SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Carmen Salvador y Dr. Ángel Segura

MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Dra. Carmen Salvador y Dr. Ángel Segura

SUMARIO

Resumen	2
Modelos predictivos de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa	3
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Caso clínico 1. Enfermedad tromboembólica de repetición	19
Caso clínico 2. Enfermedad tromboembólica venosa previa al diagnóstico de cáncer	23

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las complicaciones más frecuentes e importantes en los pacientes oncológicos y, a veces, la primera manifestación de un cáncer oculto, siendo la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) las dos manifestaciones más importantes y frecuentes de esta enfermedad.

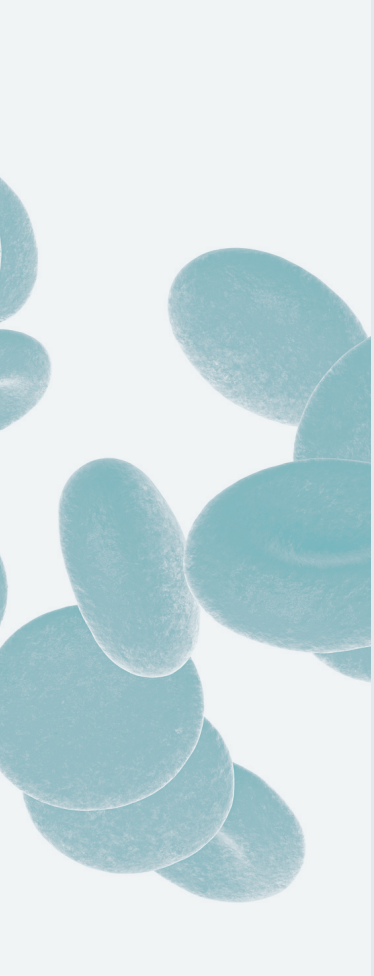
La ETV presenta una notable repercusión en la evolución de los pacientes con cáncer, empeorando su pronóstico y aumentando la morbimortalidad, lo que hace necesario instaurar un adecuado tratamiento anticoagulante a largo plazo que, en función de la patología de base y de los factores de riesgo de ETV del paciente, puede llegar a ser indefinido. Presenta un 12% de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas y un 20% de riesgo de recurrencia de ETV a pesar del tratamiento anticoagulante.

El riesgo de ETV en pacientes con cáncer se estima que es entre cuatro y siete veces superior a los pacientes sin cáncer, con diferencias entre los individuos e incluso a lo largo de la evolución de la propia enfermedad neoplásica dentro del mismo paciente. Por ello, cada vez cobra más relevancia identificar a los pacientes con un riesgo aumentado de ETV utilizando escalas predictivas para individualizar el riesgo. Distintas guías clínicas de sociedades importantes sugieren que es necesario utilizar modelos de valoración del riesgo de ETV para estratificar el riesgo y llevar a cabo las medidas preventivas necesarias que permitan reducir la incidencia de ETV.

La etiopatogenia de la ETV asociada al cáncer es multifactorial, depende de factores relacionados con el paciente, con el tipo de tumor, con el tratamiento recibido y con factores biológicos como el estado de hipercoagulabilidad originado por el propio cáncer, causado por la activación del sistema de coagulación, pudiendo favorecer el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID) crónica. Por otro lado, las células tumorales producen determinados factores biológicos que pueden estar implicados en el mecanismo de la trombosis: factores procoagulantes como el factor tisular (FT), micropartículas (MP), moléculas de adhesión y citocinas.

Existen diferentes modelos predictivos de riesgo de ETV. El **modelo de Khorana** identifica subgrupos con riesgo elevado de ETV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia ambulatoria, los cuales podrían beneficiarse de un tratamiento anticoagulante profiláctico para disminuir el riesgo de ETV y mejorar el pronóstico. Por otro lado, los pacientes con cáncer también presentan un riesgo de recurrencia de ETV de 3 a 4 veces mayor que los pacientes sin cáncer. El modelo que valora de forma específica el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer es el **modelo de Ottawa**. Sin embargo, una de las limitaciones de esta escala de valoración del riesgo es que no es posible valorar la leucopenia, la leucocitosis, la trombocitosis o el dímero-D como predictores independientes.

Palabras clave: enfermedad tromboembólica venosa, ETV, cáncer, modelos predictivos, Khorana, Ottawa.



MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Dra. Carmen Salvador
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Valencia

Dr. Ángel Segura
Instituto de Investigación Sanitaria La Fe
Valencia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con cáncer, y las dos manifestaciones más importantes y frecuentes de esta enfermedad son el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP)[1]. En los pacientes con cáncer los eventos tromboembólicos abarcan desde la ETV y trombosis arterial, la endocarditis trombótica no bacteriana y la tromboflebitis migratoria (signo de Trousseau), hasta síndromes sistémicos, como la coagulación intravascular diseminada (CID) y la anemia hemolítica microangiopática[2].

El riesgo de ETV en pacientes con cáncer se estima que es entre cuatro y siete veces superior a los pacientes sin cáncer y, aunque su incidencia en estos pacientes no está claramente establecida, esta puede oscilar desde el 0,8% hasta el 30% en algunas poblaciones, en función de múltiples factores como el tipo de tumor, el tratamiento recibido y factores relacionados con el propio paciente[3]. En un estudio poblacional con 235.149 casos de cáncer, la incidencia de episodios sintomáticos de ETV confirmados durante los 2 años de duración del estudio fue del 1,6%. El 12% de los episodios se produjeron en el momento del diagnóstico del cáncer y el 88% restante se observaron posteriormente. El riesgo fue 4-13 veces mayor en los pacientes con una enfermedad metastásica que en aquellos con una enfermedad localizada[4]. Como hemos

comentado previamente, la incidencia de la ETV varía en función del tipo de tumor: el cáncer de páncreas y los tumores cerebrales son los que presentan una mayor incidencia anual de ETV (14 y 11%, respectivamente), seguidos de la leucemia mieloide crónica (7,4%), los tumores gástricos (7,4%), de esófago (5,8%), riñón (4,3%) y pulmón (4,3%), mientras que el cáncer de mama presenta una incidencia muy baja (0,9%). Sin embargo, en algunas publicaciones se sugiere que estas tasas de ETV pueden estar infraestimadas, dado que en series de autopsias de pacientes con cáncer se han observado tasas de ETV entre el 50 y el 80%[5].

Otros estudios estiman la incidencia de la ETV entre 1,6 y 1,8 casos por 1.000 habitantes, aunque existen también otros estudios que fijan la incidencia en 3,0/1.000 habitantes[6]. El estudio VITAE (*VTE Impact Assessment Group in Europe*), por ejemplo, estima que en Europa se producen más de 1,5 millones de casos de ETV anuales, con 543.500 defunciones, 435.000 casos de TEP y 684.000 casos de TVP sintomáticas[7].

