

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO COMO MARCADOR TEMPRANO DE
NEOPLASIA OCULTA**

**MARIO ANDRÉS ARENAS MANTILLA
RESIDENTE MEDICINA INTERNA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE SALUD
BUCARAMANGA
2010**

**TROMBOEMBOLISMO VENOSO COMO MARCADOR TEMPRANO DE
NEOPLASIA OCULTA**

Investigador principal:

MARIO ANDRÉS ARENAS MANTILLA
Residente Medicina Interna
Universidad Industrial de Santander

Director de proyecto:

JESÚS SOLIER INSUASTY ENRÍQUEZ
Médico Internista - Oncólogo
Profesor Departamento de Medicina Interna
Universidad Industrial de Santander

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Co-investigadores:

KATERINEE MORALES CHACÓN
JENNIFER PATIÑO PÉREZ
Médicas Generales
JIMENA YOSARA AGUILAR JIMÉNEZ
MARÍA CAROLINA COVELLI WANDURRAGA
DIANA CAROLINA PADILLA PEÑARANDA
JUAN PABLO PINEDA GÓMEZ
Estudiantes de Medicina

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE SALUD
BUCARAMANGA
2010

AGRADECIMIENTOS

El autor quisiera agradecer a:

Dr. Jesús Insuasty, director del proyecto, por su tutoría y por su compromiso con el desarrollo del estudio.

Dr. Germán Gamarra, Médico Internista, Nefrólogo, Epidemiólogo, por sus enseñanzas y consejos para seguir adelante.

Dra. Claudia Uribe, Médica Patóloga, por su colaboración, esencial para la culminación del proyecto.

DEDICATORIA

A mis padres y mi hermano, cuyo apoyo constante e incondicional a lo largo de esta travesía permitieron la realización de una ilusión.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	14
2. PREGUNTA INVESTIGACIÓN	15
3. MARCO TEÓRICO	16
4. OBJETIVOS	26
4.1 Objetivo general	26
4.2 Objetivos específicos	26
5. METODOLOGÍA	27
5.1 Materiales y métodos:	27
5.1.1 Diseño y población de estudio:	27
5.1.2 Información basal:	27
5.1.3 Desenlaces:	28
5.1.4 Procesamiento y análisis:	29
5.2 Limitaciones del estudio:	29
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
7. RESULTADOS	31
8. DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Escala de Wells para probabilidad clínica pretest de TVP.	22
Tabla 2. Criterios modificados de Wells para probabilidad clínica pretest de TEP.	24
Tabla 3. Antecedentes patológicos, toxicológicos y familiares según el diagnóstico de tromboembolismo venoso.	33
Tabla 4. Probabilidad pretest según escalas de Wells y diagnóstico de TVP.	35
Tabla 5. Probabilidad pretest según escalas de Wells y diagnóstico de TEP	35
Tabla 6. Paraclínicos de los pacientes según el diagnóstico de TEV.	36
Tabla 7. Asociación del tromboembolismo venoso y diagnóstico de cáncer. Regresión logística multivariada.	38
Tabla 8. Distribución de variables potenciales confusoras en pacientes con y sin cáncer.	39
Tabla 9. Características demográficas de los pacientes con y sin cáncer según el diagnóstico de TEV.	39
Tabla 10. Sitio o tipo de cáncer según el diagnóstico de tromboembolismo venoso.	41
Tabla 11. Variedad de las neoplasias según el diagnóstico de tromboembolismo venoso.	43

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Proceso de selección de los pacientes del estudio.	32
Figura 2. Diagnóstico de cáncer en los grupos positivo y negativo para TEV.	37
Figura 3. Tiempo desde el estudio para TEV hasta el diagnóstico de cáncer.	40

LISTA DE ANEXOS

pág.

ANEXO A. Formato de recolección de datos.

57

RESUMEN

TÍTULO: TROMBOEMBOLISMO VENOSO COMO MARCADOR TEMPRANO DE NEOPLASIA OCULTA*

AUTOR: Mario Andrés Arenas Mantilla**

PALABRAS CLAVE: Tromboembolismo venoso, estudios imaginológicos, cáncer oculto

CONTENIDO: Los pacientes con cáncer establecido tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP)). Sin embargo, la asociación entre TEV y posterior diagnóstico de cáncer aún no ha sido esclarecida. **OBJETIVO:** Determinar la asociación entre TEV y posterior diagnóstico de cáncer. **DISEÑO:** Estudio ambispectivo a partir de una cohorte histórica. **POBLACIÓN:** Pacientes mayores de 18 años, sin diagnóstico histopatológico previo de cáncer, a quienes se les realizaron estudios imaginológicos para TEV (ultrasonografía para TVP y/o tomografía para TEP) en el Hospital Universitario de Santander (HUS), entre marzo 2005 y junio de 2007. **METODOLOGÍA:** Se estableció la incidencia de cáncer en un periodo mínimo de 2 años posterior a los estudios para TEV, mediante la revisión de historias clínicas, Sistema de Ayudas Diagnósticas-HUS, archivo del Departamento de Patología-UIS, archivo del Departamento de Oncología-HUS, Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga y contacto telefónico de los pacientes. Los pacientes sin información sobre el desenlace fueron excluidos. **RESULTADOS:** Se analizaron 716 pacientes con estudios para TEV (106 positivos y 610 negativos), seguidos durante 1374,8 años-persona. Se diagnosticó cáncer en 26 pacientes, con mayor incidencia en aquellos con TEV confirmado (9,4% vs 2,6; $p = 0,001$). La evaluación de la asociación mediante regresión logística produjo un OR de 3,87 (intervalo de confianza 95% 1,70-8,77; $p = 0,001$). El tiempo transcurrido desde el estudio imaginológico hasta el diagnóstico de cáncer fue menor en pacientes positivos para TEV (11,5 días vs 262 días; $p = 0,012$). **CONCLUSIONES:** En nuestra población, los pacientes con TEV confirmado por estudios imaginológicos tienen una mayor probabilidad de ser posteriormente diagnosticados con cáncer. Las neoplasias se diagnosticaron en menor tiempo después de los estudio imaginológicos en los pacientes positivo para TEV, con mayor probabilidad de diagnosticar cáncer en los primeros 2 meses.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Medicina, Medicina Interna.
Director: Doctor Jesús Solier Insuasty Enríquez

ABSTRACT

TITLE: VENOUS THROMBOEMBOLISM AS AN EARLY SIGN OF OCCULT NEOPLASIA*

AUTHOR: Mario Andrés Arenas Mantilla**

KEY WORDS: Venous thromboembolism, imaging studies, occult cancer

CONTENT: Patients with overt cancer have a higher risk of venous thromboembolism (VTE) (deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)). However, the association between DVT and the subsequent diagnosis of cancer is still unclear. **OBJECTIVE:** To determine the association between VTE and the subsequent diagnosis of cancer. **DESIGN:** Ambispective study following a historical cohort. **SUBJECTS:** Patients 18-year-old or older, without previous histopathological diagnosis of cancer, who had imaging studies for VTE (ultrasonography for DVT and/or tomography for PE) performed in the Hospital Universitario de Santander (HUS), between March 2005 and June 2007. **METHODS:** Cancer incidence during a 2-year period following the date of imaging studies for VTE was established through patients' medical records, HUS Diagnostic Support System, Pathology Department archives, Oncology Department archives, Cancer Registry of the Metropolitan Area of Bucaramanga and direct patient contact by phone. Patient without information on the main outcome were excluded. **RESULTS:** The analysis included 716 patients with imaging studies for VTE (106 positive and 610 negative), followed for 1374.8 person-years. Cancer was diagnosed in 26 patients, with higher incidence in those with confirmed VTE (9.4% vs 2.6%; $p = 0.001$). Assessment of the association by logistic regression produced an OR = 3.87 (95% confidence interval 1.70-8.77; $p = 0.001$). Time elapsed between imaging studies and cancer diagnosis was shorter in VTE positive patients (11.5 days vs 262 days; $p = 0.012$). **CONCLUSIONS:** In our setting, patient with VTE, confirmed by imaging studies, have a higher probability of subsequent diagnosis of cancer. Neoplasms were diagnosed in a shorter period of time after imaging studies in VTE positive patients, with higher probability of diagnosing cancer in the first 2 months.

*Graduate Thesis

** Universidad Industrial de Santander, Faculty of Medicine, Internal Medicine.
Director: Doctor Jesús Solier Insuasty Enríquez

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso, que comprende la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, tiene mayor incidencia en los pacientes con diagnóstico previamente establecido de cáncer, especialmente en estadios avanzados. El aumento del riesgo se relaciona con factores tanto mecánicos como bioquímicos. La variedad histopatológica de las neoplasias también está relacionada en el riesgo de presentar tromboembolismo venoso.

Se ha descrito la presentación del tromboembolismo venoso antes del diagnóstico del cáncer. Sin embargo, la asociación entre eventos tromboembólicos venosos y el posterior diagnóstico de cáncer aún es motivo de controversia, ya que no todos los estudios han logrado demostrar mayor incidencia de cáncer en pacientes con un evento tromboembólico previo. Más aún, los estudios realizados en diferentes poblaciones muestran una amplia variación en la frecuencia de diagnóstico de cáncer y en el tipo de neoplasias detectadas.

