



## Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM

Vanessa Pachón Olmos<sup>a,\*</sup>, María José Ramos Gallo<sup>b</sup>, Maite Antonio Rebollo<sup>c</sup>, Dolores Ballesteros Ortega<sup>d</sup>, Lara Iglesias Docampo<sup>e</sup>, Antonio Romera-Villegas<sup>f</sup>, Enrique Gallardo Díaz<sup>g</sup> y Andrés Muñoz Martín<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM

<sup>b</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital de Cabueñes, Gijón, España

<sup>c</sup>Servicio de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia/Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM

<sup>d</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>e</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM

<sup>f</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>g</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España. Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM

<sup>h</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Grupo de Trabajo Cáncer y Trombosis SEOM

### Introducción

La asociación entre enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y cáncer se conoce desde hace más de 1 siglo tras la primera descripción que hizo Trosseau en 1865<sup>1</sup>. Se estima que entre un 20 y un 30% de todos los episodios de ETE están asociados al cáncer<sup>2</sup>. Considerando sus diferentes formas, la frecuencia de ETE en los pacientes neoplásicos se ha estimado entre un 1 y un 8%<sup>2</sup>, aunque en cánceres de alto riesgo puede llegar hasta el 20%. Su incidencia va en constante aumento<sup>3</sup>, con una tasa estimada de 13 por 1.000 personas-año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7-23). Su aparición supone un factor de riesgo independiente que se asocia a una elevada morbilidad (riesgo aumentado de hemorragia comparado con los pacientes sin cáncer)<sup>4</sup> y mortalidad. De hecho, es la segunda causa de muerte, tanto en pacientes con cáncer hospitalizados como ambulatorios<sup>5</sup>. Por otra parte, el riesgo de recurrencia después de un primer episodio es más elevado en los pacientes con cáncer que en aquellos sin una neoplasia subyacente<sup>6</sup>. Finalmente, los pacientes que desarrollan ETE tienen un peor pronóstico y una esperanza de vida reducida si se compara con los pacientes oncológicos sin ETE en el mismo estadio tumoral y que reciben el mismo tratamiento antineoplásico<sup>7</sup>. Todo lo anterior implica la necesidad de disponer de guías de práctica clínica para su correcto manejo.

### Metodología

Se seleccionaron 3 especialistas expertos en oncología médica y 3 en cirugía vascular que utilizaron una revisión bibliográfica de las evidencias para emitir las recomendaciones. Para realizar la búsqueda bibliográfica se escogieron las siguientes bases de datos: BIOSIS Previews®, Embase®, Embase® Alert, MEDLINE® y SciSearch®. Los términos "cáncer" y "VTE" deberían estar presentes en el título y como término indexado en MEDLINE o EMBASE y los términos clave (cáncer, anticoagulante, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K, nuevos anticoagulantes orales) y "VTE" deberían estar presentes con una distancia de 5 pala-

bras en el título o abstract en las bases de datos utilizadas. Un representante de cada una de las sociedades revisó independientemente los abstracts de cada una de las secciones. Se excluyeron los abstracts que ambos investigadores determinaban que no eran relevantes. A partir de estos documentos y de la revisión sistemática de la bibliografía, los autores elaboraron un manuscrito que sirvió de base para la discusión final por un panel constituido por los coordinadores de las 2 sociedades científicas participantes.

Los niveles de evidencia y grados de recomendación se establecieron siguiendo los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) modificado<sup>8</sup> (tabla 1). El último borrador fue revisado por expertos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV). Los comentarios recibidos se agruparon, discutieron e incluyeron en el documento.

### Factores de riesgo

El riesgo tromboembólico difiere entre pacientes y depende tanto de factores relacionados con el propio paciente como del tipo de tumor y del tratamiento recibido (tabla 2). Aparte de factores de riesgo ampliamente reconocidos como una edad avanzada, la presencia de comorbilidades, el tipo de tumor, el estadio del cáncer o una historia previa de tromboembolismo, los factores asociados al tratamiento tienen un peso muy importante en el riesgo de desarrollar ETE. El uso de agentes quimioterápicos, por ejemplo, se asocia a un riesgo aproximadamente 6 veces mayor que el de la población general (tabla 2)<sup>9</sup>. Por otra parte, el tratamiento con talidomida o lenalidomida, agentes con actividad antiangiogénica, también se ha asociado a un riesgo aumentado de desarrollar ETE, especialmente al emplearlo asociado a corticoides u otros quimioterápicos en pacientes con mieloma múltiple (tabla 2). En cambio, el empleo de bevacizumab, un fármaco antiangiogénico, no parece incrementar de forma significativa la tasa de incidencia de ETE cuando se compara frente a la incidencia ocurrida con placebo, como se desarrolla más adelante. La terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama también se asocia a un riesgo aumentado<sup>10</sup>, aunque los inhibidores de la aromataza de tercera generación, y en particular el anastrozol, parece ser que se asocian a un riesgo menor que el tamoxifeno<sup>11</sup>.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: li\_tor@hotmail.com (V. Pachón Olmos).

**Tabla 1**  
Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgos y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgos y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

En los últimos años se han desarrollado diversos índices para predecir el riesgo clínico de ETEV asociado a la quimioterapia en pacientes oncológicos ambulatorios. El más extendido es el índice de Khorana<sup>12</sup>, que divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo en función de variables clínicas y de laboratorio (tabla 3). No obstante hay limitaciones del modelo de Khorana condicionadas a que el estudio original tenía un seguimiento de solo 2,5 meses, los pacientes tenían un buen estado general y había una infrarrepresentación de neoplasias de alto riesgo (siendo la neoplasia más frecuente en el estudio la de mama [34,6% de la muestra]).

Un estudio prospectivo observacional en 819 pacientes con cáncer<sup>13</sup> amplió el índice de Khorana incluyendo los valores de dímero-D y P-selectina, sumándose 1 punto para cada uno de estos biomarcadores y encontró que la probabilidad acumulada de desarrollar ETEV a los 6 meses era del 1,5% (IC del 95%, 0,6-3,9) para el grupo de 0 puntos, del 3,8% (IC del 95%, 1,9-7,4) para el de 1 solo factor de riesgo, del 9,6% (IC del 95%, 6,2-14,7) para el de 2 y del 17,7% (IC del 95%, 11-27,8) para el de 3 o más.

#### Recomendación

Se recomienda la aplicación del índice de Khorana para identificar a los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un riesgo elevado de desarrollar ETEV y que se pueden beneficiar de medidas de tromboprolifaxis más exhaustivas (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

**Tabla 2**  
Factores de riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes con cáncer

Factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dependientes del paciente               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada</li> <li>- Raza</li> <li>- Obesidad (<math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>- Sexo</li> <li>- Comorbilidades (infección activa, EPOC, IRC, ICC)</li> <li>- Historia previa de ETEV</li> <li>- Mutaciones protrombóticas hereditarias</li> </ul> </li> <li>• Dependientes del tumor               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localización primaria del tumor: páncreas, SNC, riñón, ovario, estómago, pulmón y tumores hematológicos</li> <li>- Estadío tumoral</li> <li>- Estadios avanzados (enfermedad metastásica)</li> <li>- Histología tumoral (mayor riesgo en adenocarcinomas que en tumores escamosos)</li> </ul> </li> <li>• Dependientes del tratamiento               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Catéter venoso central</li> <li>- Quimioterapia</li> <li>- Terapia hormonal</li> <li>- Agentes eritropoyéticos</li> <li>- Transfusiones</li> <li>- Hospitalización</li> <li>- Agentes antiangiogénicos</li> <li>- Cirugía</li> </ul> </li> </ul>
<b>Biomarcadores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitosis prequimioterapia (<math>\geq 350.000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>- Leucocitosis prequimioterapia (<math>&gt; 11.000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>- Hemoglobina (<math>&lt; 10 \text{ g/dl}</math>)</li> <li>- Dímero-D elevado</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En investigación               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevación de la fracción soluble de P-selectina (<math>&gt; 53,1 \text{ ng/ml}</math>)</li> <li>- Elevación del factor VIII (<math>&gt; 232\%</math>)</li> <li>- Factor tisular</li> <li>- Activación de fragmentos 1+2 de la protrombina</li> <li>- Valores elevados de trombina (<math>\geq 611 \text{ nM}</math>)</li> </ul> </li> </ul>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRC: insuficiencia renal crónica; SNC: sistema nervioso central.

**Tabla 3**  
Modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) asociado a quimioterapia en pacientes ambulatorios<sup>12</sup>

Características del paciente	Puntuación
• Riesgo muy alto: páncreas y estómago	2
• Riesgo alto: pulmón, linfoma, ginecológico, testicular y vesical	1
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\mu\text{l}$	1
Nivel de hemoglobina prequimioterapia $< 10 \text{ g/dl}$ y/o uso de agentes eritropoyéticos	1
Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11.000/\mu\text{l}$	1
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Índice de riesgo: bajo = 0 puntos; moderado = 1-2 puntos; alto  $\geq 3$  puntos.

## Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente oncológico

El diagnóstico de la ETEV en los pacientes oncológicos se lleva a cabo de la misma forma que en el resto de pacientes de la población general.