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y EL CÁNCER

Los tumores facilitan la activación del sistema de coagulación, pudiendo favorecer el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad o una CID crónica.

Las células tumorales producen determinados factores biológicos que pueden estar implicados en el mecanismo de la trombosis: factores procoagulantes como el factor tisular (FT), micropartículas (MP), moléculas de adhesión y citocinas. El FT es uno de los nexos comunes entre la ETV y el cáncer, es una glucoproteína transmembrana que se une al factor VIIa, formando el complejo FT-FVIIa, lo que conduce a la generación de trombina y fibrina tras activar a los factores X y IX.

El factor procoagulante del cáncer es una proteasa cisteína que activa directamente el factor X, con independencia del factor VII. Las células tumorales también segregan MP, que están relacionadas con el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer.

Las citocinas liberadas por las células tumorales inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por las células endoteliales. La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) intervienen en diversidad de funciones relacionadas con la actuación de las células endoteliales, los monocitos y los macrófagos en la vía de la coagulación, así como en la expresión de factores procoagulantes y moléculas de adhesión.

El aumento de expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales vasculares permite la unión de células tumorales, plaquetas y macrófagos a la pared vascular, facilitando la activación local de la coagulación y la formación del trombo, así como la extravasación celular y la invasión tumoral[8,9].

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Factores relacionados con el paciente

Existen múltiples factores de riesgo dependientes del paciente relacionados con la ETV. El riesgo de ETV es distinto entre los pacientes con cáncer e incluso en cada paciente a lo largo de la evolución de la propia neoplasia, dado que los factores de riesgo pueden ir modificándose a lo largo del tiempo.

Entre los factores de riesgo de ETV relacionados con el paciente se encuentran los siguientes:

- Edad avanzada.
- Presencia de comorbilidades: obesidad (índice de masa corporal, [IMC] ≥ 35),

infección, insuficiencia renal, respiratoria o cardiaca.

- Hospitalización o inmovilización prolongada.
- Historia de ETV previa.
- Consumo de tabaco.
- Sexo femenino.
- Raza negra.
- Embarazo.
- Cifra de plaquetas ≥ 350.000/mm^3, de leucocitos > 11.000/mm^3 y/o de hemoglobina < 10 g/ml, previa a la administración de quimioterapia.
- Elevación plasmática del dímero-D, la proteína C reactiva y/o proteína P-selectina.
- Estados de trombofilia genéticamente determinados (mutación del factor V de Leiden o de la protrombina 20210A) o adquiridos (embarazo).

Factores relacionados con la enfermedad oncológica

Los tumores sólidos con mayor riesgo de ETV son los cánceres de páncreas, estómago, cerebro, riñón, útero, pulmón y ovario, y entre las enfermedades hematológicas más trombogénicas destacan el mieloma, el linfoma y la leucemia aguda.

Entre los factores de riesgo relacionados con la enfermedad oncológica se encuentran los siguientes:

- Localización del tumor primario (páncreas, estómago, tumores cerebrales, pulmón, linfoma, mieloma, ginecológicos y genitourinarios, excepto próstata).
- Estadio: periodo inicial (3-6 meses) tras el diagnóstico del cáncer y enfermedad avanzada o metastásica.
- Enfermedad tumoral activa.
- Presencia de adenopatías regionales voluminosas con compresión vascular extrínseca.

Factores relacionados con el tratamiento

Los distintos tratamientos recibidos pueden incrementar también el riesgo de ETV:

- Cirugía mayor reciente.
- Administración de quimioterapia. La administración de quimioterapia incrementa el riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso, que puede ser hasta 6,5 veces mayor[10].
- Terapia hormonal: moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno o raloxifeno) e inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano).
- Presencia de un catéter venoso central.
- Uso de compuestos estrogénicos en la terapia hormonal sustitutiva y el tratamiento anticonceptivo oral.
- Terapia antiangiogénica: talidomida o lenalidomida (sobre todo, combinadas con doxorrubicina y dexametasona, respectivamente) y bevacizumab, si se asocia a quimioterapia.
- Uso de factores estimulantes de la eritropoyesis (epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina alfa).

Debido a la existencia de todos estos factores de riesgo, cada vez cobra más importancia identificar aquellos pacientes con un riesgo más elevado de ETV utilizando escalas predictivas para individualizar el riesgo[11]. Las principales guías de práctica clínica sugieren que es necesario utilizar modelos de valoración de riesgo de ETV para estratificar el riesgo y realizar las medidas preventivas necesarias que permitan reducir la incidencia de ETV[12,13].

UTILIDAD DE LOS MODELOS DE RIESGO

Los modelos de riesgo son sistemas de puntuación que intentan calcular el riesgo de ETV en función de los factores de riesgo. Su utilidad radica en identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo y así valorar la profilaxis primaria cuando no existe contraindicación para su uso. Sin embargo, pese a su importancia, existen pocos modelos robustos y con una precisión adecuada. Deben ser modelos con un alto valor predictivo positivo que permita apoyar el uso de tromboprofilaxis primaria o con alto valor predictivo negativo para limitar la duración del tratamiento en modelos predictivos de retrombosis.

MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Modelo de Khorana[14]

Este *score* es el único modelo predictivo validado de ETV sintomática en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Este modelo se desarrolló en una población de 4.066 pacientes con cáncer derivados de un estudio observacional de neutropenia asociada a quimioterapia llevado a cabo en 115 hospitales de Estados Unidos. Los pacientes tras iniciar un nuevo tratamiento de quimioterapia eran monitorizados hasta un total de cuatro ciclos con una mediana de seguimiento de 2,5 meses. Para poder ser incluidos era necesario que el diagnóstico de cáncer estuviera confirmado histológicamente. Se valoraron las siguientes variables clínicas: tipo de tumor (se incluyeron diversos tipos tumorales, aunque los más frecuentes fueron mama, pulmón, ovario, colon, sarcoma y linfomas), estadio tumoral, *performance status*, índice de masa corporal, variables sociodemográficas (edad, etnia, sexo…), cirugía reciente, uso de diuréticos, tratamiento con corticoides, factores de crecimiento derivados de colonias de granulocitos, variables de laboratorio, comorbilidad (diabetes, insuficiencia renal…), entre otras.

Se realizó una cohorte de validación con 1.365 pacientes y tras una mediana de seguimiento de 2,5 meses se observaron 88 pacientes con ETV (2,2%), el 75% de los cuales ocurrieron en los dos primeros ciclos.

Las variables que se asociaron de forma significativa con la ETV sintomática fueron:

- Tipo de tumor: se agruparon según el riesgo de ETV en tres categorías:
  - Muy alto riesgo: páncreas y estómago; incidencia de ETV 3 veces superior.
  - Alto riesgo: pulmón, linfoma, cáncer ginecológico, cáncer genitourinario (salvo el cáncer de próstata); incidencia de ETV 1-3 veces superior.
- Otros tumores: próstata, colorrectal y mama (incidencia menor a la media poblacional).
- Niveles de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/mm^3$.
- Niveles de hemoglobina < 10 g/dL o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, EPO).
- Leucocitos prequimioterapia $> 11.000/mm^3$.
- IMC ≥ 35 Kg/m^2.

