font C, Carmona-Bayonas A, Beato C, et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. Eur Respir J. 2017;49(1):1600282. DOI: 10.1183/13993003.00282-2016
6. Kraaijpoel N, Bleker SM, Meyer G, 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;37(20):1713-20. DOI: 10.1200/JCO.18.01977
7. D'Izarn MS, Prim AC, Planquette B, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. J Thromb Haemost. 2012;10(10):2032-8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04868.x
8. Bozas G, Jeffery N, Ramanujam-Venkatachala D, et al. Prognostic assessment for patients with cancer and incidental pulmonary embolism. Thromb J. 2018;16:8. DOI: 10.1186/s12959-017-0157-x
9. Soler S, Delgado C, Ballaz A, et al. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. Thromb Res. 2012;129(Suppl 1):S16-9. DOI: 10.1016/S0049-3848(12)70010-5
10. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, 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;29(17):2405-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0984
11. Font C, Farrús B, Vidal L, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. Ann Oncol. 2011;22(9):2101-6. DOI: 10.1093/annonc/mdq720
12. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000;343(25):1846-50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504
13. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography. J Thromb Hemost. 2011;9(2):305-11. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04114.x
14. Van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. J Thromb Haemost. 2016;14(1):105-13. DOI: 10.1111/jth.13172
15. Carmona-Bayonas A, Gómez D, Martínez de Castro E, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: First data from the TESEO prospective registry. Eur J Intern Med. 2020;78:41-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.031
16. Carrier M, Righini M, Wells PS, 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 Haemos. 2010;8(8):1716-22. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x
17. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22(2):171-86. DOI: 10.1007/s12094-019-02263-z
18. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practices guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(5):496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461

19. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline. Chest. 2012;141(Suppl 2):7S-47S. DOI: 10.1378/chest.1412S3

20. Font C, Carmona-Bayonas A, Fernández-Martínez A, et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(3):365-73. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0038

21. Muñoz Martín AJ, Ruiz Zamorano MC, Viñuela Benéitez MC, et al. Outpatient management of incidental pulmonary embolism in cancer patient. Clin Transl Oncol. 2020;22(4):612-5. DOI: 10.1007/s12094-019-02153-4

22. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Font C, et al. Predicting serious complications in patients with cancer and pulmonary embolism using decision tree modelling: the EPIPHANY index. Br J Cancer. 2017;116(8):994-1001. DOI: 10.1038/bjc.2017.48

23. Sánchez Cánovas M, Casado Elía D, Fernández Montés A, et al. Tratamiento ambulatorio del tromboembolismo pulmonar en pacientes con cáncer según el riesgo: resultados del estudio prospectivo PERSEO. Presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, Pamplona, 22-25 de octubre de 2019. Disponible en: https://seom.org/images/Libro_Comunicaciones_SEOM2019.pdf

24. Ahn S, Cooksley T, Banala 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;26(10):3601-7. DOI: 10.1007/s00520-018-4235-9

CASO CLÍNICO 1

EMBOLIA DE PULMÓN INCIDENTAL O ¿ASINTOMÁTICA?

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 70 años, con antecedentes médicos y quirúrgicos sin interés, a la que se diagnostica de forma incidental una neoplasia renal derecha en febrero de 2017.

HISTORIA ONCOLÓGICA

La paciente es sometida a una nefrectomía radical, siendo la anatomía patológica de la pieza quirúrgica compatible con un carcinoma papilar pT3. Sin embargo, en la tomografía computarizada (TC) posquirúrgica se objetivan ganglios retroperitoneales patológicos, por lo que la paciente es sometida a una linfadenectomía de rescate en abril. Pero inmediatamente después progresa, con aparición de una metástasis pulmonar de 8 mm en el lóbulo superior izquierdo (LSI) y adenopatías toracoabdominales.

En junio inicia una primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica con 50 mg/día de sunitinib, esquema 4:2, cambiándose a 800 mg/día de pazopanib por toxicidad hematológica. Sin embargo, en la primera revaluación de la enfermedad, presenta progresión tumoral, con crecimiento del nódulo pulmonar en el LSI, aparición de linfangitis carcinomatosa y crecimiento de las adenopatías toracoabdominales.

En noviembre inicia una segunda línea de tratamiento con 240 mg de nivolumab cada 2 semanas. En la TC de revaluación de febrero de 2018 se objetiva una respuesta discordante, aunque globalmente favorable, por lo que se decide continuar con el tratamiento y solicitar una TC de revaluación precoz que confirma la estabilización de la enfermedad. Sin embargo, desde mayo la paciente comienza a presentar disnea de esfuerzo, en relación con la progresión de la enfermedad confirmada en la TC de junio de 2018. De forma concomitante, presenta episodios puntuales de disnea de mínimos esfuerzos asociados a broncoespasmo que son manejados de forma ambulatoria con broncodilatadores, pautas cortas de corticoides +/– antibióticos.