Como consecuencia de la poca especificidad que pueden tener los síntomas se han desarrollado guías de predicción clínica que pretenden facilitar el diagnóstico. De estas guías, la más utilizada es la escala de Wells, que consiste en un modelo que, ante la sospecha de ETEV, clasifica la probabilidad pretest como alta, moderada o baja en función de elementos clínicos<sup>14</sup> (tabla 4). Sin embargo, solamente se incluyó un número limitado de pacientes con cáncer (del 9 al 14%). Por otra parte, la utilidad del dímero-D es debatible en los pacientes con cáncer, porque los valores pueden estar elevados de base en los pacientes oncológicos, probablemente en relación con el proceso inflamatorio asociado<sup>15</sup>. Carrier analizó 3 estudios examinando la utilidad de la predicción clínica y el dímero-D en pacientes con cáncer. Los resultados de estos estudios indican que actualmente las pruebas de imagen son esenciales en el diagnóstico de la ETEV en los pacientes con cáncer, pues la mayoría de pacientes presenta elevados valores de dímero-D o síntomas clínicos subyacentes<sup>16</sup>.

**Tabla 4**

Sistema de puntuación de Wells para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP)<sup>14</sup>

Característica	
Cáncer activo (tratamiento en curso o paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente de extremidad inferior	1
Encamamiento reciente > 3 días o cirugía mayor en las 4 semanas previas	1
Dolor a la palpación en el trayecto venoso	1
Edema de toda la extremidad inferior	1
Edema de pantorrilla > 3 cm medidos 10 cm por debajo de tuberosidad tibial anterior	1
Edema con fovea en extremidad sintomática	1
Venas superficiales dilatadas (en ausencia de varices)	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2

Probabilidad pretest: alta ( $\geq 3$  puntos), moderada (1-2 puntos) o baja (0 puntos).

La ecografía-Doppler es la prueba complementaria de uso más extendido para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP), debido a que es una prueba accesible, rápida de realizar, no invasiva y con una sensibilidad global del 89% en manos experimentadas<sup>17</sup>. Cuando se sospecha una TVP proximal al ligamento inguinal (vena ilíaca externa proximal, vena ilíaca común o vena cava inferior) debe realizarse una venografía por tomografía computarizada (TC) o por resonancia magnética (RM)<sup>18</sup>. La venografía por RM tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de TVP de venas pélvicas y de vena cava en comparación con la flebografía ascendente, con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 96%, un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 100%<sup>19</sup>.

Para el diagnóstico de la TVP de las extremidades superiores, incluidas las asociadas a un catéter venoso central, la ecografía-Doppler es también útil, con sensibilidad del 82% (IC del 95%, 70-93) y especificidad del 82% (IC del 95%, 72-92), aunque no es útil para la trombosis de las venas subclavas proximales y otras venas intratorácicas. Para estas últimas y para la trombosis venosa mesentérica, la TC con venografía es la prueba de imagen de elección<sup>18</sup>.

La angiografía por TC multidetector se ha convertido en el método de elección para visualizar las arterias pulmonares cuando se

sospecha una embolia pulmonar (EP), ya que podemos visualizar hasta un nivel segmentario ofreciéndonos una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%<sup>20</sup>. La probabilidad clínica influye en la especificidad del valor predictivo de la prueba e, igualmente, influye el nivel más proximal de la trombosis, por lo que se debe considerar la realización de pruebas adicionales en caso de probabilidad clínica baja y trombo segmentario. La TC multidetector identificó a más pacientes con EP que la escintigrafía pulmonar de ventilación/perfusión en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 1.417 pacientes con sospecha de EP<sup>21</sup>. Por lo tanto, la escintigrafía debería reservarse para los pacientes con alergia a los contrastes o insuficiencia renal<sup>18</sup>.

### Recomendaciones

– Para el diagnóstico de TVP se recomienda asociar estudios de imagen, como la ecografía-Doppler, a la probabilidad clínica de TVP estimada mediante la aplicación de la escala de Wells (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).

– Para el diagnóstico de EP se recomienda utilizar la escala de Wells para estimar la probabilidad clínica junto con angiografía por TC o la gammagrafía de ventilación/perfusión (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).

## Diagnóstico de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Hay evidencia clínica de que los pacientes diagnosticados de trombosis idiopática presentan un mayor riesgo de presentar una neoplasia oculta. La prevalencia varía según los estudios, pero se estima que está entre un 4 y un 10%<sup>22</sup> y se cree que parte de estos tumores podrían identificarse mediante evaluaciones en el momento del diagnóstico de la trombosis. Sin embargo, no existe un consenso acerca de qué pruebas diagnósticas (rutinarias o cribado extenso) deben realizarse a estos sujetos.

En Italia se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado (SOMIT, Screening for Occult Malignancy in Patients with Symptomatic Idiopathic Venous Thromboembolism), con el fin de evaluar si un amplio programa de detección era capaz de identificar el posible cáncer oculto de estos pacientes en un estadio más temprano y mejorar las posibilidades de tratamiento y, con ello, el pronóstico de estas neoplasias<sup>23</sup>. Se realizó un cribado de rutina para enfermedades malignas y los 201 pacientes a los que no se les diagnosticó una neoplasia con este cribado fueron asignados a grupo control o a la realización de un cribado extenso. Tras un seguimiento de 24 meses, el estudio extenso fue capaz de detectar la mayoría de los tumores malignos ocultos, con un alto grado de sensibilidad (incidencia del 13,1% comparado con un 9,8% con el cribado de rutina). A pesar de que se identificaron las neoplasias en una etapa temprana, no hubo mejoría en la mortalidad relacionada con el cáncer, que era el objetivo principal del estudio (mortalidad de un 2% en el grupo de cribado extensivo frente a un 3,9% en los pacientes del grupo control). Aunque los resultados de este y otros estudios comparables sugieren que el cribado extenso es capaz de detectar más pacientes con neoplasia oculta que el examen rutinario solo, la cuestión de si mejora el pronóstico y alarga la supervivencia global de los pacientes sigue sin resolverse.

### Recomendación

Los pacientes con tromboembolia venosa (TEV) idiopática deben someterse a un cribado de rutina (nivel de evidencia 2++, grado de recomendación C). Este incluirá examen físico, anamnesis orientada, análisis de sangre oculta en heces, radiografía de tórax, consulta urológica en los varones y ginecológica en las mujeres. La realización de exámenes más complejos, como la TC, la endoscopia digestiva o marcadores tumorales deberá solicitarse solo en el caso de una clara sospecha clínica de neoplasia oculta.

## Profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica venosa

### Profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente médico ingresado

La frecuencia de ETEV en pacientes con cáncer hospitalizados varía, según los estudios, entre un 0,6 y un 18%<sup>3,24</sup>.

Hay 3 estudios controlados, aleatorizados, multicéntricos que han comparado el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) —enoxaparina, dalteparina— o fondaparinux respecto a placebo, que incluyeron entre un 5,1 y un 15,4% de pacientes con cáncer<sup>25-27</sup>. En todos ellos se observó que la profilaxis era efectiva, con una reducción en el riesgo relativo (RR) de sufrir un ETEV respecto a placebo de entre un 37 y un 46,7%. Sin embargo, recientemente, un metaanálisis<sup>28</sup> ha seleccionado los pacientes con cáncer de estos 3 estudios (n = 307), encontrando un RR de 0,91 (IC del 95%, 0,21-4,0). Estos resultados podrían explicarse por una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios, ausencia de datos sobre estadificación del tumor o dosis profilácticas no óptimas en los pacientes con cáncer. En estos estudios hay escasos datos sobre tasas de hemorragia o complicaciones y duración de la profilaxis en pacientes oncológicos.

Sobre la duración de la profilaxis, solo un estudio<sup>29</sup> plantea la posibilidad de realizar una pauta extendida en pacientes ingresados con movilidad reducida, que tras 10 días de enoxaparina eran aleatorizados a recibir enoxaparina o placebo durante 28 días. En este estudio, solo el 14% de los pacientes tenía cáncer. La pauta prolongada disminuyó la incidencia de ETEV (el 2,5 frente al 4%), con una diferencia absoluta de riesgo de -1,53% (IC del 95,8%, -2,54 a -0,52).

#### Recomendaciones

– Aunque las heparinas no fraccionadas (HNF) y las HBPM se han mostrado igualmente eficaces en la reducción de la ETEV, debido a la menor complejidad en su manejo y al menor índice de efectos secundarios, se recomienda la profilaxis con HBPM en todo paciente oncológico ingresado por una complicación médica aguda sin contraindicación para la anticoagulación (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B). En la tabla 5 se incluye la información sobre las dosis recomendadas.

– La profilaxis se debe mantener durante todo el ingreso hospitalario (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B).

### Profilaxis primaria en el paciente ambulatorio en tratamiento con quimioterapia

En las últimas décadas se han realizado diversos estudios aleatorizados entre HBPM y warfarina en pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia, con resultados dispares y poco consistentes. Ha sido la publicación reciente de nuevos estudios lo que ha permitido demostrar el beneficio de la trombopprofilaxis con heparinas de bajo o ultra bajo peso molecular en la prevención de ETEV en tumores sólidos. El primer estudio (PROTECHT)<sup>30</sup> reclutó 1.150 pacientes y comparó la incidencia de enfermedad tromboembólica (venosa y arterial) en un grupo en trombopprofilaxis con nadroparina

(n = 769) respecto a placebo (n = 381). El estudio demostró una reducción significativa de episodios tromboembólicos en el grupo tratado con nadroparina (el 2 frente al 3,9%; p = 0,02), pero no diferencias significativas de episodios hemorrágicos graves o leves. El segundo estudio (SAVE-ONCO)<sup>31</sup> analizó prospectivamente la incidencia de TVP sintomática y EP en el tratamiento con semuloparina (una heparina de ultra bajo peso molecular no comercializada) añadida a la quimioterapia estándar frente a placebo (1.608 pacientes con trombopprofilaxis y 1.604 con placebo). Los pacientes en el grupo de trombopprofilaxis presentaron menos ETEV (el 1,2 frente al 3,4; p < 0,001) y no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragias.