En nuestro medio, la mayoría de los pacientes con cáncer son detectados en estadios avanzados de la enfermedad. El desarrollo del conocimiento sobre el tromboembolismo venoso como primera manifestación clínica de la enfermedad neoplásica podría contribuir a la detección temprana del cáncer y mejorar el pronóstico de los pacientes.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La asociación entre tromboembolismo venoso y el posterior diagnóstico de cáncer aun no se ha esclarecido [1,2]. Los estudios que respalda esta asociación muestran una importante variación en la probabilidad de diagnosticar una neoplasia luego de un evento tromboembólico [1,3,4]. Así mismo, el periodo de tiempo posterior al tromboembolismo venoso durante el cual existe una mayor probabilidad de diagnosticar una enfermedad maligna no ha sido claramente establecido [3]. Los tipos cáncer diagnosticados con mayor frecuencia luego de un evento tromboembólico venoso varían ampliamente de acuerdo a la población en la cual se estudia la asociación [3,5,6]. En nuestro medio, no existen estudios referentes a la frecuencia del diagnóstico de cáncer posterior a un evento tromboembólico venoso. Por las razones anteriormente expuestas, se justifica la realización de un estudio que determine la incidencia de cáncer luego de un episodio de tromboembolismo venoso, y que evalúe la asociación entre las dos condiciones, el tiempo durante el cual se mantiene la asociación, los tipos de neoplasias encontrados y otros factores que ayuden a determinar la presencia de una neoplasia oculta.

2. PREGUNTA INVESTIGACIÓN

En los pacientes de nuestro medio, ¿Cuál es la incidencia de cáncer posterior a un episodio de tromboembolismo venoso y cual es la asociación entre las dos entidades?

3. MARCO TEÓRICO

El tromboembolismo venoso (TEV) es un evento patológico (o serie de eventos), de origen multifactorial. La fisiopatología del TEV comprende una serie de condiciones, tradicionalmente agrupadas dentro de la triada de Virchow [7,8]. Esta triada consiste en alteraciones del flujo sanguíneo, daño del endotelio vascular y alteración en los constituyentes de la sangre. Las causas del TEV pueden dividirse a su vez en hereditarias y adquiridas. La presencia de al menos un factor de riesgo es identificada en 80% de los pacientes con TEV. La mayoría de los pacientes tienen más de un factor de riesgo [9]. Las principales formas de presentación son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).

Trombosis en pacientes con cáncer.

El cáncer constituye un estado protrombótico, de carácter multifactorial. Entre los diversos mecanismos por los cuales favorece la trombosis se encuentran la compresión local por parte del tumor, el daño endotelial por invasión directa, la estasis (en estadios discapacitantes) y la producción de sustancias con actividad procoagulante [10,11]. Algunas de las sustancias sintetizadas por parte del tumor son el factor tisular (glicoproteína transmembrana que induce la angiogénesis y formación de metástasis) y el procoagulante cancerígeno (proteasa que activa directamente el factor X) [12].

La asociación entre el cáncer y tromboembolismo venoso ha sido estudiada desde 1865, cuando fue descrita por primera vez por Armand Trousseau [13]. Su contribución histórica comprende la descripción de una serie de casos de una extraña variante de trombosis venosa, caracterizada por un patrón recurrente migratorio, que se presentaba principalmente en pacientes con cáncer, generalmente metastásico. La trombosis en estos pacientes comprometía las

venas superficiales en localizaciones inusuales (brazos, tórax). A esta forma de trombosis se le ha denominado clásicamente como el síndrome de Trousseau, también conocida como tromboflebitis superficial migratoria o *flegmasia alba dolens* (como el propio Trousseau la nombró originalmente). En una de las mayores series descritas, los tumores encontrados con más frecuencia fueron [14]:

✘ Páncreas	– 24%
✘ Pulmón	– 20%
✘ Próstata	– 13%
✘ Estómago	– 12%
✘ Leucemia aguda	– 9%
✘ Colon	– 5%

En aquellos pacientes con diagnóstico previo de cáncer y en quienes se diagnosticó simultáneamente con la trombosis, en casi todos la neoplasias correspondía a un adenocarcinoma. Los adenocarcinomas producen mucina, la cual puede reaccionar con los leucocitos y las plaquetas, generando microtrombos [15,16].

Las alteraciones hemostáticas tiene un amplio espectro, desde anormalidades en las pruebas de coagulación sin repercusión clínica hasta tromboembolismo masivo [17]. Las principales formas de trombosis observadas son: Tromboflebitis superficial migratoria, TVP/TEP idiopáticos, endocarditis trombótica no bacteriana, CID, microangiopatía trombótica (SHU), trombosis arterial [18]. Paradójicamente, el mismo Armand Trousseau sufrió un episodio de TVP sin causa aparente, seguido año más tarde del desarrollo de un cáncer gástrico clínicamente manifiesto [19].

Tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer diagnosticado.

El TEV es un evento frecuente en los pacientes con diagnóstico de cáncer, con una incidencia 4-6 mayor a la observada en la población sana [20]. Recientemente, estudios poblacionales han demostrado una tendencia al aumento en la incidencia de TEV en pacientes oncológicos durante las últimas décadas, mas no se conoce la razón de este fenómeno [21,22]. Los pacientes con cáncer representan entre el 15 y el 20 por ciento del total de casos de TEV diagnosticados [23]. De igual forma, la mayoría de las neoplasias asociadas a TEV ya se encontraban diagnosticadas en el momento del evento tromboembólico. En un estudio que evaluó el TEV en pacientes con cáncer, 78% tenían un diagnóstico previamente establecido de malignidad [24]. El tipo de neoplasia y la extensión de la misma determinan la incidencia del TEV, fluctuando de 1-25% [25]. Adicionalmente, el riesgo de recurrencia del TEV en pacientes con cáncer es considerablemente mayor al de los pacientes sin cáncer, siendo en general el doble del riesgo de la población sana y hasta 4 veces mayor en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo quimioterapia [26,27]. Los datos recogidos en un estudio clásico que revisó los registros de cerca de 8 millones de pacientes revelaron que, en números absolutos, los tumores que con mayor frecuencia presentan TEV son los de pulmón, tracto gastrointestinal y próstata. En contraste, los tumores con mayor número relativo (TEV/neoplasias) de eventos tromboembólicos son los de ovario, cerebro, páncreas y los linfomas [28].

Estudios más recientes confirman el aumento del riesgo de TEV en pacientes con cáncer, con un OR hasta de 6.7 en general (para cualquier tipo de neoplasia). En pacientes con evidencia de metástasis distales, el riesgo es aún mayor (OR: 19.8). En el estudio que del cual se derivan estas cifras, las neoplasias con mayor incidencia de TEV fueron las hematológicas, pulmonares, gastrointestinales, cerebrales, renales y de la glándula mamaria [29].

Los primeros 3 meses luego del diagnóstico de la malignidad constituyen el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de TEV. En aquellos pacientes en quienes el evento trombótico se presenta más de 12 meses después del diagnóstico de cáncer, se debe sospechar y estudiar la posibilidad de una segunda neoplasia [30]. El principal determinante de riesgo para TEV es la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico del cáncer, incrementándolo 1.4 a 21.5 veces en los diferentes tipos de cáncer [31].

Así mismo, el TEV es un marcador de mal pronóstico en los pacientes con cáncer. Se ha demostrado su efecto sobre la mortalidad en la mayoría de los tipos de cáncer, en todos los estadios. En general, los paciente con cáncer que sufrieron TEV tienen un riesgo relativo de muerte de 3.7 en comparación con los pacientes con cáncer sin TEV[31]. En una revisión clásica, previa al establecimiento de protocolos de anticoagulación, se describió como la segunda causa de mortalidad en estos pacientes [14].

Tromboembolismo venoso en pacientes con neoplasia oculta.

En algunas ocasiones, el TEV puede preceder el diagnóstico de cáncer. Sin embargo, la evidencia que soporta la relación entre el TEV y la posterior detección de malignidad resulta más discordante. Uno de los primeros en plantear esta asociación fue Writght, quien en 1952 describió casos de trombosis venosa que se presentaban antes de que otros signos del cáncer fueran evidentes [32]. Los primeros estudios encontraron que la incidencia de cáncer en personas que habían sufrido trombosis venosa era aproximadamente de 11.5%, considerablemente superior a la reportada en la población general [4,33]. En un reporte se halló una incidencia significativamente mayor (8% vs 2%) de cáncer durante el año siguiente a un episodio de TEV idiopático. La cifra fue aún mayor en el grupo de pacientes con TEV idiopático recurrente (17%) [1].

No obstante, otros estudios de mayor escala han descrito una asociación menos prominente. Entre éstos, un estudio danés que incluyó cerca de 27.000 pacientes y reportó un riesgo solo 1.3 veces mayor al de la población general. En dicho estudio, los tumores diagnosticados con mayor frecuencia fueron [30,34] pulmón (17%), páncreas (10%), colon y recto (8%), riñón (8%) y próstata (7%). Contrario a lo anterior, algunos estudios han descartado una asociación significativa entre TEV y el posterior diagnóstico de cáncer [2]. El abordaje de los pacientes con TEV idiopático también es motivo de controversia. Según algunos autores, en la mayoría de los pacientes se puede detectar el cáncer con la información obtenida mediante una adecuada historia clínica, por medio del examen físico y de paraclínicos básicos. En su estudio, la búsqueda exhaustiva solo permitió la detección adicional de cáncer no metastásico en 0.8% de los pacientes con TEV y el diagnóstico temprano con este abordaje solo aportó beneficio terapéutico en 0.15% de los pacientes con TEV. Por tal razón, no recomiendan el estudio exhaustivo de rutina, ya que no mejora el pronóstico ni resulta costo-efectivo [13]. Otros proponen un estudio más agresivo, para detectar un mayor número de neoplasias. Sin embargo, el beneficio de la búsqueda exhaustiva no es claro [35,36].