En junio inicia una tercera línea de tratamiento con 40 mg/día de cabozantinib, ajustado al inicio por toxicidad previa a inhibidores de tirosín quinasa. Pero en agosto acude a Urgencias por un episodio de disnea de mínimos esfuerzos de instauración brusca. En la exploración

está hemodinámicamente estable, afebril, la saturación es del 91-92% aire ambiente, presenta sibilancias inspiratorias generalizadas. La analítica de sangre no evidencia leucocitosis ni elevación de reactantes de fase aguda, los marcadores cardiacos son normales. En la radiografía de tórax no se objetivan consolidaciones neumónicas ni derrame pleural. Tras la administración de broncodilatadores, la paciente presenta mejoría clínica, por lo que es dada de alta. La saturación al alta es del 95% aire ambiente.

Sin embargo, la paciente acude de nuevo a Urgencias 5 días después porque la clínica no mejora, la saturación a su llegada es del 91% aire ambiente, por lo que es ingresada en la planta de oncología médica para completar el estudio. Durante el ingreso se solicita una TC toracoabdominal por la sospecha de progresión tumoral, que evidencia respuesta parcial de la enfermedad oncológica, con hallazgo incidental de una embolia de pulmón bilateral y afectación de ramas segmentarias de ambos lóbulos inferiores. Se completa el estudio con un ecocardiograma transtorácico que evidencia un ventrículo derecho no dilatado, con una función sistólica global normal. La paciente inicia anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas. La evolución clínica durante el ingreso es favorable y es dada de alta al domicilio. El diagnóstico final es disnea de probable origen multifactorial: linfangitis carcinomatosa +/– embolia de pulmón bilateral +/– hiperreactividad bronquial.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente continúa el tratamiento con cabozantinib, sin más incidencias hasta agosto de 2019, cuando presenta progresión tumoral. Posteriormente, recibe una cuarta línea con 5 mg/12 h de axitinib y en la primera TC de revaluación se confirma la progresión de la enfermedad. Dado que la paciente mantiene un buen estado funcional, se decide iniciar una quinta línea de tratamiento con 1.000 mg/m^2 de gemcitabina semanal durante 3 semanas cada 4 semanas. Sin embargo, la paciente presenta un deterioro clínico rápidamente progresivo e ingresa en febrero de 2019 en la Unidad de Cuidados Paliativos, donde presenta un episodio brusco de insuficiencia respiratoria con sospecha de tromboembolismo pulmonar, no confirmado mediante pruebas de imagen por la mala situación clínica de la paciente, como consecuencia de lo cual se produce el *exitus*.

CASO CLÍNICO 2

EMBOLIA DE PULMÓN INCIDENTAL, ENTIDAD CON UN PRONÓSTICO SIMILAR A LA EMBOLIA DE PULMÓN SOSPECHADA

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 84 años, con antecedentes de hipertensión arterial, que ingresa en el Servicio de Medicina Interna en agosto de 2018 para el estudio de un síndrome constitucional y a la que se le diagnostica una neoplasia de colon transverso localizada. De forma concomitante, se le diagnostica una embolia de pulmón incidental en la tomografía computarizada (TC) de estadificación, con afectación de ramas segmentarias del lóbulo superior derecho y de ambos lóbulos inferiores. La paciente inicia anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En septiembre de 2018 es sometida a una hemicolectomía derecha laparoscópica. El resultado de la anatomía patológica es adenocarcinoma moderadamente diferenciado pT4 pN2a. Posteriormente, recibe 8 ciclos de capecitabina con intención adyuvante en dosis de 1.000 mg/m^2/12 h durante 14 días cada 21 días, desde noviembre de 2018 a abril de 2019. Con respecto a la anticoagulación, en noviembre de 2018 se reduce la dosis un 30% aproximadamente y se mantiene hasta abril de 2019, cuando se reduce de nuevo a un 50% de la dosis inicial por un episodio de hemorragia menor.

En la primera revisión en mayo de 2019 se objetiva recidiva tumoral con aparición de una masa en la raíz del mesenterio con probables implantes peritoneales. Además, de forma incidental se diagnostica una trombosis de la vena mesentérica superior. Sin embargo, antes de poder valorar estos hallazgos en la consulta, la paciente ingresa en el Servicio de Oncología Médica por un episodio de hemorragia digestiva baja (HDB) en forma de hematoquecia, clínicamente relevante, suspendiéndose la anticoagulación de forma temporal. Durante el ingreso se realizan una colonoscopia, con divertículos, y una TC toracoabdominal que evidencia progresión tumoral con aparición de metástasis hepáticas, así como una trombosis en un segmento corto de la vena cava inferior infrarrenal. Después de 48 h sin exteriorización de sangrado, se reintroduce la anticoagulación con HBPM a dosis intermedias y, posteriormente, se sube a dosis plenas ante la ausencia de sangrado.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente inicia en julio de 2019 una primera línea de quimioterapia para enfermedad metastásica con FOLFOX (85 mg/m^2 de oxaliplatino el día 1, 400 mg/m^2 de leucovorina el día 1, 400 mg/m^2 de 5-fluorouracilo en bolo el día 1, seguido de 1.200 mg/m^2/día durante 48 h), sin bevacizumab por hemorragia digestiva reciente (KRAS mutado). Sin embargo, en agosto acude a Urgencias por un nuevo episodio de HDB en forma de hematoquecia, sin inestabilidad hemodinámica ni anemización, reduciéndose la dosis de HBPM un 25% aproximadamente.