Hay otros 2 estudios realizados en pacientes con cáncer de páncreas metastásico o localmente avanzado<sup>32,33</sup>. El primero (CONKO-004) comparó la incidencia de ETEV sintomáticos en pacientes tratados con enoxaparina en combinación con quimioterapia (n = 160) respecto a quimioterapia sola (n = 152). El estudio observó que la incidencia de ETEV en aquellos que recibían quimioterapia más trombopprofilaxis se redujo de forma significativa a los 3 meses (el 9,87 frente al 1,25%) y a los 12 meses (el 15,13 frente al 5%) y no encontró diferencias en hemorragia total o grave entre los 2 grupos<sup>32</sup>. El otro estudio (FRAGEM-UK) comparó el tratamiento profiláctico con dalteparina asociado a quimioterapia (gemcitabina) frente a gemcitabina sola en 123 pacientes. Los resultados mostraron que el riesgo de ETEV (incluyendo episodios arteriales y tromboembólicos viscerales) era menor en el grupo con dalteparina (el 28 frente al 12%), correspondiente a una disminución del riesgo del 58% (p = 0,039), y únicamente en el grupo con gemcitabina sola se observaron episodios tromboembólicos letales a los 100 días de seguimiento (el 8,3 frente al 0%; p = 0,057)<sup>33</sup>. También se realizó un estudio en cáncer de pulmón no microcítico (TOPIC-2), en el que 532 pacientes se aleatorizaban a certaparina frente a placebo, demostrando una reducción del riesgo de ETEV (el 3,5 frente al 10,2%; p = 0,032)<sup>34</sup>. Ninguno de estos estudios observó diferencias significativas en la supervivencia global.

Por otro lado hay 2 estudios negativos: TOPIC-1, que aleatorizó a 351 pacientes con cáncer de mama metastásico, y que se cerró prematuramente<sup>34</sup>, y PRODIGE, que aleatorizó a 187 pacientes con gliomas a recibir dalteparina frente a placebo y que no consiguió demostrar disminución del riesgo (el 9 frente al 15%; p = 0,22)<sup>35</sup>.

Estos resultados sugieren que la trombopprofilaxis es eficaz en el paciente oncológico ambulatorio y apuntan que sería necesario disponer de marcadores biológicos o de un modelo predictivo de riesgo que permitiera identificar a los pacientes de mayor riesgo, en los que la trombopprofilaxis suponga un mayor beneficio.

#### Recomendación

En los pacientes con cáncer ambulatorios y en tratamiento con quimioterapia, no se recomienda la profilaxis sistemática, pero sí se puede plantear en los pacientes con factores de riesgo añadidos, como tener una puntuación de Khorana  $\geq 3$  (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D) y/o adenocarcinomas de páncreas y pulmón con bajo riesgo de hemorragia (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

**Tabla 5**

Nombre y posología para la trombopprofilaxis o el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes oncológicos con las HBPM comercializadas en España

Nombre	Enoxaparina (Clexane®)	Tinzaparina (innohep®)	Nadroparina (Fraxiparina®)	Bemiparina (Hibor®)	Dalteparina (Fragmin®)
Dosis profilaxis riesgo moderado	2.000 UI/día	3.500 UI/día	2.850 UI/día	2.500 UI/día	2.500 UI/día
Dosis profilaxis riesgo elevado	4.000 UI/día	4.500 UI/día	3.800-5.700 UI/día	3.500 UI/día	5.000 UI/día
Dosis tratamiento	100 UI/kg/12 h o 150 UI/kg/día	175 UI/kg/día	85,5 UI/kg/12 h o 171 UI/kg/día	115 UI/kg/día	100 UI/kg/12 h o 200 UI/kg/día

### Profilaxis primaria en pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida

La tasa de incidencia de ETEV en pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida es mayor que la que aparece en los tumores sólidos. Se han publicado 2 ensayos controlados aleatorizados que han comparado las diferentes estrategias de profilaxis, uno en esquemas de tratamiento que incluían talidomida<sup>36</sup> y el otro con esquemas de tratamiento basados en lenalidomida<sup>37</sup>. El estudio de talidomida incluyó 659 pacientes que se aleatorizaron a tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico –AAS– (n = 220), warfarina (n = 220) o enoxaparina (n = 219)<sup>36</sup>. A los 6 meses de seguimiento, no se observaron diferencias en la frecuencia de episodios cardiovasculares agudos, ETEV graves o muerte súbita, con una tasa de incidencia del 5,9% en el grupo con AAS, del 8,2% en el grupo con warfarina y del 3,2% en el grupo con HBPM, y una diferencia absoluta respecto al grupo con HBPM +2,7 (p = 0,173) y +5% (p = 0,024), respectivamente, sin diferencias en el porcentaje de hemorragias mayores.

En pacientes con lenalidomida (más dexametasona) se comparó la profilaxis con AAS (n = 176) o con enoxaparina (n = 166)<sup>37</sup>. A los 6 meses del inicio del estudio, la incidencia de ETEV no fue significativamente distinta entre los 2 grupos (el 2,27% en el grupo con AAS y el 1,2% en el grupo con HBPM), con una diferencia absoluta en la proporción de ETEV del 1,07% (IC del 95%, -1,69 a 3,83; p = 0,452) y no se observaron complicaciones hemorrágicas mayores en ninguno de los 2 grupos.

#### Recomendaciones

- Se recomienda la tromboprolifaxis en pacientes afectados de mieloma múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida más quimioterapia y/o dexametasona (nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B).
- La profilaxis puede realizarse con HBPM (pacientes de alto riesgo para trombosis) o con AAS (pacientes de bajo riesgo para trombosis en tratamiento con lenalidomida) (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B).

### Profilaxis primaria en pacientes en tratamiento con bevacizumab

Basándonos en 3 metaanálisis, el antiangiogénico bevacizumab no parece aumentar el riesgo de ETEV<sup>38-40</sup>. El primero, que reúne a 1.745 pacientes de 5 estudios aleatorizados, no confirma que bevacizumab aumente la incidencia de ETEV (RR: 0,89; IC del 95%, 0,66-1,20)<sup>38</sup>. El segundo concluye que hay un riesgo aumentado de ETEV tras estudiar un total de 7.956 pacientes de 15 estudios aleatorizados (RR: 1,33; IC del 95%, 1,13-1,56), con una incidencia de ETEV del 11,9% (IC del 95%, 6,8-19,9)<sup>39</sup>. Sin embargo, en este metaanálisis no se calcula la incidencia de ETEV por unidad de tiempo y la exposición a bevacizumab en los estudios aleatorizados es mayor que a placebo. Calculando de esta manera la incidencia, el riesgo de ETEV con bevacizumab no es significativamente mayor (RR: 1,10; IC del 95%, 0,89-1,36)<sup>41</sup>. El metaanálisis más reciente analiza a 6.055 pacientes de 10 estudios aleatorizados, y concluye que la tasa de incidencia por 100 pacientes-año de ETEV es del 18,5 frente al 20,3% en la rama de placebo (RR: 0,91; IC del 95%, 0,77-1,06)<sup>40</sup>. Sin embargo, varios metaanálisis encuentran un aumento en el riesgo de trombosis arterial<sup>38,42</sup>. En el caso de tromboembolia arterial, no hay un riesgo incrementado de hemorragia con el uso de dosis bajas de AAS<sup>38</sup>.

#### Recomendación

Se podría considerar en pacientes en tratamiento con bevacizumab y otros factores de riesgo añadidos para trombosis arterial (> 65 años y/o historia de trombosis arterial previa) el uso profiláctico de dosis bajas de AAS (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

### Profilaxis primaria en pacientes ambulatorios portadores de catéter venoso central

La colocación de un catéter venoso central (CVC) se asocia a un aumento de la incidencia de episodios tromboembólicos localizados en extremidades superiores. Representan más del 80% de las TVP de miembros superiores, pero ocurren en menos del 2% de los pacientes con cáncer que llevan CVC, aunque en dos tercios de los casos suelen ser sílentes<sup>43</sup>.

Revisiones sistemáticas y un metaanálisis reciente encontraron que la tromboprolifaxis no disminuye la incidencia de TVP sintomática o la mortalidad, aunque tampoco incrementa el riesgo de hemorragia<sup>44,45</sup>. En concreto, los resultados del metaanálisis mostraron que las HNF y las HBPM se asociaban a una tendencia no significativa de reducir el riesgo de TVP sintomática (RR: 0,54; IC del 95%, 0,28-1,05) o asintomática (RR: 0,81; IC del 95%, 0,64-1,02), sin incrementar la incidencia de hemorragia mayor (RR: 0,68; IC del 95%, 0,10-4,78) y sin hallar diferencias en la mortalidad ni en la trombocitopenia<sup>44</sup>.