En función del coeficiente de regresión obtenido para el modelo, se asignaron puntos a estas variables, permitiendo dividir a los pacientes en tres categorías (**Tabla I**): **riesgo bajo** (0 puntos), **riesgo intermedio** (1-2 puntos) y **riesgo alto** (mayor o igual a 3 puntos).

La incidencia de ETV sintomática en función de la puntuación de riesgo es: 0 puntos (categoría de bajo riesgo), de 0,3-0,8%; 1-2 puntos (categoría de riesgo intermedio), de 1,8-2%; mayor o igual a 3 puntos (categoría de alto riesgo), de 6,7-7,1%. Según este modelo los

Tabla I. Resumen de ensayos prospectivos.

Escala riesgo Khorana (Blood 2008)			Puntos
Localización	**Muy alto riesgo**	Estómago, páncreas	2
	Alto riesgo	Pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular	1
Cifra plaquetas (prequimioterapia)		≥ 350.000/mm^3	1
Hb y/o uso de EPO		< 10 g/dL	1
Cifra de leucocitos (prequimioterapia)		> 11.000/mm^3	1
IMC		≥ 35 Kg/m^2	1

EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

pacientes incluidos en las categorías de riesgo bajo e intermedio no se benefician de tromboprofilaxis primaria. Es importante destacar que en la categoría de alto riesgo el valor predictivo positivo fue de un 7,1% y el valor predictivo negativo del 98,5%, mientras que la sensibilidad fue del 40% y la especificidad del 88%. Todo esto muestra ciertas limitaciones en la capacidad de predicción pese a ser un modelo validado interna y externamente.

Validación externa del modelo de Khorana

Hasta la fecha se han realizado tres estudios de validación prospectiva e independiente del estudio de Khorana: el estudio de Moore[15], el estudio CATS[16,17] y el estudio de Mandala[18].

El **estudio Moore** es un estudio retrospectivo con 932 pacientes oncológicos con distintos tumores tratados con quimioterapia. Sin embargo, este estudio no es comparable con el estudio de Khorana, dado que se analizaron de forma conjunta los eventos arteriales y venosos.

La incidencia de enfermedad tromboembólica en la categoría de bajo riesgo fue del 13%, en la categoría de riesgo intermedio fue del 17,1% y en la categoría de alto riesgo fue del 28,2%.

El **estudio CATS** es un estudio observacional prospectivo que realizó una validación externa del modelo de Khorana con 819 pacientes. Se trataba de una población mixta (con diferentes tratamientos y sin ellos), por tanto, esta población no era exactamente la del estudio de Khorana (pacientes que reciben quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario). La probabilidad de ETV acumulada a los 6 meses para cada categoría de riesgo utilizando el modelo original fue de: categoría 0 (1,5%), categoría 1 (3,8%), categoría 2 (9,6%) y categoría 3 (17,7%)[16].

Finalmente, el **estudio de Mandala** analizó una población de 1.415 pacientes con cáncer avanzado incluidos en ensayos fase I. La mitad de los pacientes recibieron quimioterapia, un 20% aproximadamente tratamiento biológico y un 28% ambos tratamientos. La incidencia de ETV fue del 1,5% en la categoría de bajo riesgo, 4,8% en la de riesgo intermedio y 12,9% en la categoría de alto riesgo.

Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). Modelo de Khorana ampliado

El **estudio *Vienna Cancer and Thrombosis Study*** (**CATS**) es un estudio observacional prospectivo que realizó una validación externa del modelo de Khorana con

819 pacientes. En este estudio se incorporaron al modelo original de Khorana dos variables nuevas: el dímero-D y la P-selectina (**Tabla II**). El primero es un biomarcador utilizado habitualmente en el diagnóstico y valoración del riesgo de recurrencia de la ETV en población general[19], mientras que la P-selectina es una molécula que se encuentra directamente implicada en la formación del trombo al ser una molécula de adhesión celular[20,21]. La incidencia de ETV fue del 7,4%, pero la inclusión de estos biomarcadores permitió aumentar la capacidad de predicción del modelo, de forma que la probabilidad de ETV acumulada a los 6 meses para cada categoría de riesgo con el modelo ampliado fue: categoría 0 (1%), categoría 1 (4,4%), categoría 2 (3,5%), categoría 3 (10,3%), categoría 4 (20,3%), categoría mayor o igual a 5 (35%).

Este modelo no ha sido validado interna ni externamente y su principal limitación es la medición de la P-selectina, ya que no se encuentra disponible en la práctica clínica habitual.

En el estudio Vienna CATS se comprobó que el grado tumoral se asocia con un mayor riesgo de ETV en pacientes con cáncer. Observaron en un análisis multivariante que incluía el grado tumoral, la histología, localización, estadio, sexo y edad que los pacientes con alto grado tumoral tenían más riesgo de ETV de forma estadísticamente significativa en comparación con los pacientes de bajo grado (*hazard ratio* [HR]: 2; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,1 a 3,5; $p = 0{,}015$). La probabilidad de desarrollar ETV tras 6 meses fue superior en los pacientes con alto grado tumoral frente a los de bajo grado (8,2% *vs* 4%; *log-rank test* $p = 0{,}037$). Además, observaron que los pacientes de alto grado tenían niveles más elevados de dímero-D ($p = 0{,}008$), niveles de leucocitos más altos ($p < 0{,}001$) y niveles más bajos de hemoglobina ($p = 0{,}008$)[22].

Modelo PROTECHT

Basándose en el modelo de Khorana, se ha diseñado el **Modelo PROTECHT**, que incorpora la variable quimioterapia basada en el

Tabla II. Modelo de Khorana ampliado.

Escala riesgo Khorana (Blood 2008)			**Puntos**
Localización	**Muy alto riesgo**	Estómago, páncreas	2
	Alto riesgo	Pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular	1
Cifra plaquetas (prequimioterapia)		≥ 350.000/mm^3	1
Hb y/o uso de EPO		< 10 g/dL	1
Cifra de leucocitos (prequimioterapia)		> 11.000/mm^3	1
IMC		≥ 35 Kg/m^2	1
Vienna CATS Registry (Blood 2010) añade:			**Puntos**
Dímero-D		≥ 1,44 mcg/mL	1
P-selectina		≥ 53,1 mg/mL	1

EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

uso de cisplatino y/o gemcitabina. En este modelo, el tratamiento con cisplatino o gemcitabina añade un punto, y la asociación de ambos fármacos suma dos puntos al resultado inicial obtenido utilizando las cinco variables predictivas del modelo de Khorana. Los pacientes con una puntación mayor o igual a 3 son considerados de alto riesgo, mientras que los pacientes entre 0 y 2 se clasifican en riesgo bajo-intermedio de ETV. De los pacientes analizados, un 11,9% y un 32,8% se incluyeron en el grupo de alto riesgo según el modelo de Khorana y el Protecht, respectivamente. La incidencia de ETV en el grupo de alto riesgo fue del 33,3% y del 66,7%, respectivamente. A su vez, en el estudio se observó una reducción del 68% de la ETV en los pacientes que reciben tromboprofilaxis cuando son tratados con gemcitabina, con un descenso del 78% en la combinación de cisplatino y gemcitabina. Según estos resultados el modelo Protecht parece que muestra una mayor capacidad para identificar pacientes de alto riesgo de ETV en comparación con el *score* de Khorana[23,24].

