

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

RELACIÓN DEL DÍMERO D MARCADAMENTE
ELEVADO CON LA NEOPLASIA OCULTA EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Alumno: Mira Bleda, Enrique

Tutor: Maciá Soler, María Loreto

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2023-2024

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 29/05/2024

Nombre del tutor/a	María Loreto Macia Sóler
Nombre del alumno/a	Enrique Mira Bleda
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	RELACIÓN DEL DÍMERO D MARCADAMENTE ELEVADO CON LA NEOPLASIA OCULTA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240511031709
Código de autorización COIR	TFM.MPA.MLMS.EMB.240511
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **RELACIÓN DEL DÍMERO D MARCADAMENTE ELEVADO CON LA NEOPLASIA OCULTA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: “TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)”, habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



RESUMEN

Introducción. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología muy frecuente y con una gran morbimortalidad. En los casos idiopáticos, se estima una incidencia de neoplasia oculta en torno al 4%. En la actualidad sigue siendo motivo de controversia cómo y cuándo realizar el despistaje de cáncer. Niveles extremadamente altos de dímero D, marcador elevado en ambas patologías, podrían predecir una mayor probabilidad de neoplasia oculta y ayudar en la selección de los pacientes en los que puede resultar más rentable realizar un estudio exhaustivo.

Objetivos. Determinar si existe diferencia en la incidencia de neoplasia oculta en pacientes con ETE no provocada con valores de dímero D superiores a 5000 ng/mL en comparación con niveles inferiores. Describir las características sociodemográficas de la población con ETE idiopático y dímero D superior a 5000 ng/mL, y de pacientes con neoplasia oculta. Analizar la relación de las distintas comorbilidades con la neoplasia oculta.

Material y métodos. Estudio multicéntrico, observacional, descriptivo y de corte transversal con 369 sujetos diagnosticados de ETE idiopática durante el año 2021 y con seguimiento hasta 2023, sin neoplasia conocida inicialmente, estableciendo dos cohortes de pacientes que se analizarán de forma retrospectiva: una cohorte con niveles de dímero D al diagnóstico <5000 ng/mL y otra con valores >5000 ng/mL. Para el análisis estadístico se utilizará el programa IBM SPSS.

Conclusiones. Niveles marcadamente elevados de dímero D al diagnóstico (>5000 ng/mL) en pacientes con ETE idiopática podrían utilizarse como un indicador para la presencia de neoplasia oculta. En cualquier caso, se necesitarían estudios prospectivos mayores para obtener recomendaciones más sólidas.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda; Tromboembolismo pulmonar; Dímero D; Neoplasia oculta.

ABSTRACT

Introduction. Venous thromboembolism (VTE) is a very frequent pathology with a high morbimortality. In idiopathic cases, the incidence of occult malignancy is estimated to be around 4%. At present, how and when to screen for cancer remains a matter of controversy. Extremely high levels of D-dimer, an elevated marker in both pathologies, could predict a higher probability of occult cancer and help in the selection of patients in whom it may be more cost-effective to perform an exhaustive study.

Objectives. To determine whether there is a difference in the incidence of occult malignancy in patients with unprovoked VTE with D-dimer values above 5000 ng/mL compared to lower levels. To describe the sociodemographic characteristics of the population with idiopathic VTE and D-dimer higher than 5000 ng/mL, and of patients with occult malignancy. To analyze the relationship of the different comorbidities with occult malignancy.

Material and methods. Multicenter, observational, descriptive, cross-sectional, descriptive study with 369 subjects diagnosed with idiopathic VTE during the year 2021 and with follow-up until 2023, without initially known cancer, establishing two cohorts of patients to be analyzed retrospectively: one cohort with D-dimer levels at diagnosis <5000 ng/mL and another with values >5000 ng/mL. The IBM SPSS program will be used for statistical analysis.

Conclusions. Extremely elevated D-dimer levels at diagnosis (>5000 ng/mL) in patients with idiopathic VTE could be used as an indicator for the presence of occult malignancy. In any case, larger prospective studies would be needed for stronger recommendations.

Keywords: Thrombosis; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; D-dimer; Occult malignancy; Occult cancer.