#### Recomendaciones

- En los pacientes ambulatorios con cáncer portadores de CVC no recomendamos la tromboprolifaxis de forma sistemática (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- El catéter debería insertarse en el lado derecho, en la vena yugular, y el extremo distal del CVC debería posicionarse en el punto de unión de la vena cava superior con la aurícula derecha (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

### Profilaxis primaria en pacientes quirúrgicos

Los pacientes quirúrgicos suponen un grupo especial de muy alto riesgo dentro de los pacientes oncológicos, ya que la posibilidad de sufrir un episodio de ETEV en ausencia de tromboprolifaxis es del 29%<sup>46</sup>. El riesgo de producirse un episodio tromboembólico es mayor durante los primeros 3 meses tras la intervención, y es la causa del 46% de las muertes en estos pacientes<sup>47</sup>.

La profilaxis farmacológica primaria es la mejor opción para reducir los episodios de TEV en los pacientes quirúrgicos. Otra terapia a considerar es la utilización de dispositivos mecánicos, cuya finalidad es disminuir la estasis sanguínea y aumentar el flujo, e incluye las medias de compresión gradual o la compresión neumática intermitente. En una revisión de 15 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron un total de 2.270 pacientes postoperados, la compresión neumática intermitente hasta el inicio de la deambulacion consiguió una reducción de la TVP del 60%, comparada con el grupo de no profilaxis, aunque únicamente existían 3 estudios en cirugía oncológica<sup>48-50</sup>. En un estudio que comparó el efecto de la compresión mecánica con el tratamiento con HBPM, la posibilidad de desarrollar ETEV en pacientes sometidos a cirugía oncoginecológica fue similar, aunque ambos tratamientos se utilizaban únicamente hasta el alta hospitalaria<sup>51</sup>. Asimismo, una revisión sistemática en pacientes sometidos a cirugía colorrectal mostró que, comparado con la farmacoprolifaxis sola con HNF a dosis bajas, la combinación de profilaxis mecánica y farmacológica es eficaz para prevenir tanto TVP como EP cuando se emplea antes y después de la intervención quirúrgica (odds ratio [OR]: 4,17; IC del 95%, 1,37-12,70)<sup>52</sup>.

En cuanto a la cirugía laparoscópica, algunos autores han recomendado profilaxis hasta el alta y mantener el tratamiento en esos pacientes que continúan en riesgo de ETEV<sup>53</sup>. Sin embargo, la verdadera incidencia de la ETEV tras la cirugía laparoscópica es desconocida<sup>54</sup>. Recientemente se evaluó la tromboembolia venosa tras cirugía laparoscópica en 225 pacientes con cáncer colorrectal. A pesar de recibir profilaxis antitrombótica se observó una incidencia de ETEV sintomática y asintomática del 9,7 y el 0,9% tras 7 y 28 días de tratamiento, respectivamente<sup>55</sup>.

Los estudios aleatorizados que han evaluado el empleo de HBPM respecto a HNF concluyen que la eficacia de ambas es comparable, y no han encontrado diferencias significativas de una respecto a otra en cuanto a la tasa de mortalidad, la incidencia de TVP y de EP, ni en el riesgo de hemorragia mayor o menor<sup>56</sup>.

Respecto a la posible superioridad de una u otra HBPM, solamente hay un estudio controlado aleatorizado, que comparó la eficacia de la profilaxis con 2.850 UI de nadroparina o con 4.000 UI de enoxaparina en pacientes sometidos a cirugía abdominal<sup>57</sup>. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de TEV asintomáticas y sintomáticas (el 15,9% con nadroparina y el 12,6% con enoxaparina), pero el grupo tratado con enoxaparina sufrió una incidencia mayor de TEV sintomáticas (el 2,1 frente al 0,6%) y un riesgo mayor de acontecimientos hemorrágicos graves (el 11,5 frente al 7,3%;  $p = 0,012$ ) a los 60 días.

En cuanto a otros anticoagulantes, se ha comparado el fondaparinux con la dalteparina<sup>58</sup> y la semuloparina con la enoxaparina (estudio SAVE-ABDO)<sup>59</sup>, ambos en pacientes sometidos a cirugía abdominal. El estudio de Agnelli et al incluyó a 2.858 pacientes, de los cuales un 68% ( $n = 1.941$ ) se sometía a cirugía oncológica; el subanálisis en los pacientes oncológicos mostró que la incidencia de TEV fue del 7,7% en el grupo con dalteparina y del 4,7% en el grupo con fondaparinux, correspondiente a una reducción del riesgo del 38,6% (IC del 95%, 6,7-59,6). A pesar de que se observó una incidencia de hemorragia grave más alta en el grupo con fondaparinux, no fue significativamente distinta de la observada en el grupo con dalteparina (el 3,4 frente al 2,5%;  $p = 0,35$ )<sup>58</sup>. En el estudio SAVE-ABDO se reclutaron 4.413 pacientes, el 80% de los cuales tenía cáncer, y se comparó 20 mg de semuloparina administrados 1 vez al día comenzando en el postoperatorio con enoxaparina 40 mg subcutánea comenzando en el preoperatorio durante 7-10 días. No se pudo demostrar la no inferioridad de la eficacia de la semuloparina en la prevención de ETEV y muerte por cualquier causa<sup>59</sup>.

**Dosificaciones.** La HNF a dosis bajas administrada cada 8 h es más efectiva que cuando se administra cada 12 h<sup>60</sup>, y la HNF 2 veces al día es menos eficaz que el empleo de HBPM 1 vez al día<sup>61</sup>. Por otro lado, el estudio prospectivo ENOXACAN, que estudió a 1.115 pacientes sometidos a cirugía abdominopélvica, demostró que la prevención con 40 mg de enoxaparina 1 vez al día mostró la misma eficacia y seguridad que 5.000 U de HNF 3 veces al día<sup>62</sup>. Asimismo se ha descrito que aumentar la dosis de dalteparina disminuye la incidencia de TVP (un 8,5% en los pacientes que recibieron 5.000 U y un 14,9% en los que recibieron 2.500 U), sin observarse un aumento en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas<sup>63</sup>.

**Duración de la profilaxis.** Varios estudios multicéntricos han demostrado que la prolongación de la profilaxis parece aumentar el beneficio en cuanto a la prevención de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía abdominal<sup>64,65</sup>. En el estudio ENOXACAN II se realizaba tratamiento durante una semana y posteriormente se aleatorizaba a placebo/enoxaparina durante 21 días en 332 pacientes analizables por intención de tratar. Los resultados evidenciaron una mayor protección frente a ETEV en el grupo de 4 semanas (el 4,8 respecto al 12% en el grupo de 1 semana), lo que corresponde a una reducción del RR del 60% (IC del 95%, 10-82), con una incidencia de complicaciones hemorrágicas y acontecimientos adversos comparable entre grupos<sup>64</sup>. En el estudio FAME se comparó el uso profiláctico de dalteparina administrada también durante 1 o 4 semanas en 590 pacientes de población general (con y sin cáncer), encontrando asimismo que la duración de 4 semanas estaba asociada a una reducción del RR del 55% (IC del 95%, 15-76), con un 16,3% de ETEV en el grupo a corto plazo y un 7,3% tras la trombopprofilaxis prolongada<sup>65</sup>. En todos los estudios, el riesgo de hemorragia fue similar entre ambas opciones. Finalmente, un metaanálisis reciente no encontró diferencias significativas entre la profilaxis prolongada y la limitada en cuanto a mortalidad

a los 3 meses (RR: 0,49; IC del 95%, 0,12-1,94) o riesgo de hemorragia a las 4 semanas (RR: 2,94; IC del 95%, 0,12-71,85). Sin embargo, la trombopprofilaxis prolongada sí se asoció a un riesgo menor de TVP asintomática (RR: 0,21; IC del 95%, 0,005-0,94)<sup>66</sup>.

#### Recomendaciones

- Se debe realizar profilaxis farmacológica con HBPM o HNF a los pacientes con cáncer que van a ser sometidos a laparotomía o toracotomía de duración superior a 30 min, siempre que no haya contraindicaciones (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- En el caso de tratarse de una cirugía laparoscópica, la profilaxis se realizará con las mismas recomendaciones y teniendo en cuenta los factores de riesgo del paciente, puesto que a tal respecto no se dispone de estudios prospectivos (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).
- Se recomienda el uso de HBPM a dosis profilácticas altas 1 vez al día o HNF 5.000 U 3 veces al día (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- No hay evidencia de que el fondaparinux pueda proporcionar el mismo beneficio en reducción de riesgo que las HBPM (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).
- La profilaxis se debe comenzar de 12 a 2 h antes de la intervención y se debe mantener 7-10 días (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- Se debe ampliar hasta 4 semanas la duración de la profilaxis en cirugía oncológica abdominal o pélvica en pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica y bajo riesgo de hemorragia (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B).
- Los métodos mecánicos de prevención de ETEV no se deben usar como único tratamiento salvo que exista contraindicación para la farmacoprofilaxis por hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

#### Tratamiento médico agudo de la enfermedad tromboembólica venosa

Se entiende como fase aguda en el tratamiento de una ETEV los 7-10 primeros días de anticoagulación. Un metaanálisis reciente ha evaluado la eficacia de distintos tratamientos en población con cáncer<sup>67</sup>, y no ha hallado diferencias en la tasa de recidivas entre HNF y HBPM (RR: 0,78; IC del 95%, 0,29-2,08), pero sí se observó una disminución en la tasa de mortalidad con HBPM (RR: 0,71; IC del 95%, 0,52-0,98) y una tendencia no significativa a disminuir la recidiva de las ETEV (RR: 0,78; IC del 95%, 0,29-2,08)<sup>67</sup>. Por otro lado, no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad (RR: 1,27; IC del 95%, 0,88-1,84), recidiva de la TEV (RR: 0,95; IC del 95%, 0,57-1,60), episodios hemorrágicos graves (RR: 0,79; IC del 95%, 0,39-1,63) o leves (RR: 1,50; IC del 95%, 0,87-2,59) cuando se comparó el uso de heparina (HBPM o HNF) respecto a fondaparinux, si bien solo hay datos de un subestudio de pacientes con cáncer incluidos en el estudio Matisse-DVT y Matisse-PE<sup>68</sup>.