En conclusión, la asociación entre TEV y la posterior detección de neoplasias ocultas no ha sido completamente esclarecida, dada la evidencia discordante al respecto. Adicionalmente, se debate si tal asociación es válida para todas las formas de TEV, o solo para las idiopáticas. El periodo durante el cual existe un mayor riesgo de detectar una neoplasia oculta tampoco es claro, variando desde 2 años en algunos estudios hasta solo 6 meses en otros. Igualmente, el abordaje de los pacientes con TEV, especialmente de aquellos con TEV idiopático, no se ha estandarizado.

Estudio diagnóstico de la TVP.

La TVP de los miembros inferiores puede subdividirse en distal y proximal, siendo esta última la de mayor relevancia clínica debido a su mayor asociación con eventos serios y potencialmente fatales. Los estudios no-invasivos han revelado TVP proximal en 20 a 50% de los pacientes con TEP [37,38]. Los síntomas clásicos de TVP incluyen edema, dolor y cambios en la coloración de la extremidad involucrada. Al examen físico se puede encontrar un cordón palpable, que corresponde a la vena trombosada, edema, calor y dilatación venosa superficial [39-41]. No obstante, la inespecificidad de los signos y síntomas hace que el diagnóstico clínico no siempre sea exacto. Por esta razón se requieren estudios paraclínicos complementarios.

La ultrasonografía de compresión de vasos clínicamente sospechosos es uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico de TVP. El diagnóstico mediante esta técnica se hace a través de hallazgos como alteraciones en la compresibilidad de las venas, flujo anormal en el Doppler color, presencia de bandas ecogénicas o cambios anormales en el diámetro durante la maniobra de Valsalva [42]. La falta de compresibilidad venosa tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% en vasos proximales, las bandas ecogénicas tiene una alta sensibilidad, pero su especificidad es solo del 50%. Un resultado negativo requiere la confirmación mediante estudios seriados, ya que aproximadamente 2-3% de los pacientes con un estudio inicialmente negativo tienen resultados positivos al repetir la prueba una semana después [43,44]. Un solo estudio negativo adicional, realizado 5 a 7 días después del inicial, indica una probabilidad menor al 1% de TVP en los siguientes 3 meses [45]. En un estudio más reciente, la ultrasonografía de compresión tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% para TVP de las venas femoral y poplítea. La sensibilidad general (incluyendo vasos de la pantorrilla) fue del 91%, con especificidad de 99%

y valor predictivo negativo de 89.3%. La sensibilidad para trombosis limitada a los vasos de la pantorrilla fue de solo 36% [46].

La ultrasonografía completa del miembro inferior consiste en el estudio de todo el sistema venoso, en lugar de solo las venas del área en la que se sospecha se encuentra el compromiso trombotico. Este método aumenta la el rendimiento diagnóstico de la prueba, disminuyendo las limitaciones para la detección de trombosis en venas de la pantorrilla y eliminando la necesidad de estudios adicionales una semana después [47,48]. Diversos estudios han evaluado la ultrasonografía completa de la extremidad como prueba única, obteniendo en todos un valor predictivo negativo superior al 99% para la detección de TVP, tanto proximal como en venas de la pantorrilla [49-51].

Tabla 1. Escala de Wells para probabilidad clínica pretest de TVP.

Característica clínica	Puntaje
Cáncer activo (en tratamiento actual o en los últimos 6 meses; en manejo paliativo).	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente del miembro inferior.	1
Postración ≥ 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas.	1
Molestias localizadas a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo.	1
Edema de toda la pierna.	1
Aumento del perímetro de la pantorrilla ≥ 3 cm comparado con la otra pierna. [‡]	1
Edema con fovea (mayor en la pierna sintomática).	1
Circulación venosa colateral superficial (no varicosas).	1
Diagnóstico alternativo tanto o más probable que TVP.	-2

TVP: Trombosis venosa profunda.

[‡] Medido 10cm por debajo de la tuberosidad tibial.

Interpretación.	
Puntaje	Probabilidad
≤ 0	Baja
1 - 2	Moderada
≥ 3	Alta

La utilidad de la ultrasonografía se optimiza al realizar una valoración pretest. La prueba más utilizada con este fin es la escala de Wells (Tabla 1). Hasta 75% de los pacientes clasificados como alta probabilidad presentan TVP, mientras que en los de baja y moderada probabilidad solo se presenta en 3% y 17% respectivamente [52].

Estudio diagnóstico del TEP.

El TEP agudo es un evento común y con frecuencia fatal. El reconocimiento y tratamiento temprano pueden reducir la mortalidad. Su presentación clínica es variable e inespecífica, lo que dificulta su diagnóstico. Por esta razón es necesaria la implementación de estudios complementarios, tanto de química sanguínea como imaginológicos.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, cuyos niveles se incrementan en el TEV, así como en otras condiciones como cáncer, inflamación e infección. Puede ser detectado en suero mediante ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o aglutinación en látex. Cuando se emplea la detección de TEP, tomando un punto de corte de 500ng/ml, el ELISA tiene una sensibilidad de 95-9% y una especificidad menor a 50%. Tomando el mismo punto de corte, la aglutinación en látex tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad de 68%. La principal ventaja del látex sobre el ELISA es que es una prueba más rápida. Por sus características, el dímero D resulta útil como prueba de tamizaje para TEP [53,54].

La tomografía computada (TC) helicoidal con contraste endovenoso (angiografía pulmonar por TC – AP-TC) es una herramienta cada vez más utilizada en pacientes con sospecha de TEP [55-57]. Esto se debe en gran parte a la capacidad de la AP-CT para detectar condiciones diferentes al TEP, que podrían explicar la sintomatología del paciente [58-60]. La sensibilidad y especificidad de la

AP-TC varía ampliamente de acuerdo a la experiencia del centro en el que se realice [61,62]. La determinación de la probabilidad clínica pretest mediante los criterios de Wells para TEP (Tabla 2) resulta útil para interpretar los resultados de la AP-TC. Esto se demostró en un estudio, en el cual la sensibilidad y especificidad de la AP-TC fueron 83.5% y 92%, respectivamente, en un grupo de pacientes con una prevalencia de TEP de 34%, el valor predictivo positivo fue de 85% y el valor predicativo negativo fue de 91%. Al clasificar a los pacientes de acuerdo al puntaje obtenido por criterios modificados de Wells en probabilidad clínica alta, intermedia y baja, el valor predictivo positivo fue de 96%, 92% y 58%, respectivamente. Así mismo, el valor preductivo negativo fue de 96, 89 y 60% en pacientes con probabilidad clínica baja, intermedia y alta, respectivamente. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron menores en los extremos (S:79% y E:90% tanto en alta como en baja probabilidad clínica) y mayores en el grupo de probabilidad clínica intermedia (S:86% y E:94%) [63].

Tabla 2. Criterios modificados de Wells para probabilidad clínica pretest de TEP.

Característica clínica	Puntaje
Síntomas clínicos de TVP (edema de la pierna, dolor a la palpación).	3.0
Otros diagnósticos menos probables que TEP.	3.0
Frecuencia cardiaca >100 latidos por minuto.	1.5
Inmovilización ≥3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas.	1.5
TVP ó TEP previos.	1.5
Hemoptisis.	1
Cáncer activo (en tratamiento actual o en los últimos 6 meses; en manejo paliativo).	1

Interpretación tradicional		Interpretación simplificada	
Puntaje	Probabilidad	Puntaje	Probabilidad
<2	Baja	≤4	Improbable
2 - 6	Intermedia	>4	Probable
>6	Alta		

En instituciones con experiencia en la utilización e interpretación de la AP-TC, se recomienda la evaluación de la probabilidad clínica pre-test con base la interpretación simplificada de los criterios modificados de Wells (Tabla 2). En los raros casos en que la AP-TC es reportada como “no concluyente”, la angiografía pulmonar es la prueba de elección para el diagnóstico definitivo [64].

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- ✘ Determinar la asociación entre TEV y el posterior diagnóstico de cáncer.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✘ Conocer la incidencia de cáncer en los pacientes con TEV confirmado y en los negativos para TEV.
- ✘ Comparar la incidencia de cáncer en TEV idiopático y en TEV secundario.
- ✘ Estimar el periodo de tiempo desde la aparición del TEV hasta el diagnóstico del cáncer.
- ✘ Conocer las neoplasias detectadas con mayor frecuencia luego de un evento de TEV.
- ✘ Identificar otros factores que determinen una mayor probabilidad de diagnosticar una neoplasia oculta en pacientes con TEV.

5. METODOLOGÍA

5.1 MATERIALES Y MÉTODOS:

5.1.1 Diseño y población de estudio:

A partir del archivo del Departamento de Radiología del Hospital Universitario de Santander (HUS), se conformó una cohorte histórica con los pacientes a quienes se les realizaron estudios imaginológicos no invasivos para el diagnóstico de TEV (ultrasonografía de compresión de miembros inferiores por sospecha de TVP y/o AP por tomografía por sospecha de TEP) durante el periodo comprendido entre marzo 1º de 2005 y junio 30 de 2007. El único criterio de inclusión fue edad mayor igual a 18 años. De acuerdo a los resultados de los estudios imaginológicos los pacientes se clasificaron en dos grupos, pacientes con TEV confirmado (positivos para TEV) y pacientes con TEV descartado (negativos).