ÍNDICE

1. Pregunta de investigación y pregunta de investigación en formato PICO	4
2. Antecedentes y estado actual del tema.....	4
3. Justificación del estudio.....	10
4. Hipótesis.....	10
5. Objetivos de la investigación	11
6.1. Diseño de estudio	11
6.2. Población diana y población a estudio.....	12
6.3. Criterios de inclusión y exclusión	12
6.4. Cálculo del tamaño de la muestra.....	12
6.5. Método de muestreo	13
6.6. Método de recogida de datos.....	14
6.7. Variables	14
6.8. Estrategia de análisis estadístico.....	15
7. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	16
8. Estrategia de búsqueda bibliográfica	16
9. Limitaciones y posibles sesgos	17
10. Aspectos éticos de la investigación.....	18
11. Calendario y cronograma previsto para el estudio	18
12. Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad	19
13. Instalaciones e instrumentación	19
14. Presupuesto	20
15. Bibliografía	21

Se presenta un trabajo fin de Master (TFM) del programa Master U. de Investigación que consiste en la construcción de un diseño de investigación viable a futuro y de interés científico. El TFM cumple con los requisitos y apartados establecidos por la Universidad Miguel Hernández, de acuerdo con la guía de la asignatura.

1. Pregunta de investigación

Con este estudio de investigación se quiere tratar de conocer si valores especialmente elevados de dímero D en pacientes diagnosticados de ETEV idiopática pueden estar asociados a una neoplasia oculta, no conocida previamente. En la actualidad sigue existiendo controversia acerca de cuándo debe realizarse el cribado de enfermedad tumoral en pacientes con trombosis no provocada, es decir, sin factores de riesgo asociados evidentes, por lo que deben buscarse criterios que ayuden a seleccionar los casos en los que puede resultar más rentable, y un nivel extremadamente elevado del dímero D podría suponer un marcador interesante.

Pregunta de investigación en formato PICO

En adultos diagnosticados de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (ETEV) idiopática, ¿valores de dímero D marcadamente elevados (>5000 ng/mL) se relacionan con una mayor prevalencia de neoplasia oculta comparado con niveles de dímero D más bajos?

2. Antecedentes y estado actual del tema

La ETEV constituye una patología muy frecuente, con una incidencia anual de 1-2 episodios por cada 1000 personas, entre 300000 y 600000 eventos al año en Estados Unidos, y una morbilidad elevada (1,2). Supone la tercera causa de muerte de origen cardiovascular en España, por detrás del infarto agudo de miocardio y el ictus cerebral. Tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP) se incluyen

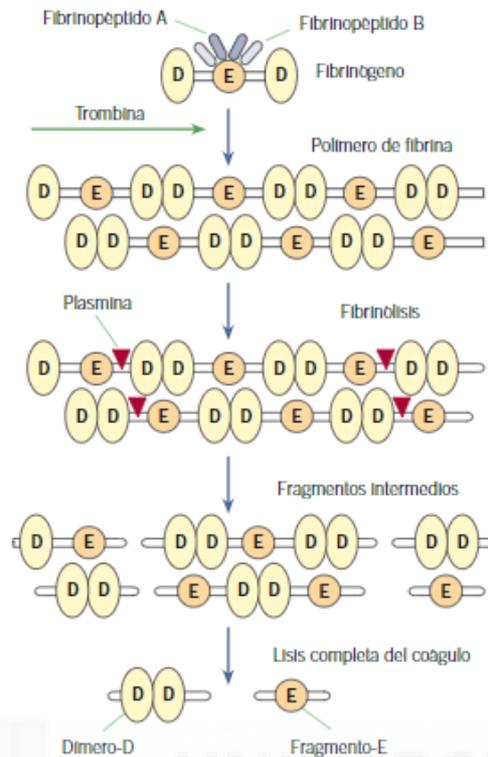
dentro del espectro clínico de la ETEV y, como resulta obvio, el TEP se asocia con una gravedad y mortalidad mayores (3).

Para el diagnóstico de estas entidades nos apoyamos en un cuadro clínico compatible inicialmente, con hallazgos de laboratorio y pruebas de imagen que nos permiten confirmar o descartar la patología de manera bastante razonable. En la TVP, los síntomas y signos característicos son el dolor, edema, tumefacción, eritema y aumento local de la temperatura del miembro afectado, y en el caso del TEP suelen aparecer disnea brusca, dolor torácico, síncope, tos y hemoptisis, entre otros (4). La ecografía doppler venosa es la prueba de imagen de elección en el primer caso y el TC de arterias pulmonares con contraste el gold standard en el segundo.

En cuanto a los parámetros analíticos o de laboratorio, en la ETEV varios productos de la coagulación y reactantes de fase aguda en relación con la inflamación pueden verse alterados, pero entre todos destaca el dímero D.