La mayoría de pacientes con cáncer y TVP aguda pueden ser tratados de forma domiciliaria<sup>69</sup>.

#### Tratamiento trombolítico

No hay estudios prospectivos que hayan evaluado el tratamiento trombolítico en pacientes con cáncer y que tengan una EP masiva o submasiva. Solo un estudio retrospectivo recogió datos de 57 pacientes con EP y cáncer tratados con activador de plasminógeno tisular o uroquinasa. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con cáncer respecto a los que no tenían cáncer, con una tasa de mortalidad durante la hospitalización algo más elevada en los pacientes con cáncer (el 9 frente al 4%), una frecuencia de EP recurrente similar entre grupos (el 6 frente al 4%) y una tendencia a padecer menos complicaciones hemorrágicas entre los pacientes con cáncer

(el 12 frente al 21%). Sin embargo, aunque la respuesta inicial fuese similar en ambos grupos, la magnitud de la reperfusión entre los pacientes con cáncer se atenuó a las 24 h<sup>70</sup>.

Tampoco hay estudios prospectivos que hayan evaluado la trombolisis mediante catéter en pacientes con TVP iliofemoral y cáncer. Hasta la fecha, únicamente 2 ensayos clínicos aleatorizados han comparado la trombolisis dirigida mediante catéter con el tratamiento anticoagulante estándar. Los resultados muestran un beneficio en la reducción del reflujo venoso y en la permeabilidad venosa a los 6 meses, así como una reducción del síndrome posttrombótico a los 24 meses<sup>71,72</sup>.

Basándonos en estas evidencias, el uso de trombolíticos se podría contemplar en casos específicos, como tromboembolias con disfunción ventricular grave o trombosis iliofemoral masiva con riesgo de gangrena de la extremidad. Si existiera contraindicación para la heparinización o el uso del tratamiento trombolítico, una alternativa a tener en cuenta sería la embolectomía quirúrgica o percutánea<sup>73</sup>.

### Filtros de vena cava

Si bien no hay estudios aleatorizados en población oncológica, Levin et al estudiaron las complicaciones de la anticoagulación sistémica o el filtro de vena cava (FVC) en pacientes con neoplasias intracraneales y ETEV. De los 42 pacientes que recibieron un FVC, el 62% tuvo alguna complicación, el 12% EP recurrente y un 57% trombosis del filtro, TVP recurrente o síndrome posttrombótico. De los 15 pacientes tratados con anticoagulación sistémica, ninguno tuvo alguna complicación hemorrágica<sup>74</sup>. En otro estudio retrospectivo en 206 pacientes con cáncer y ETEV se evaluaron los beneficios del FVC en pacientes con ETEV. Sesenta y dos pacientes recibieron anticoagulación sistémica, 77 FVC únicamente y 67 pacientes recibieron ambos tratamientos. La supervivencia mediana fue superior en los pacientes tratados únicamente con anticoagulación (13 meses frente a 2 meses y 3,25 meses, respectivamente)<sup>75</sup>.

#### Recomendaciones

- El tratamiento agudo (7-10 días iniciales) debe hacerse preferentemente con HBPM ajustada al peso corporal del paciente (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- La mayoría de pacientes con TVP aguda pueden ser tratados de forma domiciliaria (nivel de evidencia 2++, grado de recomendación C).
- La trombolisis debe contemplarse solo en tromboembolias con disfunción ventricular grave o trombosis iliofemoral masiva con

riesgo de gangrena de la extremidad (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

– Se puede contemplar la embolectomía quirúrgica o percutánea como alternativa si existe contraindicación tanto para la heparinización como para el uso de tratamiento trombolítico (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

– El empleo de filtros de cava no está recomendado y solamente estarían justificados cuando la anticoagulación está contraindicada o ante una tromboembolia recurrente en pacientes correctamente anticoagulados (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

– Ante la decisión de implantar un FVC es preferible la colocación de un filtro temporal (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

### Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa a largo plazo

Se entiende como tratamiento a largo plazo la anticoagulación más allá de los 7-10 primeros días desde el establecimiento de la ETEV. Hay 4 estudios multicéntricos, aleatorizados, que han comparado la efectividad del tratamiento a largo plazo con HBPM frente a antagonistas de la vitamina K (AVK)<sup>76-79</sup> (tabla 6). Los resultados muestran que en pacientes con cáncer, el tratamiento con HBPM es más efectivo que los AVK, hecho que han corroborado metaanálisis posteriores. El primer metaanálisis incluyó 9 estudios aleatorizados, con un total de 1.908 pacientes con cáncer y demostró una disminución de la recurrencia de ETEV en el tratamiento con HBPM (RR: 0,47; IC del 95%, 0,32-0,71)<sup>80</sup>. Sin embargo, no se demostró un impacto significativo en la supervivencia (RR: 0,95; IC del 95%, 0,81-1,11), aunque un subestudio del ensayo CLOT demostró mejoría en la supervivencia en pacientes no metastásicos (*hazard ratio* [HR]: 0,50; IC del 95%, 0,27-0,95;  $p = 0,03$ )<sup>81</sup>. No se hallaron diferencias significativas en términos de seguridad y, más concretamente, en términos de hemorragia (RR: 1,05; IC del 95%, 0,53-2,10) o trombocitopenia (RR: 1,02; IC del 95%, 0,60-1,74)<sup>80</sup>. Otro metaanálisis incluyó 5 estudios aleatorizados que compararon tinzaparina con AVK y encontró que, al cabo de 1 año, se observaba una reducción en el riesgo de ETEV a favor de la tinzaparina (RR: 0,40; IC del 95%, 0,19-0,82;  $p < 0,01$ ), con una incidencia similar de acontecimientos hemorrágicos entre grupos<sup>82</sup>.

**Dosificación.** En lo referente a la dosis de las HBPM en el tratamiento a largo plazo (tabla 5), un metaanálisis ha analizado los resul-

**Tabla 6**

Ensayos que han comparado heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con warfarina para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)

Nombre del ensayo	Diseño	Población	Comparador	Intervención	Tasa de recurrencia de TEV	p	Referencia
CLOT	En abierto, multicéntrico, aleatorizado	672	Dalteparina 200 UI/kg 1 vez al día durante 5-7 días seguida de derivado de cumarina durante 6 meses	Dalteparina 200 UI/kg 1 vez al día 1 mes seguida de 150 UI/kg 1 vez al día 5 meses	El 17 frente al 9%	0,002	Lee et al, 2003
LITE	En abierto, multicéntrico, aleatorizado	200	HNF seguida de AVK	Tinzaparina 175 UI/kg 1 vez al día durante 3 meses	El 10 frente al 6% a los 3 meses El 16 frente al 7% a 1 año	ns a 3 meses 0,044 a 1 año	Hull et al, 2006
CANTHANOX	En abierto, multicéntrico, aleatorizado	146	Enoxaparina 1,5 mg/kg hasta INR terapéutico y warfarina 3 meses	Enoxaparina 1,5 mg/kg 1 vez al día durante 3 meses	El 4,2 frente al 3,0%	ns	Meyer et al, 2002
ONCENOX	En abierto, en paralelo, aleatorizado	122	Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h 5 días seguida de warfarina durante 3 meses (grupo 2)	Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h 5 días seguido de 1 mg/kg al día (grupo 1a) o enoxaparina 1,5 mg/kg 1 vez al día (grupo 1b)	6,3% (grupo 1b), 6,9% (grupo 1a) y 10% (grupo 2)	ns	Deitcher et al, 2006

AVK: antagonistas de la vitamina K; HNF: heparinas no fraccionadas; ns: no significativo.

tados a los 12 meses del uso de dosis profilácticas, intermedias y plenas en comparación con AVK en un total de 1.292 pacientes con cáncer. En comparación con los AVK, las dosis plenas disminuyeron las recurrencias (RR: 0,37; IC del 95%, 0,19-0,74) así como las intermedias (RR: 0,52; IC del 95%, 0,35-0,79), sin aumentar la incidencia de hemorragia<sup>83</sup>.

**Duración del tratamiento.** La duración óptima del tratamiento en los pacientes con cáncer está por definir. Los estudios establecen una duración de entre 3 y 6 meses, pero no hay datos más allá de los 6 meses ni tampoco ningún estudio ha comparado 3 frente a 6 meses.