5.1.2 Información basal:

La información clínica y paraclínica de los pacientes incluidos en la cohorte histórica se obtuvo a partir de las historias clínicas en el archivo del HUS, del sistema de ayudas diagnósticas del HUS (SAD-HUS), del archivo del Departamento de Patología de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander y del registro del Departamento de Oncología del HUS. Adicionalmente, se revisó el Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga [65], base que se alimenta de la información aportada por los principales centros oncológicos y de patología, que constituyen a su vez los centros de referencia para el diagnóstico y manejo del cáncer en pacientes del nororiente colombiano.

Primero se buscó en estas fuentes el único criterio de exclusión que consistía en el diagnóstico previo de cáncer, confirmado por histopatología (excepto cánceres

de piel no-melanomas). Luego de excluir a estos pacientes, se solicitaron en el archivo del HUS las historias clínicas completas de los pacientes con TEV confirmado y de un número igual de pacientes negativos para TEV, seleccionados aleatoriamente, emparejados por edad y género. De estas historias se recolectaron los datos de contacto, la información necesaria para calcular la probabilidad clínica de TEV (según las escalas de Wells para TVP y para TEP); los antecedentes personales (ataque cerebrovascular, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) y factores de riesgo para TEV (deficiencia de proteína C ó S, anticoagulante lúpico, embarazo/puerperio al momento del estudio para TEV, consumo de anticonceptivos orales, presencia de dilatación varicosa en miembros inferiores) para clasificar el TEV como idiopático o secundario; los antecedentes de TVP y/o TEP y antecedentes familiares de cáncer y TEV. De las historias clínicas y del SAD-HUS se obtuvieron los resultados de los paraclínicos solicitados en el momento del estudio imaginológico para TEV (con una ventana de ± 7 días, tomando los más cercanos al día del estudio para TEV).

5.1.3 Desenlaces:

El desenlace primario fue la detección de cáncer (diagnóstico histopatológico, con excepción de cánceres de piel no-melanomas) en un periodo mínimo de 2 años a partir del momento en que se llevaron a cabo los estudios imaginológicos para TEV. Se evaluaron como desenlaces secundarios el tiempo transcurrido entre el estudio para TEV y el diagnóstico del cáncer, la incidencia de cáncer en pacientes con TEV secundario y TEV idiopático, el tipo de neoplasias diagnosticadas en los pacientes positivos y negativos para TEV y las características clínicas y paraclínicas que asociadas con una mayor probabilidad de diagnóstico de cáncer. Los desenlaces fueron investigados en las fuentes de donde se obtuvo la información basal y mediante el contacto telefónico de los pacientes y/o sus familiares.

5.1.4 Procesamiento y análisis:

Los datos se digitalaron por duplicado en bases creadas con el programa Microsoft Excel 2003. Se anexa al reporte copia del formato de recolección de datos empleado (Anexo 1). Luego se compararon para detectar y corregir errores de digitación mediante la revisión de los formatos de recolección. Las variables categóricas se describieron como proporciones y se analizaron mediante la prueba χ^2 . Las variables continuas se evaluaron con la prueba de Shapiro-Wilk para determinar su distribución. Las variables de distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar y se analizaron mediante el *t*-test de Student. Las variables de distribución no normal se expresaron como medianas con sus respectivos rangos intercuartiles y se analizaron con el rank-sum de Wilcoxon. La asociación entre las variables de interés se evaluó mediante una regresión logística. Posteriormente, para analizar el efecto de potenciales confusores se realizó una regresión logística multivariada. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa Stata 9.0.

5.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Por basarse en una cohorte histórica, la principal dificultad que se enfrenta es la falta de los datos pertinentes en las fuentes de información. En todo caso, para cada variable analizada se indicó el número de datos disponible. Adicionalmente, cabe anotar que para la clasificación de los pacientes no se utilizaron los “Gold Standard” (venografía con contraste y angiografía pulmonar, respectivamente). En su lugar se emplearon las mejores técnicas disponibles en nuestro medio, las cuales, como se expuso anteriormente en el marco teórico, tienen un adecuado rendimiento diagnóstico.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la resolución del Ministerio de Salud N° 008430 de 1993 para la investigación con seres humanos, artículo 11, el presente estudio se cataloga como investigación sin riesgo, por lo tanto no se requiere consentimiento informado escrito. En todo caso, se preservará la privacidad de los pacientes. Los datos recolectados se mantendrán confidenciales y solo estarán disponibles para el equipo de investigadores del estudio.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Científica y por la Dirección de Investigación y Extensión de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, quedando inscrito bajo el código: 4010013.

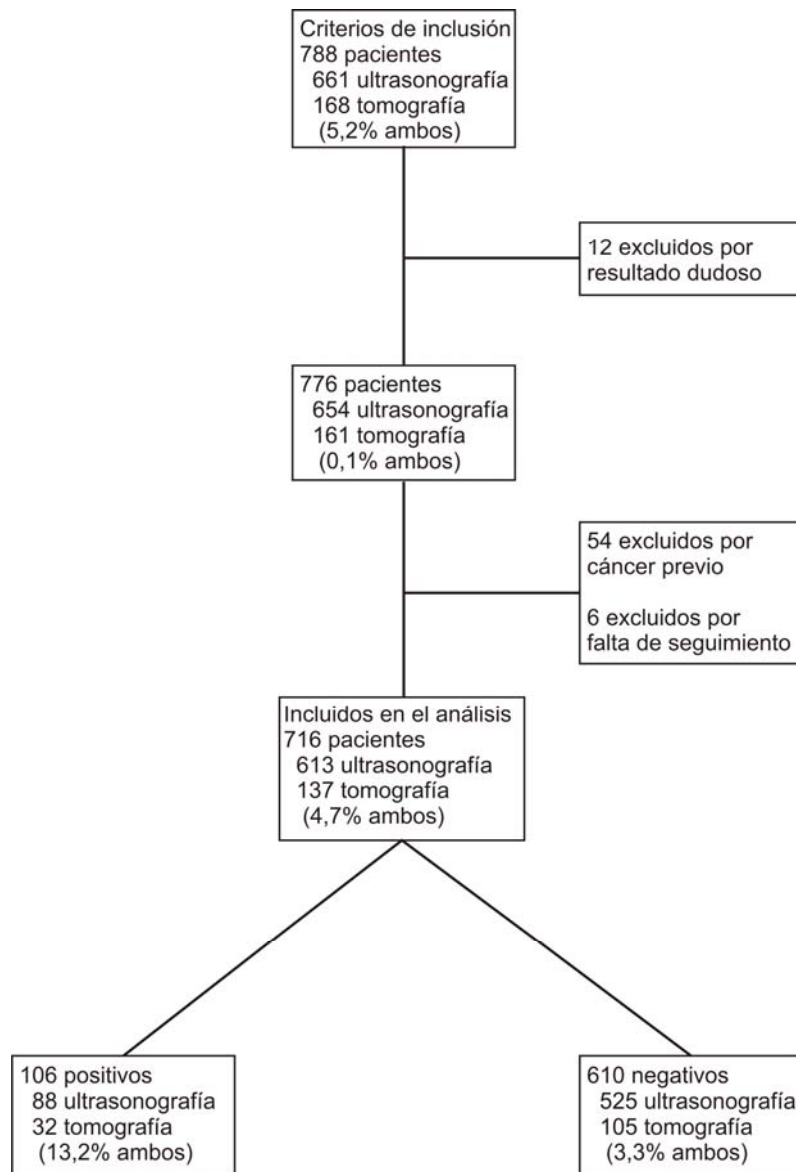
7. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido desde el primero de marzo de 2005 hasta el 30 de junio de 2007 se realizaron estudios para TEV en 788 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, siendo éstos 661 ultrasonografías y 168 tomografías (5,2% de los pacientes habían sido estudiados tanto con ultrasonografía como con tomografía). Los resultados de 12 (1,5%) de los pacientes eran referidos como dudosos y por esta razón no fueron incluidos en el análisis. Los restantes 776 pacientes, fueron incluidos para revisión de historia clínica y seguimiento. Se encontró que 54 (7%) tenían diagnóstico previo de cáncer como criterio de exclusión (33 con solo ultrasonografía, 16 con solo tomografía y 5 con ambos estudios). Adicionalmente, no se encontró la información básica ni los datos de contacto en otros 6 pacientes (3 estudiados con ultrasonografía y 3 con tomografía), los cuales tampoco fueron incluidos en el análisis. Finalmente, la cohorte de estudio se conformó por 716 pacientes, 85,6% estudiados con ultrasonografía y 19,1% con tomografía (4,7% con ambos estudios). El 71,4% de estos pacientes eran mujeres y la mediana de la edad fue de 54 años con rango intercuartil (RIC) de 41-69 años. En la figura 1 se muestra el proceso de inclusión de los pacientes. De los pacientes incluidos en el análisis, 106 (14,8%) fueron positivos para TEV y 610 (85,2%) negativos. La muestra tuvo un poder del 80% para detectar un OR de 3,6, considerando una incidencia de cáncer de 2,5% en el grupo negativo para TEV y un error α de 0,05 a una cola.