Modelo CONKO

El **estudio CONKO** recoge 312 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o localmente avanzado del estudio CONKO-004, ambulatorios, tratando de reflejar una cohorte de pacientes con elevado riesgo de ETV sintomática. Este estudio incluye las variables del modelo de Khorana, más el *performance estatus* mayor o igual a 2. Este modelo identifica parámetros con tendencia a aumentar el riesgo de ETV. Sin embargo, muchos de estos ítems no presentan significación estadística, aunque pueden ayudar a tomar decisiones clínicas[25].

Modelo ONCOTHROMB-Tic Onco

Este estudio propone un índice denominado "**modelo de riesgo Tic Onco**" para estratificar el riesgo en el momento del diagnóstico del cáncer. Este modelo analiza los factores de riesgo clínicos y genéticos para desarrollar una trombosis. Es el primer modelo que utiliza variables genómicas en la predicción del riesgo de ETV en los pacientes con cáncer. El estudio incluyó a 391 pacientes ambulatorios con diagnóstico reciente de cáncer candidatos a quimioterapia, recogiendo un total de 71 pacientes con riesgo de ETV. El estudio confirma que el modelo de riesgo Tic Onco es significativamente mejor en la identificación de pacientes de alto riesgo de ETV que el modelo de Khorana (área bajo la curva de 0,73 *versus* 0,58 [$p < 0{,}001$]; con una sensibilidad del 49% *versus* 22% [$p < 0{,}001$] y una especificidad del 81% *versus* 82% [$p = 0{,}823$])[26]. El perfil genómico se asoció de forma independiente al riesgo de ETV y, junto con el tipo de tumor y estadio de la enfermedad, son las tres variables con mayor relevancia en la predicción del riesgo de ETV.

Modelo COMPASS-CAT

El **estudio COMPASS-CAT** "***Prospective Comparison of Methods for thromboembolic risk Assessment with clinical Perceptions and AwareneSS in real life patients—Cancer Associated Thrombosis***" utilizó una cohorte de 1.023 pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia con diagnóstico de cáncer de mama (61%), pulmón (13%), ovario (8,6%) y colorrectal (17%), tanto en estadios localizados (30%) como avanzados (70%). Las variables incluidas en el modelo fueron: tratamiento con antraciclinas o terapia hormonal, tiempo desde el diagnóstico de cáncer, catéter venoso central, estadio tumoral, presencia de factores de riesgo cardiovascular, hospitalización reciente por enfermedad médica aguda, historia personal de ETV y recuento de plaquetas. Tras 6 meses de seguimiento los pacientes fueron estratificados en

grupos de bajo/intermedio y alto riesgo de ETV con tasas del 1,7% y 13,3%, respectivamente. El área bajo la curva fue de 0,85, la sensibilidad y especificidad fueron del 88% y del 52%, respectivamente. Este modelo incluye factores de riesgo de ETV fáciles de recoger, al igual que el modelo de Khorana, e incluso es aplicable tras el inicio del tratamiento[27].

Modelo ONKOTEV

El **estudio ONKOTEV** incluye de forma prospectiva a 843 pacientes con cáncer activo y trata de valorar el riesgo de ETV en pacientes oncológicos ambulatorios.

Los factores de riesgo que se asociaron significativamente a ETV, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, fueron: la presencia de enfermedad metastásica, la compresión de estructuras vasculares/linfáticas por el tumor, la historia previa de ETV y una puntación según el modelo de Khorana mayor a 2. Este estudio muestra una mejoría del área bajo la curva de este modelo sobre el modelo Khorana. Sin embargo, este estudio está únicamente validado por *bootstrap* y no ha sido validado prospectivamente por el momento[28].

Modelo de Pabinger, *et al.*

Para la realización del **modelo de Pabinger, *et al.*** se utilizaron dos cohortes de pacientes oncológicos: la cohorte de *Vienna Cancer and Thrombosis Study* (CATS = 1.423) y la cohorte del estudio multinacional MICA (n = 832) para identificar a los pacientes oncológicos con alto riesgo de ETV. La cohorte de CATS se utilizó para seleccionar las variables del modelo, que fueron la localización tumoral y el dímero-D. La cohorte MICA se utilizó para realizar la validación externa, mostrando una buena correlación y capacidad discriminativa. Este modelo es muy sencillo, únicamente emplea dos variables, y reclasifica correctamente una proporción de pacientes significativa respecto al *score* de Khorana[29].

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los modelos comentados anteriormente, con las variables seleccionadas en cada modelo (**Tabla III**).

Tabla III. Modelos de riesgo.

	Modelo Khorana[14]	Modelo Vienna CATS[22]	Modelo PROTECHT[23,24]	Modelo CONKO[25]	Modelo ONCOTHROMB-Tic Onco[26]	Modelo COMPASS-CAT[27]	Modelo ONKOTEV[28]	Modelo de Pabinger, *et al.* 2018[29]
Número de variables	5	7	6	6	5	8	8	2
Variables								
Tipo de tumor (muy alto riesgo/ alto riesgo)	X	X	X	X	X	-	X	X
Anemia (hemoglobina < 10 g/dL) o uso de eritropoyetina	X	X	X	X	-	-	X	-
Leucocitosis > 11 x 10^9/L	X	X	X	X	-	-	X	-

Tabla III. *Continuación.*

	Modelo Khorana[14]	Modelo Vienna CATS[22]	Modelo PROTECHT[23,24]	Modelo CONKO[25]	Modelo ONCOTHROMB-Tic Onco[26]	Modelo COMPASS-CAT[27]	Modelo ONKOTEV[28]	Modelo de Pabinger, *et al.* 2018[29]
Trombocitosis (plaquetas ≥ 350 x 10^9/L)	X	X	X	X	-	X	X	-
IMC (Kg/m^2)	X IMC > 35	X IMC > 35	X IMC > 35	X IMC > 35	X IMC > 35	-	X IMC > 35	-
Dímero-D ≥ 1,44 g/L	-	X	-	-	-	-	-	X
P-selectina ≥ 53,1 g/L	-	X	-	-	-	-	-	-
Quimioterapia basada en gemcitabina/ platino	-	-	X	-	-	-	-	-
WHO *performance status* ≥ 2	-	-	-	X	-	-	-	-
Riesgo genético	-	-	-	-	X	-	-	-
Estadio tumoral	-	-	-	-	X	X	X	-
Historia familiar de ETV	-	-	-	-	X		-	-
Antraciclinas o terapia hormonal	-	-	-	-	-	X	-	
Tiempo desde el diagnóstico de cáncer	-	-	-	-	-	X	-	-
Catéter venoso central	-	-	-	-	-	X	-	-
Presencia de factores de riesgo cardiovascular	-	-	-	-	-	X	-	-
Hospitalización reciente por enfermedad	-	-	-	-	-	X	-	-
Historia personal de ETV	-	-	-	-	-	X	X	-
Compresión tumoral vascular/linfática	-	-	-	-	-	-	X	-

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal.