#### Recomendaciones

- El tratamiento de elección a largo plazo de ETEV en pacientes oncológicos se basa en HBPM. El tratamiento con AVK estaría indicado a largo plazo solo cuando las HBPM no estén disponibles o estén formalmente contraindicadas (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).
- Se recomienda, en el caso de HBPM, el uso de dosis plenas (nivel de evidencia 1-, grado de recomendación B). Se puede valorar a partir de 1 mes de tratamiento reducir la dosis un 25% (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).
- El tratamiento debe mantenerse 6 meses. A partir de los 6 meses se deberá individualizar el beneficio/riesgo, valorando la posibilidad de mantenerlo en los pacientes de alto riesgo (metastásicos y/o en tratamiento con quimioterapia) con baja probabilidad de hemorragia. Se deberán discutir las opciones con el paciente (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

### Nuevos anticoagulantes orales

Actualmente se han desarrollado inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor X activado (rivaroxabán, apixabán) en el tratamiento de la ETEV. Sin embargo, la población oncológica está escasamente representada en los estudios. Los porcentajes de pacientes con cáncer en estos estudios oscilan desde el 5,6% en el estudio de ribaroxabán frente a HBPM seguida de AVK en TVP sintomática<sup>84</sup>, el 4,2% en el estudio de dabigatrán en el tratamiento a largo plazo de ETEV frente a AVK o placebo<sup>85</sup>, el 2,65% en el estudio de apixabán frente a HBPM seguido de AVK en el tratamiento agudo de la ETEV<sup>86</sup> o el 1,7% en el estudio de apixabán frente a placebo en el tratamiento a largo plazo de la ETEV<sup>87</sup>. Estos fármacos podrían tener una absorción impredecible y complicaciones gastrointestinales en los pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con mucositis. Además, el metabolismo y la eliminación podrían estar alterados por el empeoramiento de la función hepática o renal y no se conocen las interacciones farmacológicas con los quimioterápicos antineoplásicos<sup>88</sup>.

#### Recomendación

No existen datos suficientes para indicar los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con cáncer (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

### Tratamiento en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa recidivada

Tras un episodio de ETEV, los pacientes oncológicos tienen mayor riesgo de recidiva que los pacientes sin cáncer, tanto durante el tratamiento anticoagulante como una vez suspendido. Un estudio prospectivo con 842 pacientes estimó que la incidencia acumulada de tromboembolia recidivada a los 12 meses es de un 20,7% (IC del 95%, 15,6-25,8), correspondiente a un riesgo 3 veces mayor que en los pacientes sin cáncer, riesgo que además aumenta en estadios avanzados de la enfermedad<sup>6</sup>.

Los pacientes que experimentan una recidiva en el seno de tratamiento con AVK cuando el INR (*international normalisation ratio*) está

en rango infraterapéutico, pueden recibir HNF o HBPM mientras el INR alcanza el valor de entre 2,0 y 3,0. Si la recidiva ocurre con el INR en rango terapéutico se puede rotar a HBPM o fondaparinux<sup>89</sup>. Un estudio retrospectivo de 70 pacientes con ETV recidivado aumentó la dosis hasta valores terapéuticos o bien un 20-25% de dosis plenas en pacientes ya anticoagulados con HBPM, o en pacientes tratados con AVK se inició el tratamiento con HBPM<sup>90</sup> y se observó que solo un 8,6% de pacientes experimentaron una segunda recidiva durante el período de seguimiento de 3 meses, con un 4,3% de complicaciones hemorrágicas.

#### Recomendación

Si la recidiva ocurre con dosis profilácticas o intermedias de HBPM deberán iniciarse dosis plenas. Ante la recidiva de la ETEV con HBPM a dosis plenas se puede valorar el aumento de la dosis en un 20-25% o la inserción de un FVC (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D).

### Trombosis venosa profunda residual

En un metaanálisis reciente, que incluía ensayos clínicos y estudios observacionales, se observó que en los pacientes con cáncer la presencia de trombosis residual se asociaba con un incremento de la recidiva de ETEV 5 veces superior (OR: 5,14; IC del 95%, 1,59-16,65;  $p < 0,006$ )<sup>91</sup>. En este sentido, Siragusa et al realizaron un estudio, publicado solo como *abstract*, con 409 pacientes con cáncer diagnosticados de TVP y tratados durante 6 meses con HBPM. Se aleatorizaron, en función del resultado de la ecografía-Doppler, a 3 grupos: los pacientes con trombosis residual continuaron el tratamiento durante 6 meses más (grupo A1) o lo interrumpieron (grupo A2), mientras que a los pacientes sin trombosis residual se les suspendió el tratamiento (grupo B). El estudio demostró que, en un período de seguimiento de 12 meses, hubo una menor recurrencia de ETEV en el primer y el último grupo (14,2, 21,9 y 2,8%, respectivamente; A1 frente a B,  $p = 0,03$ ; A2 frente a B,  $p = 0,01$ ; A1 frente a A2,  $p = 0,73$ )<sup>92</sup>.

#### Recomendación

No existe suficiente conocimiento para establecer la continuación del tratamiento con HBPM ante la presencia de trombosis residual (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B).

### Enfermedad tromboembólica venosa incidental

La evidencia sobre el tratamiento de ETEV incidental es limitada y se basa en 2 estudios retrospectivos en pacientes con cáncer de pulmón y páncreas. En el primero, con 113 pacientes con cáncer de pulmón y EP incidental, 62 pacientes que no recibieron anticoagulantes tuvieron una mayor mortalidad respecto a la cohorte tratada<sup>93</sup>. Lo mismo ocurrió en los pacientes con ETEV incidental y cáncer de páncreas, con una reducción de la mortalidad del 70% en los pacientes tratados<sup>94</sup>. Por otro lado, se ha observado que la EP incidental tiene un riesgo de recidiva de ETEV, hemorragia y mortalidad similar a aquellos con EP sintomática<sup>95</sup>. Algunos expertos sugieren que en los casos de trombosis viscerales, si son completamente asintomáticas y con hallazgos radiológicos que sugieren la cronicidad del trombo, se puede valorar la omisión de la anticoagulación y se aconseja mantener controles periódicos para descartar una progresión<sup>89</sup>.

#### Recomendación

La ETEV incidental debe tratarse como el episodio sintomático (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D).

### Trombosis asociada a catéter venoso central

En ausencia de estudios aleatorizados en el contexto del tratamiento de una ETEV asociada a la presencia de un CVC en la pobla-



ción oncológica, el tratamiento está basado en la extrapolación de la experiencia clínica obtenida en el tratamiento de la TVP en extremidades inferiores.

En cuanto a la retirada del catéter, un pequeño estudio prospectivo de 74 pacientes mantuvo el tratamiento de HBPM seguida de AVK<sup>96</sup>. La retirada del catéter ocurrió en 32 pacientes (43%). No se observaron recidivas de la ETEV, y en 3 pacientes (4,7%) se objetivaron hemorragias importantes.

#### Recomendaciones

- El tratamiento de la trombosis asociada a CVC se realizará con HBPM a dosis terapéuticas durante 3-6 meses y se mantendrá indefinidamente si el catéter no es retirado (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).
- No es necesaria la retirada del CVC salvo que no vaya a ser utilizado, esté ocluido o no haya respuesta a la anticoagulación (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D).
- En los casos en que sea necesaria su retirada habría que esperar, al menos, de 5 a 7 días de tratamiento con HBPM con la intención de disminuir al máximo el riesgo de embolización y se mantendrá el tratamiento durante 3 meses tras la retirada (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

### Trombosis venosa visceral

En los últimos años, los avances en las técnicas de imagen diagnóstica han facilitado su detección y han contribuido a incrementar el diagnóstico incidental<sup>97</sup>.

Un registro prospectivo que analizó a 613 pacientes con trombosis de las venas esplánicas observó que aproximadamente el 31% de los pacientes tenía tumores sólidos o hematológicos. El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal. Entre los pacientes asintomáticos, no fueron tratados un 37,5%. El 96% de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas y el 69% de los pacientes con tumores sólidos recibieron tratamiento anticoagulante. En los primeros se utilizaron generalmente AVK (79,2%), mientras que los anticoagulantes más habituales entre los pacientes con tumores sólidos fueron las HBPM (67,7%)<sup>97</sup>.

#### Recomendaciones

- El tratamiento de las trombosis venosas abdominales sintomáticas en pacientes con cáncer se realizará con HBPM a dosis terapéuticas durante 6 meses (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).
- En el tratamiento de las trombosis venosas abdominales asintomáticas, especialmente si los hallazgos radiológicos sugieren cronicidad, habrá que valorar las características del paciente y el riesgo hemorrágico (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

### Síndrome posflebítico

El síndrome posflebítico o posttrombótico ocurre en aproximadamente el 20-25% de pacientes tras una TVP, aun a pesar de una anticoagulación óptima, y es grave en un 5-10% de casos. Los factores de riesgo más importantes para desarrollar un síndrome posttrombótico son la trombosis ipsilateral recurrente, la obstrucción residual o el reflujo después de una TVP, la localización proximal de la TVP (especialmente vena femoral común o superior) y la edad<sup>98</sup>. No hay estudios específicos que valoren las diferencias en pacientes oncológicos, aplicándose, por tanto, las mismas recomendaciones que a la población general.

Un metaanálisis llevado a cabo en el año 2010 revisó 5 estudios, en los cuales se evaluó la eficacia del uso de medias elásticas de compresión en pacientes con TVP<sup>99</sup>. En total se recogieron 338 pacientes y se desarrolló el síndrome en un 26% de los pacientes tratados con compresión elástica, comparado con un 46% de los controles. La compresión

venosa fue más efectiva en reducir la incidencia de síndrome posttrombótico grave (reducción del riesgo del 62%) que el leve-moderado (48%). Sin embargo, un estudio aleatorizado reciente compara 410 pacientes con medias de compresión con 395 con placebo y no mejora la incidencia de síndrome posttrombótico en el brazo experimental<sup>100</sup>. El pequeño número de estudios que ha evaluado la efectividad del tratamiento trombolítico para reducir el síndrome posttrombótico hace que no esté indicado su empleo de forma rutinaria<sup>101</sup>. De igual manera, datos retrospectivos en pacientes mayoritariamente sin cáncer muestran que la angioplastia y la colocación de un *stent* sobre segmentos venosos estenóticos u ocluidos parece que reducen el síndrome posflebítico<sup>102</sup>, aunque no está bien establecido quién se podría beneficiar de este tipo de tratamiento. Por otro lado, no hay ningún fármaco que se emplee específicamente para el tratamiento del síndrome posflebítico. Se han probado fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia venosa profunda, como los rutósidos, pero no han demostrado su utilidad ni en la prevención ni en el tratamiento del síndrome<sup>103</sup>.