El dímero D es un producto final de la degradación de la fibrina, principal proteína implicada en la formación de coágulos que se producen en la hemostasia fisiológica (5). Un trombo es un coágulo de fibrina pero producido de forma patológica, favorecido por la tríada de Virchow (estasis venoso, lesiones endoteliales de las paredes de los vasos e hipercoagulabilidad); resulta lógico deducir que si aumenta la producción y degradación de la fibrina y su precursor, el fibrinógeno, en el seno de una trombosis, también se incrementa uno de los productos de su destrucción final como es el dímero D.

Ilustración 1. Origen molecular del dímero D.



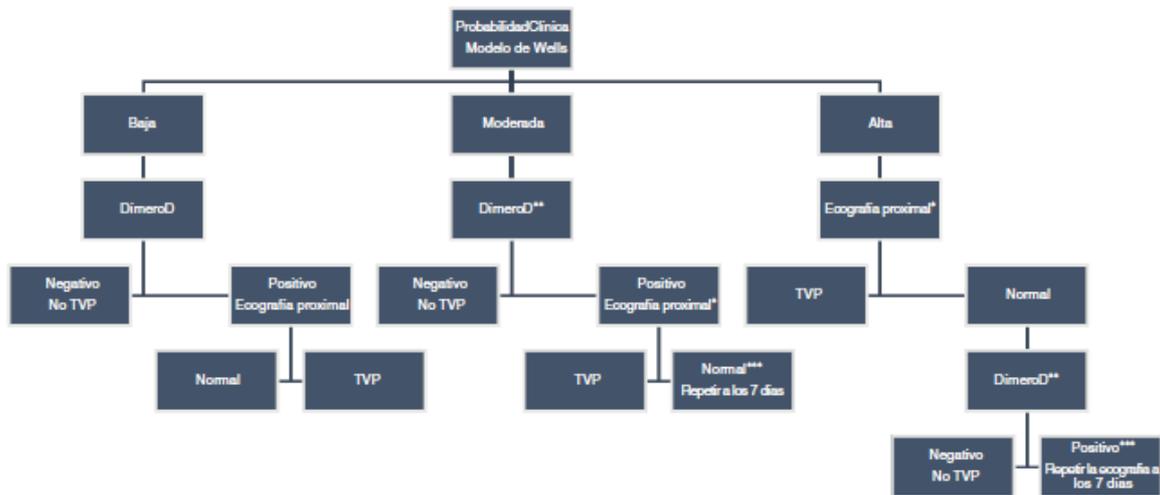
Fuente: El dímero-D en pacientes con sospecha de tromboembolia venosa (6).

Por ello, el dímero D ocupa un papel fundamental en el diagnóstico de la ETEV. Tanto es así, que se utiliza en los algoritmos diagnósticos recomendados por las principales guías de práctica clínica (3,7). Especialmente, el dímero D se utiliza para descartar la enfermedad por su alta sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN); una probabilidad clínica baja de TVP (calculada por la escala de Wells) asociada a un dímero D normal (estableciendo un valor de corte habitualmente de 500 ng/mL) permite descartar la trombosis con un VPN del 95-100% (8,9).

Por el contrario, el dímero D es un parámetro con escasa especificidad para ETEV, pudiendo elevarse en otros procesos inflamatorio-infecciosos o que impliquen una activación de la cascada de la coagulación, como son distintas neoplasias, enfermedades trombóticas arteriales (infarto agudo de miocardio, ictus), infecciones (SARS-CoV-2), sepsis o SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y la coagulación intravascular diseminada (3). Incluso se incrementa en procesos fisiológicos como el embarazo. Su positividad, por tanto, por sí sola no permite establecer el diagnóstico de patología trombótica

venosa, necesitando la confirmación con las pruebas de imagen antes mencionadas.

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de TVP.



Fuente: Diagnóstico de la trombosis venosa profunda (3).

Con respecto a la relación entre dímero D, cáncer y ETEV, que es el principal tema que nos ocupa en este trabajo de investigación, se establecen unas interacciones complejas y a menudo difíciles de interpretar.

Al igual que ocurre en la trombosis, durante el desarrollo de un proceso neoplásico se forma y se degrada fibrina de forma constante, lo que también incrementa los niveles plasmáticos de dímero D (10). A su vez, el cáncer en general y algunos tipos en particular, como el adenocarcinoma de páncreas, induce un estado de hipercoagulabilidad que aumenta de 4 a 7 veces el riesgo de sufrir un episodio de ETEV, por lo que constituye un factor de riesgo bien conocido incluido en escalas de probabilidad clínica como el índice de Wells (11).