En la comparación de los dos grupos, la mediana de edad de los pacientes positivo fue de 52 años (RIC 38-70) y la de los negativos fue de 55 años (RIC 42-69; $p = 0,30$). En la distribución por género, el porcentaje de mujeres fue menor en el grupo positivo (62,3% vs 72,9%; $p = 0,025$). No se encontró diferencia en el porcentaje de pacientes estudiados con ultrasonografía entre el grupo positivo

(83%) y el grupo negativo (86,1%; $p = 0,41$). Sin embargo, el porcentaje de pacientes estudiados con tomografía fue significativamente mayor en el grupo positivo (30,2% vs 17,2%; $p = 0,002$).

Figura 1. Proceso de selección de los pacientes del estudio.



Características clínicas

Debido a las dificultades para el acceso completo a las historias clínicas, se seleccionó una muestra aleatorizada de 30 (28,3%) de los pacientes con estudios positivos para TEV y un número equivalente de pacientes con estudios negativos, emparejados por edad y sexo. Se revisaron completamente las historias clínicas de estos 60 pacientes. Los antecedentes patológicos fueron registrados en 55 (91,7%) de los pacientes. El único que marcó diferencia significativa fue la enfermedad varicosa de miembros inferiores, que fue menos frecuente en los pacientes positivos para TEV que en los negativos (3,4% vs 32%; $p = 0,005$). Los demás antecedentes registrados (ataque cerebrovascular previo, lupus eritematoso sistémico y TVP/TEP previo) no mostraron diferencias significativas (Tabla 3). Ninguno de los pacientes tenía los otros antecedentes indagados por ser considerados factores relacionados con TEV (deficiencia de proteína C y S, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide).

Tabla 3. Antecedentes patológicos, toxicológicos y familiares según el diagnóstico de tromboembolismo venoso.

Antecedentes	Tromboembolismo venoso		p
	Positivo	Negativo	
Patológicos	(n = 29)	(n = 26)	
Varices en miembros inferiores (%)	3,4	30,8	0,006
Ataque cerebrovascular (%)	0	7,7	0,13
Lupus eritematoso sistémico (%)	3,4	0	0,34
Tromboembolismo venoso previo (%)	0	3,8	0,29
Tóxicológicos	(n = 22)	(n = 22)	
Tabaquismo (%)	27,3	59,1	0,033
Índice tabáquico (paquetes/año)*	(n = 3) 30 (0,75-60)	(n = 11) 5 (3,6-40)	0,64
Familiares	(n = 28)	(n = 21)	
Cáncer (paterno) (%)	7,1	4,8	0,73
Tromboembolismo venoso (%)	0	0	

* Mediana (rango intercuartil)

La información sobre tabaquismo se encontraba disponible en la historia clínica de 44 (73,3%) pacientes, siendo este hábito menos frecuente en el grupo positivo para TEV (27,3% vs 59,1%; $p = 0,033$). El índice tabáquico solo pudo ser calculado en 14 (31,8%) de los fumadores. El grupo positivo tuvo una mediana de 30 paquetes/año (RIC 0,7-60), en comparación el grupo negativo tuvo una mediana de 5 paquetes/año (RIC 3,6-40); sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,64$) por limitación del tamaño de muestra (Tabla 3).

La información referente a antecedentes de familiares fue registrada en 49 (81,7%) de los pacientes, reportándose únicamente casos de cáncer paterno (7,1% en el grupo positivo vs 4,8% en grupo negativo; $p = 0,73$). Ninguno de los pacientes tenía antecedente familiar de TVP ni de TEP (Tabla 3).

En la información obstétrica, 3 (20%) mujeres del grupo positivo para TEV se encontraban embarazadas al momento del estudio imaginológico, mientras que ninguna del grupo negativo era gestante ($p = 0,077$). En contraste, se encontró una paciente en puerperio en cada uno de los grupos. Ninguna de las pacientes tenía consignado en la historia clínica el consumo de anticonceptivos orales.

La información disponible en las historias clínicas solo permitió calcular la probabilidad de pretest de TVP (según la escala de Wells) en 26,8% de estos pacientes, sin encontrarse diferencias significativas entre el grupo con TEV y el grupo negativo ($p = 0,32$; Tabla 4).

Tabla 4. Probabilidad pretest según escalas de Wells y diagnóstico de TVP.

	Tromboembolismo venoso		p
	Positivo	Negativo	
Probabilidad de TVP	(n = 6)	(n = 5)	
Baja (puntaje ≤0) (%)	16,7	60	0,32
Intermedia (puntaje 1-2) (%)	50	20	
Alta (puntaje ≥3)(%)	33,3	20	

TVP: Trombosis venosa profunda

La probabilidad pretest de TEP (según la escala de Wells) se pudo calcular en 66,7% de los pacientes con estudiados con tomografía, con historias clínicas completamente revisadas. No se encontró diferencia entre los grupos positivo y negativo ($p = 0,91$; Tabla 5). Adicionalmente, solo 29 (96,7%) de los pacientes positivos para TEV tenían suficiente información en la historia clínica para poder clasificar el evento como idiopático o secundario. Considerando estos datos se estableció que 44,8% de estos casos eran idiopáticos y 55,2% eran secundarios a condiciones que favorecían el tromboembolismo.

Tabla 5. Probabilidad pretest según escalas de Wells y diagnóstico de TEP

	Tromboembolismo venoso		p
	Positivo	Negativo	
Probabilidad de TEP	(n = 8)	(n = 10)	
Improbable (puntaje ≤4) (%)	37,5	40	0,91
Probable (puntaje >4) (%)	62,5	60	

TEP: Tromboembolismo pulmonar

Laboratorio clínico

De las historias clínicas y del SAD-HUS se obtuvieron los resultados de hemoglobina (232 pacientes), recuento de leucocitos (229 pacientes) con su diferencial (198 pacientes), recuento de plaquetas (162 pacientes), creatinina (187

pacientes), nitrógeno ureico (165 pacientes), aspartato aminotransferasa (58 pacientes), alanina aminotransferasa (57 pacientes), lactato deshidrogenada (33), calcio total (21) y calcio iónico (59). Además, se revisaron los resultados de tiempo de protrombina/INR y tiempo de tromboplastina parcial, sin embargo, estos no se incluyeron en el análisis debido a la falta de uniformidad en la instauración de la anticoagulación y a los diversos esquemas empleados. La comparación de los resultados de laboratorio entre el grupo con TEV confirmado y el grupo negativo solo mostró diferencia estadísticamente significativa en los valores de alanina aminotransferasa, con niveles mayores en el grupo positivo (mediana 40,5 UI/L, RIC 26,2-67,1) que en el negativo (mediana 25 UI/L, RIC 15,3-47; $p = 0,049$). La tabla 6 resume los resultados de laboratorio clínico.

Tabla 6. Paraclínicos de los pacientes según el diagnóstico de TEV.

	Tromboembolismo venoso		
	Positivo	Negativo	p
Hemoglobina (g/dl)*	(n = 62) 11,4 (9,8-13,3)	(n = 170) 11,6 (9,8-13,3)	0,94
Leucocitos (/mm ³)*	(n = 62) 9000 (7100-12300)	(n = 166) 8650 (6700-10900)	0,48
Segmentados/linfocitos*	(n = 43) 4,2 (2,6-6,7)	(n = 155) 5 (2,6-9,3)	0,25
Plaquetas (10 ³ /mm ³)*	(n = 52) 231 (161,5-299)	(n = 110) 263 (182-348)	0,085
Creatinina (mg/dl)*	(n = 49) 0,8 (0,61-1,04)	(n = 138) 0,88 (0,7-1,29)	0,096
Nitrógeno ureico (mg/dl)*	(n = 42) 16,2 (13-22,1)	(n = 123) 17,1 (11-26,9)	0,82
Aspartato aminotransferasa (UI/L)*	(n = 16) 49,5 (27,6-79,5)	(n = 42) 29,1 (19,9-58,3)	0,18
Alanina aminotransferasa (UI/L)*	(n = 16) 40,5 (26,2-67,1)	(n = 41) 25 (15,3-47)	0,049
Lactato deshidrogenada (UI/L)*	(n = 11) 743 (462-1060)	(n = 22) 520 (410-811)	0,42
	(n = 7)	(n = 14)	

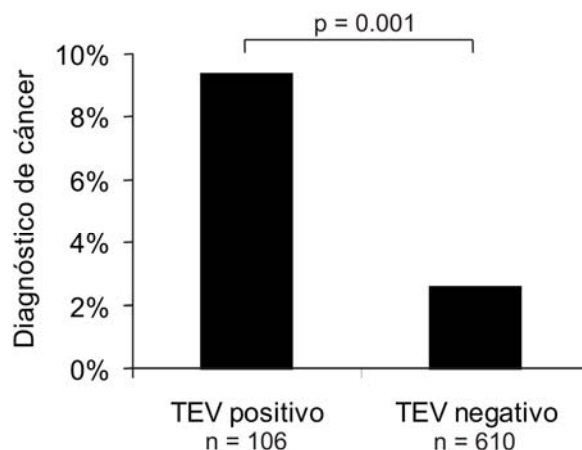
Calcio total (mg/dl) [‡]	8,0±1,3	7,9±1,1	0,90
	(n = 15)	(n = 44)	
Calcio iónico (mmol/L)*	1,18 (1,12-1,24)	1,15 (1,11-1,19)	0,13

TEV: Tromboembolismo venoso.
* Mediana (rango intercuartil)
[‡] Promedio ± desviación estándar

Desenlaces

La recolección de información de los desenlaces finalizó el 31 de enero de 2010. El seguimiento de los 716 pacientes incluidos en el análisis tuvo una mediana de 1,96 años (RIC 1,64-2,14), representando 1374,8 años/persona. Durante este periodo 26 pacientes fueron diagnosticados con cáncer, 10 en el grupo positivo para TEV y 16 en el grupo negativo. El porcentaje de pacientes a quienes se les diagnosticó cáncer fue significativamente mayor en el grupo con TEV confirmado que en el grupo negativo (9,4% vs 2,6%; $p = 0,001$; Figura 2). La asociación del TEV y el diagnóstico de cáncer fue evaluada mediante una regresión logística, obteniendo un OR 3,87 (IC-95%: 1,70-8,77; $p = 0,001$).