#### Recomendación

El uso de medias de compresión reduce la incidencia del síndrome posflebítico en población general (nivel de evidencia 2, grado de recomendación C).

### Contraindicaciones de la anticoagulación en pacientes con cáncer y enfermedad tromboembólica venosa

Se consideran contraindicaciones de la anticoagulación terapéutica la hemorragia aguda no controlable, la hipertensión maligna, la hemorragia crónica significativa, la trombocitopenia de < 50.000 plaquetas/ $\mu$ l o la coagulopatía grave.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Un 50-60% de los pacientes con cáncer tienen insuficiencia renal, lo que incrementa el riesgo de hemorragia. En los casos con aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 ml/min, el tratamiento se puede iniciar con HNF, ya que un metaanálisis encontró que el uso de HBPM está asociado a un aumento significativo del riesgo de hemorragia grave respecto a los pacientes con función renal normal (OR: 2,25; IC del 95%, 1,19-4,27;  $p = 0,013$ )<sup>104</sup>. En caso de utilizar enoxaparina hay que tener en cuenta que el riesgo aumenta a dosis habituales, por lo que es necesaria la monitorización de los valores de anti-Xa<sup>105</sup>. La dalteparina parece no acumularse en profilaxis, pero sí en dosis terapéuticas<sup>105</sup>, aunque existen pocos datos clínicos hasta el momento. Tinzaparina es menos dependiente de la eliminación renal y hay datos limitados que sugieren que se podría usar en pacientes con insuficiencia renal grave-moderada<sup>106</sup>.

#### Trombocitopenia

Hay pocos estudios al alcance sobre el manejo de ETEV en pacientes oncológicos con trombocitopenia<sup>107</sup>, pero se ha demostrado que la anticoagulación con HBPM a dosis plenas es segura cuando el recuento es > 50.000 plaquetas/ $\mu$ l.

La trombocitopenia inducida por heparina es un desorden posttrombótico mediado por IgG. Se relaciona con características del paciente, contexto clínico y tipo de heparina empleada<sup>108</sup>. Fondaparinux produce el cuadro excepcionalmente, por lo que podría ser una opción en el contexto de trombocitopenia inducida por heparina<sup>107</sup>.

#### Tumor cerebral

Los pacientes con un tumor cerebral primario tienen más riesgo de complicaciones tromboticas<sup>109</sup>, pero hay pocos estudios publica-

dos al respecto. La colocación de FVC se asocia a una elevada frecuencia de complicaciones (hasta un 62%) y recidiva de TEV (40%) en estos pacientes<sup>74</sup>. Respecto al tratamiento farmacológico, este se considera superior a los FVC. En cuanto a las HBPM, la experiencia es limitada, pero los estudios que han incluido pacientes con tumor cerebral indican que son seguras y no se asocian a un riesgo aumentado de hemorragia<sup>110</sup>.

#### Pacientes en tratamiento con bevacizumab

Un grupo de pacientes oncológicos en aumento serían aquellos con ETEV y tratamiento con antiangiogénicos. Varios metaanálisis han mostrado que el riesgo de hemorragia grave en pacientes en tratamiento concurrente de bevacizumab y quimioterapia está aumentado, entre ellos el de Hapani, con un RR de 1,91 (IC del 95%, 1,36-2,68)<sup>111</sup>. Por otro lado, otro metaanálisis, que analiza los datos procedentes de 3 ensayos clínicos, concluye que el riesgo de hemorragia no está aumentado de forma significativa por el empleo concomitante de bevacizumab y anticoagulación terapéutica (el 4,1% de hemorragias graves en el grupo con bevacizumab frente al 4,2% en el grupo control)<sup>112</sup>.

#### Recomendaciones

- En insuficiencia renal se recomienda utilizar HBPM y monitorizar los valores de anti-Xa (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D).
- En el caso de trombocitopenia con recuento de plaquetas > 50.000/ $\mu$ l, la anticoagulación se puede establecer con HBPM a dosis plenas si no hay evidencia de hemorragia activa. En los pacientes con cifras < 50.000 plaquetas/ $\mu$ l, el tratamiento debe ser individualizado (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).
- El tratamiento de elección de una ETEV en pacientes con un tumor cerebral son las HBPM, siempre valorando de forma individual el riesgo de hemorragia (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D).
- El empleo conjunto de HBPM a dosis terapéuticas y de antiangiogénicos se debe individualizar, pero no constituye una contraindicación (nivel de evidencia 2++, grado de recomendación C).
- Si durante el tratamiento con bevacizumab se produce una ETEV aconsejamos esperar 2 semanas tras comenzar el tratamiento anticoagulante antes de reiniciar el antiangiogénico (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

#### Efectos pleiotrópicos

A tenor de los estudios actuales se sabe que los factores de la coagulación tienen un efecto sobre la diseminación de los tumores. El factor tisular es el principal factor promotor de la coagulación y su expresión aumenta en respuesta a un daño tisular o estímulos inflamatorios. Pero también es un factor producido por las células tumorales y su efecto sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en las propias células tumorales y en las células del endotelio vascular favorece la neoangiogénesis. Por otro lado, las células tumorales también expresan proteínas que regulan la lisis del trombo, de modo que hay un aumento de la urocinasa activadora del plasminógeno que facilita la hemorragia en muchos de estos pacientes, y, al contrario, puede existir un exceso de proteínas inhibidoras de la fibrinólisis que favorezca los episodios tromboembólicos. La síntesis de citocinas inflamatorias (IL-1, FNT, VEGF) por parte de las células tumorales y la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1) que interactúan con células endoteliales y células sanas, como las plaquetas y los monocitos, son otros mecanismos que explican el estado protrombótico y la capacidad de migración<sup>113</sup>. Hay 3 grandes ensayos que han analizado el posible papel de las HBPM en la supervivencia de los pacientes con cáncer: un análisis *post-hoc* del estudio CLOT<sup>81</sup>, el estudio MALT

(Malignancy and Low Molecular Weight-Heparin Therapy)<sup>114</sup> y el estudio FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study)<sup>115</sup>. En el estudio CLOT (tabla 6), 672 pacientes con cáncer y ETV fueron aleatorizados a recibir 6 meses de tratamiento con warfarina o HBPM (dalteparina). A los 12 meses de seguimiento, los pacientes no metastáticos tratados con HBPM presentaron una disminución en la mortalidad respecto a los tratados con warfarina (el 20 frente al 36%, respectivamente; HR: 0,50; IC del 95%, 0,27-0,95;  $p = 0,03$ ) que no se objetivó en el grupo de pacientes metastáticos (el 72 frente al 69%; HR: 1,1; IC del 95%, 0,87-1,4;  $p = 0,46$ )<sup>81</sup>. En el estudio MALT, 302 pacientes con cáncer metastático o localmente avanzado y sin antecedentes de episodio tromboembólico se aleatorizaron a recibir HBPM (nadroparina) o placebo durante 6 semanas. A los 12 meses de seguimiento se había reducido la mortalidad en un 12%, y en el análisis por intención de tratar se produjo un aumento en la supervivencia de 6,6 a 8 meses respecto a placebo. Las mayores diferencias en supervivencia se objetivaron en los pacientes con una esperanza de vida mayor de 6 meses, con una supervivencia mediana de 15,4 meses con nadroparina y 9,4 meses con placebo<sup>113</sup>. Por último, el estudio FAMOUS comparó el efecto que el tratamiento durante 1 año con HBPM (dalteparina) o placebo tenía en la supervivencia de 385 pacientes sin TEV con cáncer avanzado. En el análisis de supervivencia global no se encontraron diferencias a 1, 2 y 3 años. No obstante, en el subgrupo de mejor pronóstico (con una supervivencia superior a 17 meses), el grupo tratado con HBPM sí presentó un aumento significativo de la supervivencia respecto a placebo (el 78 frente al 55% y el 60 frente al 36%, a los 2 y 3 años, respectivamente;  $p = 0,03$ )<sup>114</sup>. El hecho de que los efectos en la supervivencia persistieran tiempo después de la suspensión de la HBPM podría sugerir un efecto beneficioso independiente del mecanismo anticoagulante.

En otro estudio centrado en 84 pacientes afectados de carcinoma de pulmón de célula pequeña (CPCP) con enfermedad extensa y sin ETEV se comparó el tratamiento con quimioterapia y HBPM (dalteparina) frente a quimioterapia con placebo<sup>116</sup>. El grupo que recibió HBPM tuvo una mayor supervivencia libre de progresión que el grupo que solo recibió quimioterapia (10 frente a 6 meses;  $p = 0,01$ ) y también una mayor supervivencia global (13 frente a 8 meses;  $p = 0,01$ ), con una reducción del riesgo de muerte en el grupo con HBPM (RR: 0,56; IC del 95%, 0,30-0,86;  $p = 0,012$ ). En otro estudio, que fue interrumpido prematuramente por reumatismo bajo, 38 pacientes con CPCP en estadio inicial fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar y HBPM (3.500 UI de bemiparina) durante 26 semanas frente a tratamiento estándar solo. La mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo de bemiparina (HR: 2,58; IC del 95%, 1,15-5,80;  $p = 0,022$ ). La tasa de respuesta del tumor fue similar en ambos grupos<sup>117</sup>.