ESCALAS PREDICTIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Test de Wells

El **test de Wells** es el único modelo validado en pacientes ingresados para la estimación del riesgo de TEP y es el más ampliamente utilizado. Tiene un valor de corte de 4 puntos, realiza una clasificación dicotómica entre probable e improbable y establece una clasificación con tres probabilidades de riesgo: 0-1: riesgo bajo; 2-6: riesgo intermedio; ≥ 7: riesgo alto (**Tabla IV**).

Tabla IV. Puntuación de Wells para el tromboembolismo pulmonar.

Características clínicas	Puntos
TEP más probable que un diagnóstico alternativo	3
Sospecha de TVP	3
Taquicardia (> 100 lpm)	1,5
Cirugía o inmovilización (en el mes previo)	1,5
Antecedentes de TEP o TVP	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer activo	1

Lpm: latidos por minuto; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

En los pacientes con cáncer activo, dímero-D negativo y probabilidad de TEP baja según el test de Wells (< 2), queda razonablemente descartado un TEP. Si la probabilidad es media o alta, se requieren otras pruebas diagnósticas para confirmar el TEP[30,31].

Este test también está adaptado para un paciente con sospecha de TVP. Existen varios modelos clínicos para predecir esta probabilidad, de los cuales el más conocido es el test de Wells para la TVP (**Tabla V**), que divide a los pacientes en tres categorías: riesgo bajo

Tabla V. Puntuación de Wells para la trombosis venosa profunda.

Características clínicas	Puntos
Cáncer activo	1
Inmovilización previa del miembro inferior	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 4 semanas previas	1
Dolor localizado en el sistema venoso profundo	1
Edema de todo un miembro inferior	1
Edema en una pierna	1
Edema más calor en un miembro inferior	1
Venas colaterales superficiales no varicosas	1
Probabilidad similar de otro diagnostico alternativo	-2

(0 puntos), riesgo intermedio (1-2 puntos) y riesgo alto (≥ 3 puntos); la prevalencia de TVP es del 5, 17 y 53% para estos grupos, respectivamente (**Tabla V**).

Test de Ginebra revisado

El **Test de Ginebra revisado** debe utilizarse en una población con una prevalencia de TEP mayor del 20% (**Tabla VI**), y clasifica al paciente en tres probabilidades de riesgo: riesgo bajo (< 2); riesgo intermedio (2-6) y riesgo alto (≥ 6)[32].

NUEVOS BIOMARCADORES

A lo largo de los últimos años se han ido identificando potenciales biomarcadores, algunos ya conocidos y asociados al desarrollo de ETV, como mutaciones en el factor V de Leiden o en la protrombina[33]. A diferencia de otros biomarcadores, estos genes —cuando presentan mutaciones— permanecen estables y no varían en función de otras circunstancias, por lo que son fácilmente reproducibles. El estudio CATS analizó el riesgo de trombosis en función del factor V de Leiden. En este estudio se incluyeron 982 pacientes, de los cuales un 7,3% presentaban el factor V Leiden (2 homocigotos y 70 heterocigotos), que fueron seguidos durante un periodo máximo de 2 años. El 13,9% de estos pacientes con factor V de Leiden desarrollaron una ETV frente al 7,6% de los pacientes que no lo tenían, destacando que los dos pacientes homocigotos desarrollaron una ETV.

El estudio concluye que el factor V de Leiden duplica el riesgo de ETV y es un factor de riesgo independiente del cáncer. Por todo ello, se podría utilizar para valorar el riesgo individual de trombosis en los pacientes con cáncer.

Tabla VI. Puntuación de Ginebra revisada para tromboembolismo pulmonar.

Características clínicas	Puntos
Edad ≥ 65 años	1
Antecedente de TVP o TEP	3
Cirugía con anestesia general o fractura de miembro inferior en un mes previo	2
Cáncer activo (sólido o hematológico) o curado en un año previo	2
Dolor unilateral en pierna	3
Hemoptisis	2
Taquicardia 75-94 lpm	3
Taquicardia ≥ 95 lpm	5
Dolor a la palpación y edema unilateral en pierna	4

Lpm: latidos por minuto; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

ESCALAS PARA PREDECIR EL RIESGO DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo de recurrencia de ETV de 3 a 4 veces mayor que los pacientes sin cáncer[34]. En un estudio prospectivo con 842 pacientes oncológicos y ETV tratados con warfarina se observó una incidencia acumulada de recurrencia de ETV del 20,7% a los 12 meses frente al 6,8% de los pacientes sin cáncer[35]. En los ensayos clínicos más recientes realizados en pacientes con cáncer en tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a largo plazo las cifras de recurrencia son cercanas al 10%[36,37]. Se han publicado a lo largo de los últimos años varias escalas para individualizar el tratamiento extendido más de 6 meses en pacientes con cáncer (**Tabla VII**).

Especial mención requiere el modelo que valora de forma específica el riesgo de recurrencia de ETV en pacientes con cáncer, el modelo de Ottawa[38]. Se trata de un estudio desarrollado en 543 pacientes con cáncer que incluye edad, tipo de tumor primario, sexo y estadio tumoral. Con estas variables se elaboró una escala con una puntuación mínima de -3 y máxima de 3, estableciendo dos grupos de riesgo de recurrencia de ETV: bajo riesgo (≤ 0) (4,5% de riesgo de recurrencia) y alto riesgo (> 1) (19% de riesgo de recurrencia) (**Tabla VIII**).

Esta escala fue validada en una población de 819 pacientes oncológicos[38]. El estudio fue también validado por un grupo holandés en 2013 con una población de 419 pacientes, mostrando resultados similares[39]. Sin embargo, un estudio de validación coreano con 500 pacientes oncológicos no consiguió demostrar la validez del modelo[40]. Una de las limitaciones de este estudio es que no es posible valorar la leucopenia, la leucocitosis, la trombocitosis o el dímero-D como predictores de riesgo independientes.

Tabla VII. Escalas para individualizar el tratamiento extendido más de 6 meses.