De esta forma, podemos encontrarnos ante distintos escenarios: procesos malignos conocidos donde se eleve el dímero D sin ETEV asociada, trombosis en el seno de un cáncer activo que suponen un reto diagnóstico, ya que el dímero D puede encontrarse aumentado de base por la enfermedad maligna y no podemos utilizarlo para el diagnóstico, y ETEV idiopática, sin factores precipitantes evidentes asociados pero que podría suponer la primera

manifestación de una neoplasia oculta y desconocida hasta el momento. Este último escenario es el que más nos interesa y en el que vamos a centrarnos en adelante.

En la ETEV, clásicamente se ha distinguido entre episodios provocados, asociados a factores de riesgo transitorios o trombofilia, y eventos idiopáticos o no provocados, sin precipitantes conocidos. Algunos de estos factores de riesgo contrastados son las cirugías mayores, traumatismos, inmovilización prolongada o encamamiento, viajes de larga duración, terapias hormonales y cáncer.

Se estima que el 41% de los primeros episodios de ETEV son idiopáticos; de estos, en una revisión sistemática publicada hace algunos años (2008) se concluyó que en el 6,1% de los casos existía una neoplasia oculta en el momento del diagnóstico y aproximadamente hasta en el 10% se descubría durante el primer año de seguimiento (12). Sin embargo, dos ensayos clínicos controlados y aleatorios más recientes (2015 y 2016) mostraron una incidencia global del 4%, bastante menor a la considerada previamente (13,14).

De cualquier forma, en la actualidad sigue siendo motivo de gran controversia cuándo realizar una búsqueda activa de un cáncer desconocido ante estos eventos, y también qué pruebas complementarias llevar a cabo con este propósito. Tan importante parece la detección precoz de procesos malignos, lo que puede suponer un importante impacto positivo en el pronóstico, como evitar la iatrogenia de procedimientos costosos y, a menudo, invasivos, cuando no son necesarios. Por ello, la selección adecuada de los pacientes resulta primordial. El problema es que las guías clínicas no aportan unas recomendaciones concretas y la literatura publicada tampoco ofrece demasiada luz al respecto.

Una revisión sistemática reciente (15) trató de dilucidar cuáles eran las pruebas complementarias más convenientes, aunque sin éxito. Incluyó 4 estudios con un total de 1644 pacientes; dos de los trabajos evaluaron la efectividad de realizar pruebas extensas de forma rutinaria como la tomografía

computarizada (TC) en contraposición a procedimientos más básicos a decisión del médico, y los otros dos estudios compararon el empleo de las pruebas estándar junto al PET-TC, frente a las pruebas estándar únicamente. La realidad es que no se encontraron diferencias significativas y, por tanto, los investigadores que llevaron a cabo la revisión afirman que no existen pruebas suficientes para sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia de las pruebas de detección de neoplasia oculta en pacientes con un primer episodio de ETEV no provocado, en cuanto a la reducción de la movilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer o la trombosis se refiere.

Con respecto al otro punto de interés, los casos en los que podría estar más indicado o ser más rentable iniciar el estudio de un cáncer desconocido, se han propuesto factores de riesgo como la edad más avanzada (>70 años), principalmente, y otros condicionantes relacionados de forma habitual con las enfermedades malignas, sin conclusiones claras (16).

En el caso del dímero D, sabemos que 500 ng/mL ajustado a la edad es el punto de corte más ampliamente aceptado a partir del cual se considera un resultado positivo, pero resulta más difícil establecer un valor medio de forma general en la ETEV aislada, ya que como se ha comentado es un parámetro inespecífico que se modifica por múltiples factores, y varía mucho según la fuente consultada. Sin embargo, basándonos en estudios previos podríamos considerar una media de 2000-4000 ng/mL (17).

En este sentido, algunos trabajos han postulado la relevancia que pueden tener valores marcadamente elevados de dímero D como predictores de neoplasia oculta en episodios de ETEV idiopática, asumiendo la premisa de que el cáncer unido a la trombosis puede elevar en mayor medida los niveles de dímero D que la ETEV por sí sola. Parece evidente pensar que el valor del dímero D puede ser un factor muy a tener en cuenta a la hora de determinar los pacientes con trombosis no provocada subsidiarios de una búsqueda más exhaustiva de neoplasia oculta. Quizás, lo más complicado es establecer un punto de corte adecuado para considerar estos niveles como particularmente

elevados. Teniendo en cuenta publicaciones anteriores, estos valores podrían estar en torno a 5000 ng/mL (8,18,19).