La paciente continúa el tratamiento con quimioterapia paliativa hasta la progresión de la enfermedad en septiembre de 2019, cuando ingresa para la realización de una nefrostomía percutánea por uropatía obstructiva. Durante el ingreso presenta deterioro clínico, desestimándose el tratamiento con quimioterapia paliativa. La paciente finalmente fallece en una Unidad de Cuidados Paliativos en octubre de 2019.

CUESTIONARIOS 1 y 2

Respecto a los casos clínicos 1 y 2 presentados, responda las siguientes preguntas.

1. Con respecto a la definición de embolia de pulmón incidental, señale la opción correcta.
a. Se define la embolia de pulmón incidental como aquella embolia de pulmón diagnosticada en una prueba de imagen realizada por un motivo diferente a la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar.
b. "Incidental", "no sospechada" o "asintomática" son términos intercambiables para referirse a esta entidad.
c. En el momento actual la mayoría de las embolias de pulmón en el paciente con cáncer se diagnostica de forma incidental.
d. Ninguna de las respuestas es correcta.

2. ¿Cuál es la prevalencia de la embolia de pulmón incidental en el paciente con cáncer?
a. < 1%.
b. 1-5%.
c. 5-10%.
d. > 10%.

3. Señale la opción correcta en relación con la embolia de pulmón incidental según el caso clínico 1.
a. Los pacientes con embolia de pulmón incidental pueden presentar síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas preexistentes compatibles con una embolia de pulmón.
b. En muchas ocasiones esos síntomas son atribuidos al tumor, al tratamiento antineoplásico o a causas mixtas.
c. Entre el 25 y el 50% de los pacientes con embolia de pulmón incidental puede presentar síntomas o signos compatibles con una embolia de pulmón.
d. Todas las respuestas son correctas.

4. ¿Qué arterias se ven afectadas con mayor frecuencia en la embolia de pulmón incidental en comparación con la embolia de pulmón sospechada en los pacientes con cáncer?
a. Arterias centrales.
b. Arterias periféricas.
c. Múltiples arterias.
d. Arterias bilaterales.

5. Con respecto al pronóstico de la embolia de pulmón incidental en los pacientes con cáncer, señale la opción incorrecta.
a. Los estudios retrospectivos reportan tasas de recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad similares a las de los pacientes con eventos sospechados.
b. El estudio EPIPHANY ha reportado una menor mortalidad a los 30 días en los pacientes con embolia de pulmón incidental asintomáticos.
c. Van der Hulle y cols. reportan una tasa de recurrencia superior en los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante.
d. Todos los estudios demuestran que la embolia de pulmón incidental de localización subsegmentaria aislada presenta una menor tasa de recurrencia en comparación con la embolia de pulmón de localización más central.

6. ¿Cuál de las siguientes opciones es cierta sobre la seguridad del tratamiento ambulatorio de la embolia de pulmón incidental en el paciente con cáncer?
a. Todos los pacientes deben ingresar por motivos de seguridad.
b. Todos los pacientes pueden ser manejados de forma ambulatoria.
c. El índice EPIPHANY podría ayudarnos a seleccionar a los pacientes que precisan ingreso.
d. Ninguna opción es correcta.

7. ¿Cuál de los siguientes tratamientos de la embolia de pulmón incidental en el paciente con cáncer es más adecuado?
a. Las guías recomiendan un manejo similar al del paciente con embolia de pulmón sospechada.
b. El tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se considera el tratamiento estándar en ausencia de contraindicaciones.
c. El manejo ambulatorio es una opción segura en pacientes seleccionados.
d. Todas las respuestas son correctas.

8. En el tratamiento de la embolia de pulmón incidental de localización subsegmentaria aislada en el paciente con cáncer, señale la recomendación correcta.
a. Las guías recomiendan no anticoagular dado su mejor pronóstico.
b. Se recomienda la anticoagulación en ausencia de contraindicaciones, aunque se debe individualizar el tratamiento en cada caso.
c. Se recomienda la anticoagulación en todos los pacientes.
d. Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 28 de octubre de 2020.

Para acceder al cuestionario de acreditación, entre en la sección de **Formación *online*** de la página web de SEOM:

https://bit.ly/revisiones-cientificas

1. Acceda a la revisión científica correspondiente y haga clic en **Examen**.
2. Será redirigido a la página web de Formación Médica de Springer Healthcare. Para registrarse, haga clic en **Crear cuenta** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **Crear cuenta**.
3. Recibirá un e-mail con un enlace, en el que deberá hacer clic para confirmar su registro.
4. Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos. Edición 2020**. La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:

   SEOM

5. Una vez lo haya hecho, quedará matriculado en el curso y podrá ver los contenidos y el cuestionario de acreditación.

El examen estará disponible hasta el 27 de diciembre de 2021.

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas.

Sección SEOM
Trombosis y Cáncer