	Rodger MA, *et al.* 2008[41]	**Vienna Prediction Model 2010[42]**	**DASH *score* 2012[43]**	**Ottawa *score* 2012[38]**
Nº pacientes	646	929	1.818	543
Cohorte	Prospectiva	Prospectiva	Metaanálisis	Retrospectivo en pacientes con cáncer
Variables predictivas	Hombre: no. Mujer: - Edad ≥ 60 años. - Signos de PTS. - IMC ≥ 30 Kg/m^2 - Dímero-D ≥ 250 durante la anticoagulación.	- Sexo. - Localización de la primera ETV. - Dímero-D tras anticoagulación.	- Dímero-D anormal tras anticoagulación. - Edad < 50 años. - Hombre. - Tratamiento hormonal.	- Sexo. - Localización tumoral. - Estadio tumoral. - Previo ETV.
Baja probabilidad de recurrencia	≤ 1 punto, 1,6% (IC 95%: 0,3-4,6)	≤ 180 puntos, 4,4% (IC95%: 2,7-6,2)	≤ 1 punto, 3,1% (IC 95%: 2,3-3,9)	≤ 0 puntos, ≤ 4,5%

IMC: índice de masa corporal; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; PTS: síndrome postrombótico.

Tabla VIII. Puntuación de Ottawa: riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer.

Variable	Coeficiente de regresión	Puntos
Sexo femenino	0,59	1
Cáncer de pulmón	0,94	1
Cáncer de mama	-0,76	-1
Estadio I TNM	-1,74	-2
ETV previa	0,40	1
Probabilidad clínica		
Baja probabilidad (≤ 0)		-3 a 0
Alta probabilidad (> 1)		1 a 3

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RECURRENCIA

El factor circulante tisular es un biomarcador que se ha estudiado para predecir de forma inicial la ETV en pacientes oncológicos, pero no se ha valorado en la recurrencia.

El estudio CATCH (*Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis*) es el primer estudio que describe el factor circulante tisular como potencial biomarcador de ETV recurrente en pacientes con cáncer que se encuentran en tratamiento anticoagulante[44].

CONCLUSIONES

- El riesgo de ETV en pacientes con cáncer se estima que es entre 4 y 7 veces superior a los pacientes sin cáncer, con diferencias entre los individuos e incluso a lo largo de la enfermedad neoplásica dentro del mismo paciente.
- Cada vez cobra más relevancia la identificación de los pacientes con un riesgo aumentado de ETV utilizando escalas predictivas para individualizar el riesgo. Guías clínicas importantes sugieren que es necesario utilizar modelos de valoración del riesgo de ETV para estratificar el riesgo y llevar a cabo las medidas preventivas necesarias que permitan reducir la incidencia de ETV.
- La etiopatogenia de la ETV asociada al cáncer es multifactorial, depende de factores relacionados con el paciente, con el tipo de tumor, con el tratamiento recibido y con factores biológicos como el estado de hipercoagulabilidad originado por el cáncer.
- El modelo de Khorana identifica subgrupos con riesgo elevado de ETV en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia ambulatoria, los cuales podrían beneficiarse de un tratamiento anticoagulante profiláctico para disminuir la incidencia de ETV y mejorar el pronóstico.
- El modelo ampliado de Khorana incluye dos variables nuevas: el dímero-D y la P-selectina. La inclusión de estos biomarcadores permitió aumentar la capacidad de predicción del modelo, pero no ha sido validado interna ni externamente y su principal limitación es la medición de la P-selectina, que no se encuentra disponible en la práctica clínica habitual.
- En los últimos años se han desarrollado otros modelos predictivos de ETV capaces de aumentar la capacidad de predicción del modelo de Khorana y que están pendientes de validar.
- En lo referente al diagnóstico es importante valorar la probabilidad clínica de presentar una ETV (test de Wells, test de Ginebra) previo a la realización de una prueba de imagen. Un dímero-D negativo se asocia a una baja probabilidad clínica de ETV y descartaría una ETV (aunque en los pacientes con cáncer suele estar elevado).
- Los pacientes con cáncer presentan un riesgo de recurrencia de ETV de 3 a 4 veces mayor que los pacientes sin cáncer. El modelo que valora de forma específica el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer es el modelo de Ottawa. Sin embargo, una de las limitaciones de este modelo es que no es posible valorar la leucopenia, la leucocitosis, la trombocitosis o el dímero-D como predictores independientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Martín A, Font Puig C, Navarro Martín LM, et al. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2014;16(12):1079-90.
2. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine. 1977;56:1-37.
3. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. Cancer. 2012;118:3053-61.
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med. 2006;166(4):458-64.
5. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. Thromb Res. 2007;120(Supl 2):41-50.
6. Bugés J, Cairols M, Conget F, de las Heras G, Epelde F, Falgá C, et al. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. S&H Medical Science Service 2006. P. 9. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98(4):756-64.
8. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. Thromb Res. 2013;131(Suppl 1): S59-S62.
9. Cruz Hernández JJ, Martín Jiménez M, Muñoz Martín A, et al. II Consenso SEOM sobre la Enfermedad Tromboembólica en Pacientes con Cáncer. ISBN: 978-84-941074-8-1.
10. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy induced thrombosis. Thromb Res. 2006;118:555-68.
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e195S-e226S.
12. Gould MK, García DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(Suppl 2):e227S-277S.
13. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. Curr Oncol. 2014;21:e504-e514.
14. 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.
15. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatinbased chemotherapy. A large retrospective analysis. J Clin Oncol. 2011;29:3466-73.
16. 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.
17. Ageno W, Squizzato A, García D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2006;32:651-8.
18. Mandala M, Clerici M, Corradino I, Vitalini C, Colombini S, Torri V, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. Ann Oncol. 2012;23:1416-21.
19. Pabinger I, Ay C. Biomarkers and venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:332-6.
20. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). Blood. 2008;112:2703-8.
21. Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, Wagner O. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2007;97:880-3.
22. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol. 2012;30:3870-5.

23. Verso M, Agnelli G, Barni S. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med. 2012;7:291-2.
24. Barni S, Labianca R, Agnelli G, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. Journal of Translational Medicine. 2011;9:179.
25. 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(41):20848.
26. Muñoz A, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. British Journal of Cancer. 2018;118(8):1056-61.
27. Geritziafas G, Taher A, Abdel H, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. The Oncologist. 2017;22:1-10.
28. Cella C, Di Minno G, Carlomagno C, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV study. The Oncologist. 2017;22:1-8.
29. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independente prospective cohorts. Lancet Heamatol. 2018;5:e289-98.
30. 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.
31. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. Br J Cancer. 2012;345:e6564.
32. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012;379:1835- 46.
33. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter EM, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients —results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). J Thromb Haemost. 2015;13:17-22.
34. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11:56-70.
35. 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.
36. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. 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.
37. Deitcher SR, Kessler CM, MerliG, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. ONCENOX Investigators. 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.
38. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer associated venous thromboembolism. Circulation. 2012;126:448-54.
39. Den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. J Thromb Haemost. 2013;11:998-1000.
40. Ahn S, Lim KS, Lee YS, Lee JL. Validation of the clinical prediction rule for recurrent venous thromboembolism in cancer patients: the Ottawa score. Support Care Cancer. 2013;21:2309-13.
41. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008;179:417-26.
42. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation. 2010;121:1630-36.
43. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism. A proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost. 2012;10:1019-25.
44. Khorana A, Kamphuisen P, Meyer G, et al. Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. J Clin Oncol. 2016;35:1078-85.