3. Justificación del estudio

En la actualidad, en el ámbito de la enfermedad tromboembólica, sigue siendo un motivo importante de discusión y controversia el estudio de la neoplasia oculta en pacientes con trombosis no provocadas, tanto cómo realizarlo, es decir, que pruebas complementarias son las más adecuadas, como en qué enfermos llevarlo a cabo, si debe hacerse de una forma rutinaria o solo a determinados pacientes con un mayor riesgo. Debemos encontrar un equilibrio entre la detección temprana del mayor número de procesos malignos posibles, sin caer en una excesiva iatrogenia y procedimientos innecesarios.

Las guías de práctica clínica de ETEV no aportan soluciones, tan solo algunos estudios pequeños y revisiones han tratado de responder a estas cuestiones, sin demasiado éxito. Resulta de gran interés encontrar factores que apoyen la sospecha de un cáncer no diagnosticado, probablemente asintomático y en estadios precoces, para así seleccionar a los enfermos subsidiarios de una búsqueda activa más enérgica con las pruebas más indicadas en cada caso.

4. Hipótesis

- Hipótesis nula: En adultos diagnosticados de ETEV idiopática, valores de dímero D marcadamente elevados (>5000 ng/mL) no predicen una mayor prevalencia de neoplasia oculta comparado con niveles de dímero D más bajos.
- Hipótesis alternativa: En adultos diagnosticados de ETEV idiopática, valores de dímero D marcadamente elevados (>5000 ng/mL) se relacionan con una mayor prevalencia de neoplasia oculta comparado con niveles de dímero D más bajos.

5. Objetivos de la investigación

Objetivo primario: determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de neoplasia oculta en pacientes con ETEV no provocada con valores de dímero D superiores a 5000 ng/mL en comparación con enfermos que presentan niveles inferiores al diagnóstico.

Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas de la población con diagnóstico de ETEV idiopático y dímero D superior a 5000 ng/mL.
- Describir las características sociodemográficas de la población con diagnóstico de neoplasia oculta.
- Describir la presencia de comorbilidades y analizar su relación con la neoplasia oculta.

6. Materiales y métodos

6.1. Diseño de estudio

Se propone un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo y de corte transversal en el que se incluirán sujetos diagnosticados de ETEV idiopática durante el año 2021, pero no de neoplasia conocida inicialmente, con la diferenciación de dos cohortes de pacientes que se analizarán de forma retrospectiva: una cohorte con niveles de dímero D al diagnóstico <5000 ng/mL y otra cohorte con valores >5000 ng/mL (considerado como el factor de exposición). Posteriormente, se comprobará en qué porcentaje de pacientes de cada cohorte finalmente se acaba detectando una neoplasia oculta con diferentes pruebas diagnósticas indicadas en cada caso a lo largo de los siguientes dos años de seguimiento tras el episodio trombótico (hasta el año 2023), y se analizará si existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

6.2. Población diana y población a estudio

Pacientes adultos diagnosticados de ETEV, tanto TVP como TEP, idiopática o no provocada, es decir, sin un factor de riesgo evidente e identificable relacionado con el evento trombótico, durante el año 2021 en las Áreas de Salud I, II, VI, VII y VIII de la Región de Murcia.

6.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Edad >14 años, sin límite de edad superior.
- Diagnóstico de TVP idiopática.
- Diagnóstico de TEP idiopático.

Criterios de exclusión:

- Edad <14 años.
- Diagnóstico de ETEV provocada.
- Diagnóstico de trombosis venosa superficial.
- Cáncer activo conocido previo al diagnóstico de ETEV.
- Comorbilidades o situaciones que alteren los valores del dímero D: gestación, enfermedades autoinmunes, infecciones, enfermedades trombóticas arteriales, etc.

6.4. Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño muestral se calculó mediante el programa estadístico EPIDAT 4.2. Para ello, se necesitó conocer la estimación del parámetro a estudio, es decir, la previsión del valor de la proporción, la precisión de la estimación y el nivel de confianza, generalmente preestablecido por convenio en el 95%.

Como población se incluyeron a 1511251 habitantes de la Región de Murcia, pertenecientes a distintas Áreas de Salud de la Región de Murcia: I (Murcia Oeste), II (Cartagena), VI (Vega Media del Segura), VI (Murcia Este) y VIII (Mar Menor). Se han incluido dichas Áreas porque cuentan con una

consulta o Unidad de Trombosis específica y, por tanto, aglutinan un mayor número de pacientes con dicha patología.