Figura 2. Diagnóstico de cáncer en los grupos positivo y negativo para TEV.



Dado que los grupos de pacientes positivos y negativos para TEV presentaban diferencias en la distribución por géneros y en la proporción de pacientes estudiados con tomografía, se analizaron estas características comparando los pacientes a quienes se les diagnosticó cáncer con los demás. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de mujeres (61,5% vs 71,7%; $p = 0,26$) ni en el porcentaje de tomografías (7,7% vs 19,6%; $p = 0,13$) entre los pacientes con diagnóstico de cáncer y los demás, respectivamente. Posteriormente, para determinar el efecto de estas variables en la asociación entre el TEV y el diagnóstico de cáncer, se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariada (Tabla 7). La asociación entre el TEV y el diagnóstico de cáncer conservó su significancia, con un OR de 4,19 (IC-95%: 1,81-9,68; $p = 0,001$).

Tabla 7. Asociación del tromboembolismo venoso y diagnóstico de cáncer. Regresión logística multivariada.

	OR	IC-95%	p
Tromboembolismo venoso	4,19	1,81-9,68	0,001
Género masculino	1,47	0,64-3,37	0,36
Realización de tomografía	0,26	0,06-1,15	0,076

Las otras variables clínicas (enfermedad varicosa de miembros inferiores, tabaquismo) y paraclínicas (alanina aminotransferasa) que mostraron diferencias entre los grupos positivo y negativo para TEV también fueron analizadas comparando los pacientes con diagnóstico de cáncer con los que permanecieron libres de malignidad (Tabla 8), sin hallar diferencias estadísticamente significativas. Debido al pequeño número de pacientes que aportaban información sobre estas variables, no fue posible incluirlas en el modelo de regresión logística multivariada.

Tabla 8. Distribución de variables potenciales confusoras en pacientes con y sin cáncer.

	Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer	p
	(n = 3)	(n = 51)	
Varices en miembros inferiores (%)	33,3	15,7	0,41
	(n = 2)	(n = 42)	
Tabaquismo (%)	0	45,2	0,21
	(n = 2)	(n = 55)	
Alanina aminotransferasa (UI/L)*	43,4 (15,3-71,5)	27 (18-50)	0,99

* Mediana (rango intercuartil)

Las características demográficas de los pacientes a quienes se les diagnosticó cáncer en grupo positivo para TEV no difirieron de las de los pacientes sin neoplasias detectadas durante el seguimiento. En contraste, los pacientes con diagnóstico de cáncer en el grupo negativo para TEV eran mayores en edad que los que permanecieron libres de malignidad. También mostraron una tendencia opuesta en la distribución por género, aunque ésta no alcanzó significancia estadística (Tabla 9). La diferencia edad entre los pacientes con cáncer del grupo positivo para TEV y los negativos tampoco alcanzó a ser estadísticamente significativa ($p = 0,10$).

Tabla 9. Características demográficas de los pacientes con y sin cáncer según el diagnóstico de TEV.

	Pacientes con cáncer	Pacientes sin cáncer	p
	(n = 10)	(n = 96)	
Positivos para TEV			
Edad (años)*	52 (41-65)	52 (37,5-70)	0,84
Mujeres (%)	70	61,5	0,60

	Hombres (%)	30	38,5	
		(n = 16)	(n = 594)	
Negativos para TEV	Edad (años)*	70 (55,5-76,5)	54 (42-69)	0,016
	Mujeres (%)	56,3	73,4	0,13
	Hombres (%)	43,7	26,6	

TEV: Tromboembolismo venoso

* Mediana (rango intercuartil)

Al analizar la frecuencia de cáncer dentro del grupo de pacientes positivos para TEV en quienes se pudo clasificar el evento como idiopático o secundario, se encontró un caso en cada subgrupo, sin marcar una diferencia estadísticamente significativa (7,7% vs 6,2%, idiopático vs secundario respectivamente; $p = 0,88$).

El tiempo transcurrido desde la realización del estudio para TEV hasta el diagnóstico de la enfermedad neoplásica fue significativamente menor en el grupo positivo para TEV (mediana 11,5 días, RIC 4-38 vs mediana 262 días, RIC 79,5-473; $p = 0,012$). En la figura 3 se muestran los casos de cáncer diagnosticados en los 24 meses siguientes a la realización de los estudios imaginológicos para TEV (no incluye un caso de cáncer diagnosticado 31 meses después de un estudio negativo para TEV).

Figura 3. Tiempo desde el estudio para TEV hasta el diagnóstico de cáncer.

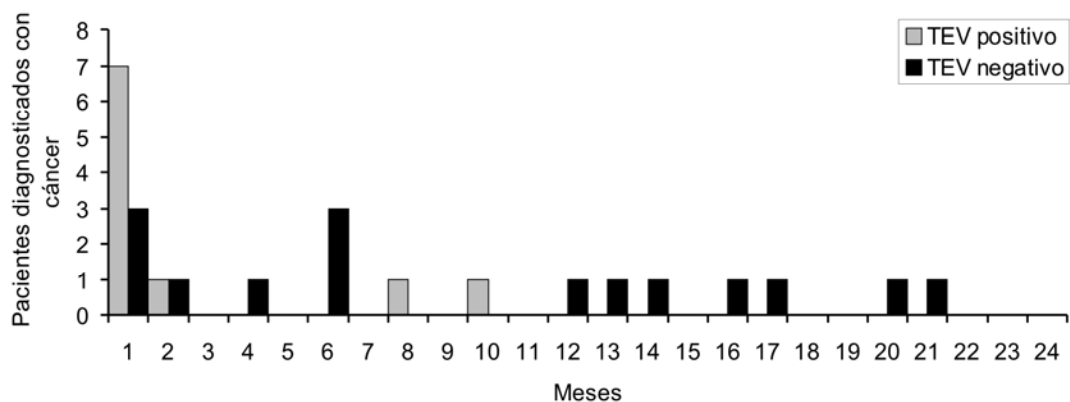


Tabla 10. Sitio o tipo de cáncer según el diagnóstico de tromboembolismo venoso.

	Tromboembolismo venoso	
	Positivo (n = 10)	Negativo (n = 16)
Metastásico/primario desconocido	3 (30)	2 (12,5)
Pulmón	1 (10)	2 (12,5)
Estómago	1 (10)	1 (6,25)
Mama	1 (10)	1 (6,25)
Ovario	1 (10)	1 (6,25)
Endometrio	1 (10)	0
Neoplasia de médula ósea (NE)	1 (10)	0
Linfoma	1 (10)	1 (6,25)
Leucemia aguda	0	2 (12,5)
Leucemia crónica	0	1 (6,25)
Mieloma múltiple	0	1 (6,25)
Próstata	0	1 (6,25)
Colon	0	1 (6,25)
Hígado	0	1 (6,25)
Vía biliar	0	1 (6,25)

NE: No especificada
 Datos presentados como n (%)

La tabla 10 muestra las neoplasias diagnosticadas y su frecuencia en los grupos positivo y negativo para TEV. En ambos grupos el cáncer metastásico fue el más

frecuente. No se halló diferencia estadística en la distribución de las neoplasias entre los grupos ($p = 0,79$). La tabla 11 muestra los tipos histológicos diagnosticadas en los pacientes positivos y negativos para TEV. En ambos grupos la variedad más frecuente fue adenocarcinoma. Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la distribución de la variedad de las neoplasias ($p = 0,75$).

Tabla 11. Variedad de las neoplasias según el diagnóstico de tromboembolismo venoso.

	Tromboembolismo venoso	
	Positivo	Negativo
	(n = 10)	(n = 16)
Adenocarcinoma (%)	50	37,5
Hematológica / Linfoide (%)	20	31,3
Escamocarcinoma (%)	0	6,2
Otros / No especificado (%)	30	25

En el grupo de pacientes positivos para TEV, se analizaron las variables demográficas, clínica y paraclínicas, para establecer cuales de ellas podrían ayudar a identificar aquellos con mayor probabilidad de diagnóstico posterior de neoplasia oculta. En este análisis se incluyeron los marcadores tumorales (antígeno prostático específico, antígeno carcinoembrionario, CA 125, Ca19.9) solicitados al momento del estudio para TEV, por sospecha de malignidad. Solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el caso del CA 125, estudiado en 4 pacientes, con resultado positivo en una sola paciente a quien se le diagnosticó cáncer en las siguientes 48 horas y 3 resultados negativos en pacientes sin posterior diagnóstico de malignidad ($p = 0,046$). El resto de variables no mostraron diferencias significativas entre los pacientes a quienes se les diagnosticó cáncer y los que permanecieron libres del desenlace durante el seguimiento.