CASO CLÍNICO 1

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DE REPETICIÓN

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 40 años sin ningún antecedente patológico, no tomaba ningún tratamiento médico y no refería hábitos tóxicos.

HISTORIA ONCOLÓGICA

La paciente debutó de su enfermedad con tres episodios seguidos de trombosis venosa profunda (TVP): dos en miembros inferiores y, posteriormente, un episodio en miembro superior izquierdo. Por este motivo fue estudiada en el hospital, donde se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) cada 24 horas y se planteó si existía una causa subyacente para este fenómeno, dado que la paciente no parecía tener ningún factor de riesgo para presentar una TVP. Finalmente, se decidió realizar una tomografía axial computarizada (TAC), donde se observó una masa hiliar izquierda acompañada de múltiples adenopatías.

Ante estos hallazgos, se realizó una punción con aspiración con aguja fina (PAAF) siendo el diagnóstico un carcinoma de células grandes de probable origen pulmonar. Se decide entonces, dado el buen estado de base de la paciente (octubre de 2013), llevar a cabo una intervención quirúrgica. Pero durante la intervención se descubre una carcinomatosis en el lóbulo inferior izquierdo, no visible en la TAC, con afectación pleural y múltiples adenopatías, por lo que el tumor resulta ser irresecable. Por tanto, se realiza únicamente toma de biopsias y talcaje. La anatomía patológica definitiva es de adenocarcinoma de pulmón tipo papilar. Tras estos procedimientos, la paciente ingresa en el Servicio de Oncología Médica para completar estudio e iniciar tratamiento oncológico.

A la llegada al Servicio de Oncología Médica la paciente presenta un *performance status* de 1. La exploración física muestra pequeñas adenopatías supraclaviculares, no observadas previamente, e hipoventilación auscultatoria en base izquierda, sin otros hallazgos de interés. Ante los nuevos hallazgos en la exploración física se solicita nuevamente un estudio de extensión y se solicitan mutaciones de EGFR. En la TAC se descubre una única lesión ósea, por lo que el diagnóstico definitivo es "adenocarcinoma de pulmón estadio T2b N3 M1b".

La mutación del EGFR resulta positiva, con delección en el exón 19, por lo que se decide empezar tratamiento de primera línea con erlotinib 150 mg/24 horas.

EVOLUCIÓN

La paciente se mantiene en respuesta parcial en tratamiento con erlotinib 150 mg/24 horas hasta enero de 2014, cuando presenta una fractura patológica en L4. En ese momento se administra radioterapia local con intención radical y se mantiene el inhibidor de la tirosina kinasa hasta mayo de 2014 cuando presenta clara progresión y se decide incluirla en un ensayo clínico con osimertinib. La paciente se mantiene en respuesta parcial hasta marzo de 2015 cuando presenta nuevamente progresión de la enfermedad y se inicia tratamiento con nivolumab.

Estando la paciente estable dentro de la situación, en agosto de 2015 acude a Urgencias por un cuadro de disnea de súbita aparición y dolor torácico. Ante la elevada sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP), de acuerdo a la escala de Wells, se realiza una TAC y se confirma el diagnostico de TEP Y trombosis ilíaca bilateral. Esta prueba se acompaña de una analítica en la que se detecta un dímero-D de17,762 ng/mL. Dada la enfermedad de base de la paciente, se desestima fibrinolisis y se decide el ingreso e inicio de tratamiento con HBPM, medicación que la paciente había abandonado por decisión propia un año antes, pese a las recomendaciones médicas.

Durante el ingreso en la Sala de Oncología, se realiza ANGIO-TAC con la intención de completar el estudio. Aquí se confirma el diagnóstico de TEP y trombosis ilíaca bilateral pero, además, se descubre que existe progresión de la enfermedad, con aumento del tamaño de la lesión primaria en el lóbulo inferior izquierdo y empeoramiento de la enfermedad metastásica ósea, junto con metástasis suprarrenal de nueva aparición.

La paciente evoluciona favorablemente y finalmente se le da el alta hospitalaria con tratamiento de HBPM cada 12 horas. Tres semanas después, la paciente acude nuevamente a Urgencias con un cuadro de dolor, edema, calor e impotencia funcional en el miembro inferior izquierdo que no presentaba previamente. Se ingresa nuevamente a la paciente, se realizan nuevas pruebas complementarias y se descubre una progresión del trombo en el miembro inferior izquierdo junto con persistencia de la TVP bilateral a nivel de las ilíacas. Además, se descubre de nuevo la progresión de la enfermedad de base. Por este motivo, y dado el elevado riesgo de recurrencias según la escala de Ottawa, se decide poner un filtro de vena cava y aumentar la dosis de HBPM terapéutica (se incrementa la dosis terapéutica aproximadamente un 30%), dado el fracaso del tratamiento en el control de la enfermedad trombótica. Por otro lado, ante la progresión de la enfermedad a pesar de las tres líneas previas, se decide comenzar con cisplatino-gemcitabina, administrándose las dos primeras dosis durante el ingreso. La paciente es dada de alta. Dada la estabilidad en Consultas Externas se ajusta la dosis de HBPM cada 24 horas.

Sin embargo, un mes más tarde, la paciente acude nuevamente a Urgencias. En esta ocasión, la paciente presenta un cuadro prácticamente idéntico al anterior, pero en el miembro inferior derecho. Se realizan las mismas pruebas complementarias, en las que se observa una progresión de la TVP, ahora en el miembro contralateral. En esta ocasión, además, se hace un estudio de trombofilia con medición de antitrombina del 132%. Se ajusta nuevamente la dosis de HBPM cada 12 horas y se decide el alta hospitalaria.

Finalmente, la paciente fallece por progresión de enfermedad en abril de 2016.

CUESTIONARIO 1

Respecto al caso clínico presentado, responda las siguientes preguntas.

1. ¿Se debe realizar el seguimiento de los parámetros biológicos de hipercoagulabilidad en pacientes con cáncer que han desarrollado una trombosis?
a. Se deben hacer como marcador de riesgo.
b. La elevación de distintos marcadores puede ser reflejo de la trombosis y no de la enfermedad propiamente dicha.
c. La elevación de distintos marcadores puede ser reflejo de la enfermedad y no de la trombosis propiamente dicha.
d. La elevación de distintos marcadores es reflejo únicamente de la trombosis.