La variable problema fue el diagnóstico de neoplasia oculta en pacientes diagnosticados de ETEV idiopática. La estimación en un 4% se obtuvo de publicaciones previas (13,14), la amplitud del intervalo de confianza se estableció en 2% y el nivel de confianza del 95%. De esta forma, y tras introducir los datos en el programa EPIDAT, nuestra muestra final necesaria sería de 369 pacientes.

6.5. Método de muestreo

En este estudio no es necesario llevar a cabo un muestreo de la población como tal; se revisará a los pacientes de las consultas de trombosis de las distintas Áreas de Salud referidas con diagnóstico de ETEV idiopática durante el año 2021 y que cumplan el resto de criterios de inclusión antes mencionados, incluyendo una muestra final necesaria calculada anteriormente, 369 enfermos.

Dicha información se obtendrá a través de los números de historia clínica proporcionados por los servicios de Documentación y Codificación de los diferentes hospitales, utilizando como términos de búsqueda en el diagnóstico principal trombosis venosa profunda y TVP y/o tromboembolismo pulmonar y TEP idiopático, no provocado o sin factores de riesgo conocidos.

La única consideración a tener en cuenta es que se tratará de seleccionar a un número similar de pacientes en cada cohorte, aproximadamente la mitad de pacientes con niveles de dímero D al diagnóstico <5000 ng/mL y la otra mitad con valores >5000 ng/mL, entre 180 y 190 sujetos en cada grupo, finalizando la selección cuando se alcance la cifra necesaria y representativa.

6.6. Método de recogida de datos

La historia clínica electrónica elaborada en consulta y/o durante la hospitalización por los médicos especialistas al diagnóstico y durante el seguimiento será, sin duda, el documento más importante que recoja toda la información relevante de los enfermos, dividida en cuatro grupos principales de variables: demográficas, clínicas, pruebas complementarias y analíticas.

También en función del sexo y los antecedentes personales de los pacientes, se prestará mayor atención a la realización de una serie de procedimientos y posibles diagnósticos. Por ejemplo, en mujeres en edad media se comprobará la realización de mamografía y/o ecografía de mama para el despistaje de un posible carcinoma ductal infiltrante de mama, con mayor justificación si existen antecedentes familiares de dicha patología, o en varones con síntomas prostáticos se consultarán los valores de PSA para descartar un adenocarcinoma de próstata.

Con respecto al cuadro clínico al diagnóstico y durante el seguimiento, se incidirá en síntomas y signos de síndrome constitucional como la pérdida de peso, fiebre y/o sudoración nocturna, clínica digestiva o respiratoria y demás, que puedan orientar a la presencia de una posible neoplasia oculta.

A los informes clínicos de los facultativos se podrá acceder de manera retrospectiva a través de los programas informáticos Selene y Agoraplus, utilizados en los hospitales y centros de salud del Servicio Murciano de Salud. A su vez, todos estos datos convertidos en algunos casos en variables, se recogerán finalmente en una base de datos del programa Excel, donde quedará resumida y encriptada toda la información que se utilizará para el análisis estadístico.

6.7. Variables

Para nuestro trabajo, se han seleccionado multitud de variables consideradas de interés que se exponen a continuación:

- Demográficas: Edad, sexo.

- Clínicas: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperplasia benigna de próstata (HBP), episodios previos de ETEV, antecedentes familiares de ETEV, TVP proximal, TVP distal, TEP, cáncer previo en remisión, antecedentes familiares de neoplasia y tipo, antecedentes de hemorragia digestiva, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, alteración hábito intestinal, anemia, diagnóstico de cáncer de novo.
- Pruebas complementarias: Gastroscopia, colonoscopia, ecografía abdominal, TC toraco-abdomino-pélvico (TC-TAP), mamografía, ecografía de mama.
- Analíticas: creatinina, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoglobina, ferritina, fibrinógeno, INR, dímero D, alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario (CEA), Ca 15.3, Ca 19.9, Ca 125, enolasa, CYFRA 21-1, beta 2-microglobulina, PSA.

6.8. Estrategia de análisis estadístico

El programa estadístico elegido para el análisis de las variables es IBM SPSS Statistics 25.0.0. En primer lugar, se realizará un estudio descriptivo básico para las variables cuantitativas y una distribución de frecuencias para las cualitativas.