8. DISCUSIÓN

El mayor riesgo de TEV en pacientes con diagnóstico de cáncer se encuentra claramente establecido [20], sin embargo, la asociación entre el TEV y la posterior detección de neoplasias malignas es aún motivo de controversia. En el presente estudio se llevó a cabo el seguimiento por aproximadamente 2 años de una cohorte de pacientes libres de neoplasias, estudiados con ultrasonografía de compresión del miembro inferior completo por sospecha de TVP y/o con angiografía pulmonar por tomografía por sospecha de TEP. Se observó una incidencia de cáncer significativamente mayor en los pacientes con estudios de imágenes positivos para TEV (9,4% vs 2.6%; $p = 0,001$). La asociación del TEV y el diagnóstico de cáncer mediante regresión logística mostró un OR de 3,87 (IC - 95%: 1,70-8,77; $p = 0,001$), confirmando la asociación entre el TEV y el diagnóstico posterior de malignidad en los pacientes de nuestro medio. La incidencia de cáncer en los pacientes con TEV confirmado de nuestro estudio fue mayor a la reportada en el estudio de Sorensen y cols [3], uno de los primeros que empleo bases poblacionales para identificar los pacientes con diagnóstico de cáncer, y fue comparable con la referida en la reciente revisión de Agnes Lee [66]. Nuestro estudio no fue afectado por sesgos de los diferentes factores de confusión puesto que el análisis ajustado mediante regresión logística multivariada llamativamente mostró un aumento del OR, sugiriendo que el efecto de las variables consideradas como potenciales confusoras disminuía la probabilidad de diagnosticar cáncer en los pacientes positivos para TEV y por tanto tendían a desviar el resultado hacia la hipótesis nula.

Un hallazgo interesante fue la similitud de las características demográficas de los pacientes con TEV confirmado a quienes se les diagnosticó cáncer con las de los demás pacientes de este grupo, en contraste con la diferencia en edad y en la distribución por géneros observada entre los pacientes con y sin cáncer del grupo

negativo. Esto discrepa de lo reportado en estudios previos, donde el riesgo de diagnosticar una neoplasia maligna en los pacientes positivos para TEV fue mayor en los más jóvenes [3]. Por otra parte, la información sobre este aspecto en los pacientes negativos para TEV no ha sido expuesta en estudios previos.

En nuestro estudio se clasificó el evento como idiopático o secundario en poco más de la cuarta parte de los pacientes con TEV confirmado. No se observó diferencia significativa en la incidencia de cáncer entre éstos. Esto difiere con la mayoría de los estudios previos, donde la incidencia fue significativamente mayor en los pacientes con TEV idiopático [1,6], en algunos casos limitándose solo a éstos pacientes [3]. Nuevamente, las dificultades para tener acceso a la historia clínica completa dificulta la interpretación de hallazgo.

En nuestro estudio, el tiempo de latencia desde la realización de la prueba para TEV hasta el diagnóstico de cáncer fue significativamente menor en el grupo positivo para TEV (mediana de 11,5 días vs 262 días; $p = 0,012$). En concordancia con otros estudios [1,3,6,66], la mayoría de los casos de cáncer en el grupo con TEV confirmado fueron diagnosticados en los 6 meses siguientes a los estudios de imágenes (esencialmente en los primeros 2 meses) y la totalidad de ellos antes de completar un año de seguimiento, apoyando la hipótesis de que en estos pacientes el TEV fue la primera manifestación clínica de una neoplasia. En el grupo negativo, aunque hubo una mayor concentración de casos diagnosticados en los primeros 6 meses, posteriormente se diagnosticaron en forma casi uniforme a lo largo del tiempo.

La mayoría de los estudios previos refieren que la asociación entre el TEV y el posterior diagnóstico de cáncer se limita a (o es más fuerte con) determinados órganos. Una revisión reciente sitúa en primer lugar los cánceres de páncreas y cerebro y los neoplasias mieloproliferativas [5]. Otros estudios, además de los

anteriores, agregan los carcinomas de ovario, pulmón, hígado y estómago. Un estudio en pacientes con cáncer previo tratado (estable), el TEV desenmascaró una segunda neoplasia. En la mayoría de estos casos el segundo cáncer se originó a partir del pulmón, el páncreas, el colon, el riñón o la próstata [30]. En nuestro estudio el diagnóstico más frecuente fue el de metástasis con primario desconocido. En general, los órganos comprometidos no variaron significativamente entre los pacientes con TEV confirmado y los controles negativos. Más aún, no encontramos diferencias en la variedad histológica entre las neoplasias diagnósticas estos grupos.

El abordaje de los pacientes con TEV (especialmente TEV idiopático) en busca de neoplasias ocultas ha sido debatido durante décadas. Algunos estudios han demostrado que la estrategia de búsqueda extensiva logra identificar una mayor proporción de pacientes con cáncer oculto (hasta 23% de los casos no detectados con la historia clínica, el examen físico y los paraclínicos de rutina) [66]. El estudio SOMIT (Screening for Occult Malignant disease in Idiopathic venous Thromboembolism) evaluó el rendimiento de la búsqueda extensiva en comparación con el abordaje de rutina y el impacto sobre la mortalidad. La búsqueda extensiva logró detectar un mayor número de neoplasias tempranamente, pero no logró disminuir significativamente la mortalidad [67]. Dado que nuestro estudio partió de una cohorte retrospectiva, no hubo una estrategia uniforme para la búsqueda de neoplasias ocultas. En la mayoría de los pacientes solo se realizaron las evaluaciones de rutina. Dentro del grupo con TEV confirmado no hubo variables clínicas que ayudaran a identificar a los pacientes con neoplasias ocultas, teniendo en cuenta la limitación en el presente estudio ofrecida por el tamaño de la muestra para pacientes en quienes se revisaron estas variables, incluyendo historia de tabaquismo. La química sanguínea tampoco fue de utilidad en la identificación de los pacientes con mayor probabilidad de ser posteriormente diagnosticados con cáncer. En nuestro estudio, el único de los

marcadores tumorales que mostró diferencia significativa entre los pacientes con y sin neoplasia oculta fue el antígeno CA 125. Sin embargo, el escaso uso de estas ayudas diagnósticas impide la adecuada evaluación de otros marcadores.

En nuestro estudio el diagnóstico más frecuente en ambos grupos, TEV positivo y negativo, fue el cáncer metastásico con primario desconocido. Se requieren estudios prospectivos en nuestra población, con una estrategia preestablecida para la identificación de neoplasias, en el que se evalué la asociación entre TEV y posterior detección de cáncer.

CONCLUSIONES

- En nuestra población, los pacientes con TEV confirmado por estudios imaginológicos no invasivos tienen una probabilidad significativamente mayor de ser posteriormente diagnosticados con cáncer.
- La incidencia de cáncer en los pacientes en quienes se pudo clasificar el evento tromboembólico como idiopático o secundario fue similar.
- El tiempo transcurrido desde la realización del estudio para TEV hasta el diagnóstico de la enfermedad neoplásica es significativamente menor en el grupo positivo para TEV (primeros 2 meses).
- En nuestros pacientes con TEV, los órganos en los que se originó el cáncer no fueron significativamente diferentes con respecto a los pacientes negativos para TEV. Tampoco hubo diferencias significativas en la variedad histológica de las neoplasias.
- Nuestro estudio no identificó otros factores que determinen una mayor probabilidad de diagnosticar una neoplasia oculta en pacientes con TEV confirmado. El único marcador tumoral que demostró utilidad para identificar pacientes con cáncer fue el CA 125.
- Se requieren estudios prospectivos, con un abordaje estandarizado para diagnóstico de cáncer, que permitan evaluar el impacto del conocimiento obtenido a partir de este estudio sobre el pronóstico pacientes con neoplasias ocultas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(16): 1128-33.
- [2] Griffin MR, Stanson AW, Brown ML, Hauser MF, O'Fallon WM, Anderson HM et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987; 147(11): 1907-11.
- [3] Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338(17): 1169-73.
- [4] Ranft J, Heidrich H. Frequency of malignant diseases in deep venous thrombosis of the lower extremities. *Int Angiol* 1991; 10(2): 66-8.
- [5] Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(4 Suppl): S3-S7.
- [6] White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, Wun T. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165(15): 1782-7.
- [7] Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(5-6): 449-54.
- [8] Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(5-6): 455-7.
- [9] Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 92-103.
- [10] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 484-90.
- [11] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Kayali F, Skaf E, Olson RE. Pulmonary embolism as a cause of death in patients who died with cancer. *Am J Med* 2006; 119(2): 163-5.

- [12] Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001; 106(1-2): 25-32.
- [13] Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308(6933): 891-4.
- [14] Sack GH, Jr., Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56(1): 1-37.
- [15] Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110(6): 1723-9.
- [16] Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003; 112(6): 853-62.
- [17] Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4194-9.
- [18] Levine M. Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27 Suppl 1: 38-43.
- [19] Siegelman ES, Needleman L. Venous thrombosis and cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(12): 885-7.
- [20] Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J* 2006; 82(972): 642-8.
- [21] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 809-15.
- [22] Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119(1): 60-8.
- [23] Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3065-7.