La Colaboración Cochrane ha realizado 2 revisiones sistematizadas de la bibliografía: una incluyó ensayos de pacientes con cáncer sin ETEV, donde se comparaban anticoagulantes orales frente a no intervención o placebo<sup>118</sup>, y la segunda, heparina (HNF o HBPM) con ninguna intervención o placebo<sup>119</sup>. La revisión sobre warfarina no encontró un efecto estadístico significativo de esta en la reducción de la mortalidad a 6 meses, 1, 2 o 3 años, y en cambio sí se asociaba a un riesgo aumentado de hemorragia grave (RR: 4,24; IC del 95%, 1,85-9,68) y leve (RR: 3,34; IC del 95%, 1,66-6,74)<sup>117</sup>. La revisión sobre el tratamiento con heparina encontró que se asociaba a un beneficio en la supervivencia de la población con cáncer en general a los 24 meses (HR: 0,92; IC del 95%, 0,88-0,97) sin aumentar el riesgo de hemorragia. En un análisis de subgrupos se objetivó un claro beneficio de supervivencia en los pacientes con CPCP (HR: 0,86; IC del 95%, 0,75-0,98), que no fue estadísticamente significativo en los pacientes con cáncer avanzado (HR: 0,96; IC del 95%, 0,86-1,07)<sup>118</sup>. Es necesario realizar estudios, existiendo varios en marcha, que evalúen el beneficio en la supervivencia de las HBPM, tanto en dosis como en duración, en subgrupos de histologías y estadios concretos.

**Recomendación**

No recomendamos el uso sistemático de HBPM en pacientes con cáncer sin ETEV con la intención de mejorar la supervivencia (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación B).

**Conflicto de intereses**

V. Pachón Olmos ha recibido honorarios de LEO Pharma por comunicaciones a congreso y por asesoramiento.

M.J. Ramos Gallo ha recibido honorarios de LEO Pharma por comunicaciones a congresos y por consultoría.

M. Antoni Rebollo y D. Ballesteros Ortega han recibido honorarios de LEO Pharma por consultoría.

L. Iglesias Docampo ha recibido honorarios de Rovi por un *advisory board*; de Leo Pharma por ponencias en reuniones médicas y por consultoría.

A. Romera-Villegas ha recibido honorarios de LEO Pharma y Sanofi por asesoramiento científico.

E. Gallardo Díaz ha recibido honorarios de LEO Pharma y Rovi por conferencias.

A. Muñoz Martín ha recibido honorarios por conferencias y es *research funding* de LEO Pharma; es consultor de Rovi y Sanofi.

**Bibliografía**

- Trousseau A. 1865. Plegmasia alba dolens. Clinique medical de l'Hotel-Dieu de Paris. 2nd ed. Paris: Bailliere, J.B.; 1865. p. 654-712.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712-23.
- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sánchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119:60-8.
- Monreal M, Falga C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, Montes J. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1950-6.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-4.
- 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;100:3484-8.
- Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50.
- Intercollegiate Guideline Network. SIGN50: guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
- Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17:297-303.
- Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:439-49.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131-9.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
- Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377-82.
- 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;350:1795-8.
- Douma RA, Van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost*. 2010;104:831-6.
- Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2008;123:177-83.
- Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative*. *Ann Intern Med*. 1998;128:663-77.
- Streiff MB. Diagnosis and initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4889-94.
- Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1993;18:734-41.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al; PIOPEP II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
- Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-53.
- Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res*. 2001;102:V187-94.
- Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884-9.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:484-90.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group*. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9.
- Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med*. 2014;127:82-6.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18.
- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al; PROTECT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009;10:943-9.
- Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al; SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:601-9.
- Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy? *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138:2084-8.
- Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:1283-92.
- Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, Von Tempelhoff Gf, et al; TOPIC Investigators. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:159-65.
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE. A randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1959-65.
- Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:986-93.
- Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119:933-9.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1232-9.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2277-85.
- Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzen F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011;29:1757-64.
- Minor DR. Risk of venous thromboembolism with bevacizumab in cancer patients. *JAMA*. 2009;301:1434.
- Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49:287-97.
- Boersma RS, Jie KS, Verbon A, Van Pampus EC, Schouten HC. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2008;19:433-42.
- Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;13(4):CD006468.

45. Carrier M, Tay J, Fergusson D, Wells PS. Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2552-4.
46. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119:1325-75S.
47. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243:89-95.
48. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*. 2005;94:1181-5.
49. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *BMJ*. 1974;1:358-60.
50. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, Coleman RE, Creasman WT. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol*. 1984;63:92-8.
51. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2001;98:989-95.
52. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001217.
53. Catheline JM, Capelluto E, Gaillard JL, Turner R, Champault G. Thromboembolism prophylaxis and incidence of thromboembolic complications after laparoscopic surgery. *Int J Surg Invest*. 2000;2:41-7.
54. Holzheimer RG. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism--case report and review of the literature. *Eur J Med Res*. 2004;9:417-22.
55. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014;259:665-9.
56. Akl EA, Labedi N, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD009447.
57. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, Derlon A, Samii K, Samama CM, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1693-700.
58. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92:1212-20.
59. Kakkar AK, Agnelli G, Fisher W, George D, Lassen MR, Mismetti P, et al; SAVE-ABDO Investigators. Preoperative enoxaparin versus postoperative semuloparin thromboprophylaxis in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Am Surg*. 2014;259:1073-9.
60. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208:227-40.
61. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988;318:1162-73.
62. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg*. 1997;84:1099-103.
63. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallböök T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg*. 1995;82:496-501.
64. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:975-80.
65. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al; FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2384-90.
66. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2008;100:1176-80.
67. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD006649.
68. Van Doormaal FF, Raskob GE, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Lensing AW, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Subgroup analysis of the Matisse clinical trials. *Thromb Haemost*. 2009;101:762-9.
69. Ageno W, Grimwood R, Limbati S, Dentali F, Steidl L, Wells PS. Home-treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. *Haematologica*. 2005;90:220-4.
70. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *Am Heart J*. 1997;134:603-7.
71. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24:209-14.
72. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al; CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:31-8.
73. Comerota AJ. The current role of operative venous thrombectomy in deep vein thrombosis. *Semin Vasc Surg*. 2012;25:2-12.
74. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993;43:1111-4.
75. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2012;20:2865-72.
76. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:389-96.
77. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062-72.
78. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT). Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53.
79. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729-35.
80. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD006650.
81. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23:2123-9.
82. Laporte S, Bertoletti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res*. 2012;130:853-8.
83. Romera-Villegas A, Cairoli-Castellote MA, Vila-Coll R, Martí-Mestre X, Colomé E, Iguaz I. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:628-39.
84. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN investigators. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
85. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al; RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
86. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
87. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
88. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev*. 2014;28:1-8.
89. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013;122:2310-7.
90. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7:760-5.
91. Janakiram M, Sullivan M, Shcherba M, Guo S, Billett HH. A systematic review of the utility of residual vein obstruction studies in primary and secondary venous thrombosis. *Thrombosis*. 2013;2013:247913.
92. Siragusa S, Malato A, Mascheroni D, Ageno W, Bucherini E, Spadaro P, et al. The optimal duration of anticoagulant therapy in patients with cancer-related deep vein thrombosis: the advantage of using residual vein thrombosis (the Cancer-DACUS study). *Blood*. 2010;116:190.
93. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer*. 2010;69:330-6.
94. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost*. 2011;106:371-8.
95. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011;29:2405-9.
96. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-

- weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost.* 2007;5:1650-3.
97. Ageno W, Riva N, Schulman S, Bang SM, Sartori MT, Grandone E, et al; IRSVT study group. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:99-105.
  98. De Wolf MA, Wittens CH, Kahn SR. Incidence and risk factors of the post-thrombotic syndrome. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 1:85-94.
  99. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123:735-40.
  100. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383:880-8.
  101. Vedantham S. Thrombotic therapy for deep vein thrombosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009;11:129-35.
  102. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg.* 2010;51:401-8.
  103. Morling JR, Yeoh SE, Kolbach DN. Rutosides for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;CD005626.
  104. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-84.
  105. Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1629-32.
  106. Scotte F, Rey JB, Launay-Vacher V. Thrombosis, cancer and renal insufficiency: low molecular weight heparin at the crossroads. *Support Care Cancer.* 2012;20:3033-42.
  107. Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:1407-11.
  108. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2013;368:737-44.
  109. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* 1997;33:1592-6.
  110. Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol.* 2002;249:1409-12.
  111. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients. A meta-analysis. *Oncology.* 2010;79:27-38.
  112. Leigh NB, Bennouna J, Yis J, Moore N, Hambleton J, Hurwitz H. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer.* 2011;104:413-18.
  113. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res.* 2001;102:215-24.
  114. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005;23:2130-5.
  115. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22:1944-8.
  116. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1266-71.
  117. Lecumberri R, López Vivanco G, Font A, González Billalabeitia E, Gúrpide A, Gómez Codina J, et al. Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. *Thromb Res.* 2013;132:666-70.
  118. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuiico VE, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006466.
  119. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosuiico VE, Van Doormaal FF, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006652.