La mayoría de las variables son categóricas y dicotómicas. El tipo de distribución se podrá comprobar mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables con una distribución normal se utilizará el test estadístico no paramétrico χ^2 , con el que se enfrentará la variable dependiente del objetivo primario, diagnóstico de cáncer de novo, con el resto de las variables independientes. Por su parte, en los casos que muestren una distribución no normal se empleará la prueba exacta de Fischer.

Por último, las dos cohortes se compararán mediante la odds ratio (OR) o razón de probabilidades; al tratarse de un análisis transversal y retrospectivo

no sería adecuado utilizar el riesgo relativo (RR). Para estudiar la posible relación de las distintas comorbilidades con el diagnóstico de neoplasia oculta, que constituye uno de los objetivos secundarios, se llevará a cabo un análisis de regresión logística. Se considerará estadísticamente significativa una $p < 0.05$ con IC 95%.

7. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

En el caso de que se demostrara la hipótesis alternativa, el valor del dímero D al diagnóstico de una trombosis idiopática se podría utilizar como un factor de peso para iniciar o no la búsqueda de una neoplasia oculta. Lógicamente no sería el único determinante a tener en cuenta, pero en pacientes sin datos de alarma o antecedentes de interés que orienten al diagnóstico de cáncer, la presencia de unos niveles de dímero D > 5000 ng/mL deberían suponer una alerta para realizar una búsqueda más activa de patología maligna.

Se necesitarían estudios prospectivos mayores para obtener conclusiones más sólidas, pero quizás esta información podría ayudar a establecer recomendaciones que se incluyan en los protocolos hospitalarios o, incluso, en las guías de práctica clínica publicadas por las diferentes sociedades científicas que, hasta el momento, no aportan demasiada información al respecto.

8. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para realizar la búsqueda bibliográfica se han utilizado dos portales de internet fundamentalmente, PubMed y Google Académico. En ambos se estableció el límite de antigüedad en el año 2000.

Pubmed es la base de datos con acceso libre que ofrece más información sobre ciencias médicas. Las palabras clave introducidas en el buscador fueron: 'thrombosis', 'deep vein thrombosis', 'pulmonary embolism', 'd-dimer', 'occult malignancy' y 'occult cancer'. De este repositorio digital se

obtuvieron la gran mayoría de artículos científicos necesarios y utilizados en este trabajo.

Por su parte, Google Académico se utilizó para consultar las principales guías clínicas y artículos nacionales para el diagnóstico y tratamiento de la ETEV. Para ello, los descriptores usados fueron: 'guía clínica trombosis venosa profunda' y 'guía clínica tromboembolia pulmonar'.

9. Limitaciones y posibles sesgos

En primer lugar, al tratarse de un diseño observacional, descriptivo y retrospectivo, debemos tener en cuenta que la potencia del estudio es limitada y existen una serie de sesgos inherentes que se describirán brevemente a continuación. En ningún caso podemos considerar que los resultados o conclusiones obtenidas puedan ser tan relevantes como las derivadas de estudios prospectivos como ensayos clínicos aleatorizados.

No se van a llevar a cabo técnicas de muestreo por lo que no podemos asegurar con certeza que nuestra muestra vaya a ser representativa de la población. Se puede incurrir en un sesgo de selección.

Por otro lado, se debe recordar que se trata de un estudio multicéntrico y que todos los datos se van a obtener revisando informes clínicos y pruebas complementarias de una manera retrospectiva, de tal forma que no se va a tener contacto directo con los pacientes ni se van a obtener los datos de primera mano. Tenemos que confiar en el criterio y la información recogida por otros facultativos. Existe una alta probabilidad de que se produzca una pérdida y sesgo de información en muchos casos. No se plantea que pueda existir variabilidad interobservador, sin embargo, ya que la recogida de los datos la va llevar a cabo el mismo investigador.

Por último, se pretende estudiar la relación entre dos variables fundamentalmente, dímero D elevado y neoplasia oculta, pero existen otros muchos factores y determinantes que pueden influir de forma simultánea en la

aparición de la variable problema. Este sesgo de confusión se puede corregir durante el estudio estadístico mediante un análisis de regresión logística.

10. Aspectos éticos de la investigación

El proyecto respeta las normas de Buena Práctica Clínica de la Investigación y cumple con los principios básicos de la Declaración de Helsinki.

Se solicitará permiso al Comité Ético de los distintos departamentos de salud. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes se ajustara a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales.