- [24] Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1846-50.
- [25] Brose KM, Lee AY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol* 2008; 15(Supplement 1): S58-S67.
- [26] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6): 761-8.
- [27] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100(10): 3484-8.
- [28] Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. 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(5): 285-91.
- [29] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6): 715-22.
- [30] Sorensen HT, Pedersen L, Mellemkjaer L, Johnsen SP, Skriver MV, Olsen JH, Baron JA. The risk of a second cancer after hospitalisation for venous thromboembolism. *Br J Cancer* 2005; 93(7): 838-41.
- [31] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4): 458-64.
- [32] WRIGHT IS. The pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation* 1952; 5(2): 161-88.
- [33] Naschitz JE, Yeshurun D, Abrahamson J. Incidence and diagnostic significance of paraneoplastic thromboembolism disorders. A survey from a community hospital. *Int Angiol* 1989; 8(1): 28-31.
- [34] Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1846-50.

- [35] Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med* 1996; 239(2): 153-6.
- [36] Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, Martorell A. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67(2): 541-5.
- [37] Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94(4 pt 1): 439-44.
- [38] Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126(10): 775-81.
- [39] Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(6 Suppl B): 114B-27B.
- [40] Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345(8961): 1326-30.
- [41] Kahn SR, Joseph L, Abenhaim L, Leclerc JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost* 1999; 81(3): 353-7.
- [42] Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1043-66.
- [43] Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129(12): 1044-9.
- [44] Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316(7124): 17-20.
- [45] Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128(1): 1-7.

- [46] Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320(6): 342-5.
- [47] Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89(2): 228-34.
- [48] Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91(1): 187-95.
- [49] Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, Egger MJ, Ahmed KM. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140(12): 985-91.
- [50] Subramaniam RM, Heath R, Chou T, Cox K, Davis G, Swarbrick M. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology* 2005; 237(1): 348-52.
- [51] Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89(2): 221-7.
- [52] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350(9094): 1795-8.
- [53] Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21(16): 1301-36.
- [54] Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(8): 589-602.
- [55] Washington L, Goodman LR, Gonyo MB. CT for thromboembolic disease. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(4): 751-71.

- [56] Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109(18): 2160-7.
- [57] Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004; 116(2): 84-90.
- [58] Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172(6): 1627-31.
- [59] Howling SJ, Shaw PJ, Miller RF. Acute pulmonary embolism in patients with HIV disease. *Sex Transm Infect* 1999; 75(1): 25-9.
- [60] Kim KI, Muller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210(3): 693-7.
- [61] Eng J, Krishnan JA, Segal JB, Bolger DT, Tamariz LJ, Streiff MB et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1819-27.
- [62] Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(3): 227-32.
- [63] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2317-27.
- [64] van BA, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295(2): 172-9.
- [65] REGISTRO POBLACIONAL DE CANCER DEL AREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA. UNAB - INC. Directora: Claudia Janeth Uribe Pérez, MD 2010.
- [66] Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 438-43.

- [67] Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 884-9.

ANEXOS

ANEXO A. Formato de recolección de datos.

Identificación:

1. Historia clínica: _____
2. Nombres y Apellidos: _____
3. Edad: _____ años.
4. Género: Femenino (0) Masculino (1)
5. Dirección del paciente: _____
6. Dirección en Bucaramanga*: _____
7. Teléfono 1 del paciente: _____
8. Teléfono 2 del paciente: _____
9. Teléfono del acudiente*: _____

Ecografía Doppler para trombosis venosa profunda:

10. Realizado: No (0) Si (1)
11. Motivo de solicitud: Sospecha TVP Otro Sin dato (.)
12. Fecha del examen (día/mes/año): ____/____/____
13. Resultado: Negativo (0) Positivo (1) Dudoso (2)

TAC para tromboembolismo pulmonar:

14. Realizado: No (0) Si (1)
15. Fecha del examen (día/mes/año): ____/____/____
16. Resultado: Negativo (0) Positivo (1) Dudoso (2)

Criterios de Wells para TVP:

17. Parálisis, paresia o inmovilización reciente del miembro inferior: No (0) Si (1) Sin dato (.)
18. Inmovilización ≥ 3 días ó cirugía mayor en las 4 semanas previas: No (0) Si (1) Sin dato (.)
19. Dolor a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo: No (0) Si (1) Sin dato (.)
20. Edema de toda la pierna: No (0) Si (1) Sin dato (.)
21. Diferencia de diámetro de la pantorrilla
 ≥ 3 cm comparado con la otra pierna: No (0) Si (1) Sin dato (.)
22. Edema con fôvea (mayor en la pierna sintomática): No (0) Si (1) Sin dato (.)
23. Circulación venosa colateral superficial (no varicosas): No (0) Si (1) Sin dato (.)
24. Otro diagnóstico más probable que TVP: No (0) Si (1) Sin dato (.)

Crterios de Wells para TEP:

25. TEP como primera posibilidad diagnstica: No (0) Si (1) Sin dato (.)
26. Frecuencia cardiaca mayor a 100/minuto: No (0) Si (1) Sin dato (.)
27. Hemoptisis: No (0) Si (1) Sin dato (.)

Otros factores de riesgo para TVP/TEP:

28. Deficiencia antitrombina III, proteina C ó S: No (0) Si (1) Sin dato (.)
29. Anticoagulante lúpico: No (0) Si (1) Sin dato (.)
30. Embarazo en el momento de TEV: No (0) Si (1) Sin dato / no aplica (.)
31. Puerperio (2 semanas): No (0) Si (1) Sin dato / no aplica (.)
32. Anticonceptivos orales: No (0) Si (1) Sin dato / no aplica (.)
33. Vena varice: No (0) Si (1) Sin dato (.)

Antecedentes:

34. Ataque cerebrovascular: No (0) Si (1) Sin dato (.)
35. Diabetes Mellitus: No (0) Si (1) Sin dato (.)
36. Trombosis venosa profunda: No (0) Si (1) Sin dato (.)
36.1. Número de episodios previos: _____ Sin dato (.)
36.2. Fecha del último episodio (da/mes/año): ____/____/____ Sin dato (.)
37. Tromboembolismo pulmonar: No (0) Si (1) Sin dato (.)
37.1. Número de episodios previos: _____ Sin dato (.)
37.2. Fecha del último episodio (da/mes/año): ____/____/____ Sin dato (.)
38. Insuficiencia renal crónica: No (0) Si (1) Sin dato (.)
39. Lupus eritematoso sistémico: No (0) Si (1) Sin dato (.)
40. Artritis reumatoide: No (0) Si (1) Sin dato (.)

Toxicológicos:

41. Consumo de tabaco: No (0) Si (1) Sin dato (.)
41.1. Tiempo de exposicin: _____ años Sin dato / no aplica (.)
41.2. Cigarrillos por da: _____ Sin dato / no aplica (.)

Antecedentes familiares:

42. Madre con antecedente de cáncer: No (0) Si (1) Sin dato (.)
43. Padre con antecedente de cáncer: No (0) Si (1) Sin dato (.)
44. Hermanos con antecedente de cáncer: No (0) Si (1) Sin dato (.)
45. Hijos con antecedente de cáncer: No (0) Si (1) Sin dato (.)
46. Padres, hermanos y/o hijos con antecedente de TVP y/o TEP: No (0) Si (1) Sin dato (.)

47. Laboratorio:

- 47.1. Hemoglobina: _____ g/dl Sin dato (.)
47.2. Hematocrito: _____ % Sin dato (.)
47.3. Leucocitos: _____ /mm³ Sin dato (.)
47.4. Segmentados _____ % Sin dato (.)
47.5. Linfocitos _____ % Sin dato (.)
47.6. Plaquetas: _____ /mm³ Sin dato (.)
47.7. TP: _____ segundos Sin dato (.)
47.8. INR: _____ Sin dato (.)
47.9. TTP: _____ segundos Sin dato (.)
47.9.1. Control diario de laboratorio: _____ segundos Sin dato (.)
47.10. ASAT: _____ U/l Sin dato (.)
47.11. ALAT: _____ U/l Sin dato (.)
47.12. Creatinina: _____ mg/dl Sin dato (.)
47.13. BUN: _____ mg/dl Sin dato (.)
47.14. Calcio total: _____ mg/dl Sin dato (.)
47.15. Calcio iónico: _____ mmol/l Sin dato (.)
47.16. LDH: _____ U/l Sin dato (.)

Marcadores específicos:

48. Antígeno prostático específico: Normal (0) Elevado (1) Sin dato / No aplica (.)
49. Antígeno carcinoembrionario: Normal (0) Elevado (1) Sin dato (.)
50. CA 125: Normal (0) Elevado (1) Sin dato / no aplica (.)
51. Alfa-fetoproteína: Normal (0) Elevado (1) Sin dato (.)
52. β-HCG: Normal (0) Elevado (1) Sin dato / No aplica (.)
53. Ca 19.9: Normal (0) Elevado (1) Sin dato (.)

Seguimiento:

54. Fecha de última información (día/mes/año): ____/____/____

55. Diagnóstico de cáncer: __ No (0) __ Si (1)

Estudio histopatológico:

56. Realizado: __ No (0) __ Si (1) __ Sin dato (.)

57. Fecha del examen de patología (día/mes/año): ____/____/____

58. Órgano comprometido: _____ __ Primario desconocido (99)

59. Reporte histopatológico N°: _____ __ Sin dato (.)

60. Diagnóstico histopatológico: _____

61. Nombre patólogo: _____