11. Calendario y cronograma previsto para el estudio

Teniendo en cuenta que se van a incluir enfermos diagnosticados de ETEV en el año 2021 pero con seguimiento hasta 2023, se pretende llevar a cabo la selección de los pacientes en el cuarto y último trimestre de este año 2024, para dar margen y permitir a los servicios de Documentación y Codificación disponer de todos los datos referentes a los enfermos hasta el año pasado, considerando que esta recopilación de información no es algo inmediato, sino que se realiza a posteriori y de forma progresiva.

Una vez se disponga de los números de historia clínica de los 369 pacientes necesarios para el estudio, se comenzará con la recogida de las variables, estimando un tiempo mínimo de tres meses para esta tarea, finalizando probablemente en el primer trimestre del año 2025.

Finalmente, se realizará el análisis estadístico de los datos, aproximadamente en el segundo trimestre del próximo año, lo que permitirá la obtención de los resultados y la extracción de una serie de conclusiones. Durante el tercer y cuatro trimestres se llevará a cabo la redacción del proyecto.

Tabla 1. Cronograma previsto para el estudio.

2024	2025		
4º cuatrimestre	1º cuatrimestre	2º cuatrimestre	3º y 4º cuatrimestres
Selección pacientes	Recogida variables	Análisis estadístico	Redacción proyecto

12. Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad

El autor del presente trabajo será, a su vez, el investigador principal, responsable de la recogida de las variables y la redacción del proyecto. También puede realizar el análisis estadístico preliminar y básico.

La tutora del Trabajo de Fin de Máster, por su parte, supervisará la investigación, realizando las consideraciones y correcciones pertinentes.

Por último, se requerirá de una persona con conocimientos avanzados en estadística, todavía por determinar, para llevar a cabo el análisis más complejo de los datos.

13. Instalaciones e instrumentación

Para la realización de esta investigación resulta imprescindible disponer un ordenador con acceso a internet y al programa informático Selene, solo disponible en los equipos hospitalarios o de forma remota con permisos especiales. A la aplicación Agoraplus, sin embargo, como facultativo se puede acceder de forma más sencilla y en el propio domicilio si se dispone de un certificado de identificación digital.

14. Presupuesto

La obtención y utilización de los programas estadísticos IBM SPSS Statistics 25.0.0 y EPIDAT 4.2 resultó totalmente gratuita. La obtención de los artículos seleccionados de pago se realizó a través de la Biblioteca Virtual de MurciaSalud y tampoco supuso coste alguno, ya que el acceso es libre para los profesionales sanitarios del Servicio Murciano de Salud.

El investigador principal y la tutora del proyecto realizaron este estudio con fines académicos y de investigación, asumiendo que no recibirían por ello ningún tipo de recompensa económica.



15. Bibliografía

1. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):401–9.
2. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–738.
3. Muñoz FJ. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. *Rev Clin Española*. 2020;220(S1):41–9.
4. Goodacre S, Sutton A, Sampson F. Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med*. 2005;143:129–39.
5. Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, Song Y, et al. D-dimer: Not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(7):1–9.
6. Aguilar Franco C. El dímero-D en pacientes con sospecha de tromboembolia venosa. *FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria*. 2005;12(4):246–9.
7. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular fu. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):1248–63.
8. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: They are specific for serious illness. *Neth J Med*. 2016;74(10):443–8.
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Ph D, et al. Evaluation of d -Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227–35.

10. Lippi G, Franchini M, Biasiutti C, Dellagiacomma G, Salvagno GL, Guidi GC. Increased D-dimer value and occult cancer in the absence of detectable thrombosis. *Haematologica*. 2007;92(4):53–5.
11. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208–18.
12. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: The Trousseau syndrome revisited: Should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):323–33.
13. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373(8):697–704.
14. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):193–9.
15. Robertson L, Broderick C, Yeoh SE, Stansby G. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10).
16. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):876–81.
17. Panpikoon T, Chuntaroj S, Treesit T, Chansanti O, Bua-ngam C. Lower-Extremity Venous Ultrasound in DVT-Unlikely Patients with Positive D-Dimer Test. *Acad Radiol*. 2022;29(7):1058–64.
18. Paneesha S, Cheyne E, French K, Delgado J, Borg A, Rose P. High D-dimer level at presentation in patients with venous thrombosis is a marker

- for malignancy. *Haematologica*. 2005;90(12 Suppl):2005.
19. Schutgens R, Beckers M, Haas F, Biesma D. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica*. 2005;90:214–9.