2. ¿Estos marcadores ayudan a decidir el tiempo de terapia antitrombótica?
a. Los marcadores biológicos nos ayudan a determinar el tiempo de terapia.
b. Las guías recomiendan tratar a los pacientes un mínimo de 3-6 meses y mantener el tratamiento en función de la enfermedad. Los marcadores biológicos, por tanto, no determinan el tiempo de terapia.
c. Los marcadores biológicos no nos ayudan a determinar el tiempo de terapia.
d. Las guías recomiendan tratar a los pacientes un mínimo de 3-6 meses y posteriormente suspender el tratamiento independientemente de la enfermedad. Los marcadores biológicos, por tanto, no determinan el tiempo de terapia.

3. ¿Se debe realizar la búsqueda de cáncer oculto en un paciente con trombosis espontánea?
a. Sí, siempre.
b. No hay evidencia suficiente para apoyar un cribado amplio o extenso de cáncer oculto en pacientes con ETV idiopática.
c. Sí, es necesario mantener un alto umbral de sospecha de malignidad en paciente con ETV idiopática.
d. El *screening* para la detección de cáncer oculto ha demostrado ser coste-efectivo.

4. ¿Cómo influye el sistema de hemostasia sobre los tumores?
a. La fibrina forma depósitos que rodean y protegen al tumor del sistema inmune, al mismo tiempo que constituye una matriz de soporte para el crecimiento tumoral.
b. Las células tumorales reclutan plaquetas, formando un agregado plaquetas-tumor en los que también participan leucocitos y fibrina, dando lugar así a microtrombos.
c. Todas son correctas.
d. Ninguna es correcta.

CASO CLÍNICO 2

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA PREVIA AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

INTERÉS DEL CASO

El caso presentado es una paciente joven con un sarcoma sinovial de presentación atípica, debutando como una TVP de mala evolución a pesar del tratamiento anticoagulante. A lo largo de su evolución, la progresión de la trombosis fue en varias ocasiones el marcador más precoz de la recidiva o de la progresión tumoral. Además, debido a la prolongada duración del tratamiento anticoagulante, presentó distintos efectos adversos asociados a la anticoagulación que hay que tener en cuenta y prevenir si es posible, como los sangrados.

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 46 años sin ningún antecedente patológico, no tomaba ningún tratamiento médico y no refería hábitos tóxicos.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En agosto de 2012, la paciente fue diagnosticada de una trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior izquierdo tras un viaje de largo recorrido. La paciente se encontraba fuera de España donde se inició tratamiento con heparina intravenosa durante dos días y posteriormente se le pautó HBPM como tratamiento inicial hasta que contactase con su hospital en España.

Una vez en España la paciente acudió a Urgencias para estudio y seguimiento. Dado que la paciente no presentaba ninguna clínica de sospecha se inició anticoagulación oral con antivitamina K (AVK). En la exploración física, se observó una lesión en la ingle izquierda, no valorada previamente, que inicialmente se caracterizó como hematoma. Se realizaron exploraciones radiológicas que confirmaron la lesión en región inguinal izquierda adyacente a los vasos femorales de difícil caracterización radiológica (resonancia magnética [RMN] y ecografía), que se interpreta como un posible hematoma. Sin embargo, en el estudio ecográfico de control se objetiva un aumento de la lesión pese a anticoagulación óptima, por lo que se decide realizar una punción con aspiración de aguja fina catalogándola como sarcoma sinovial bifásico, sin especificar grado. Además, se observa que la trombosis a nivel de la vena femoral y femoral común, que se extiende a la vena iliaca externa izquierda, ha progresado. Dada la extensión de la TVP se decide programar a la paciente para colocación de filtro de vena cava.

Tras la colocación del filtro de vena cava inferior se realizó una cirugía en dos tiempos (exéresis de la lesión y trombectomía del émbolo tumoral). En enero de 2013 se realiza la cirugía, observándose una tumoración adherida al sartorio y a la arteria y vena femoral que está invadida por el tumor, y se reseca junto con un margen de resección aceptable, restableciéndose el flujo sanguíneo con *bypass* de safena contralateral. La anatomía patológica definitiva confirma un sarcoma sinovial bifásico de 9 cm, grado 3 de OMS, con embolización tumoral, trombosis y recanalización vascular, y bordes quirúrgicos afectados en zona proximal. Se realiza también la trombectomía anterógrada y retrógrada dando salida a la masa tumoral íntegra.

Dado el alto riesgo de recaída local y a distancia, tratándose de una mujer joven, y ante el tamaño del tumor, el grado y la afectación trombótica tumoral se decidió aplicar quimioterapia adyuvante con la combinación de adriamicina-ifosfamida (4 ciclos) y radioterapia (66 Gy en lecho tumoral y 50 Gy en cadenas ganglionares) adyuvante.

EVOLUCIÓN

Tras finalizar la terapia adyuvante en julio de 2013, y valorando el elevado riesgo de recurrencias de ETV según la escala de Ottawa, se inició de nuevo tratamiento con anticoagulación oral y se intentó retirar el filtro de vena cava sin éxito, presentando en este periodo libre de enfermedad una fractura de estrés de ala sacra izquierda, seguramente de causa multifactorial.

En enero de 2015, en uno de los controles con ecografía doppler de la trombosis, se observó un aumento de la TVP que había permanecido estable desde el tratamiento, por lo que se actualizó el estudio de extensión sugestivo de progresión de enfermedad endovascular. Ante estos hallazgos, se inició nuevamente HBPM. La situación fue valorada en el comité multidisciplinar y se decidió realizar nueva trombectomía vía femoral en abril de 2015. La anatomía patológica fue de émbolo tumoral, por sarcoma sinovial y trombo asociado. Dado que se trataba de un caso excepcional y el papel de la adyuvancia es controvertido en esta indicación, indicación pero, tras hablar con la paciente y dada la presencia de múltiples factores de riesgo para la recidiva (fundamentalmente la presencia de una trombosis tumoral), se decidió la administración de trabectedina un total de 8 ciclos, con ausencia de enfermedad en el control a los 4 ciclos y al finalizar tratamiento.

En noviembre de 2015, tras un viaje prolongado, se produjo nuevamente un aumento del edema de la pierna, se realizó una ecografía Doppler y una RMN local compatibles con nueva TVP, por lo que se aumentó la dosis de HBPM.

Un mes después, en la TAC de seguimiento se constató una progresión oligometastásica pulmonar, iniciándose tratamiento con pazopanib 800 mg/día y realizándose metastasectomía pulmonar.

En mayo de 2016, la paciente experimentó progresión pulmonar y ganglionar, cambiando el tratamiento a una cuarta línea con adriamicina liposomal pegilada (40 mg/m^2). Tras el primer ciclo presentó un sangrado tumoral que requirió ingreso en la UCI, no evidenciándose punto de sangrado, que se resolvió conservadoramente, retirándose la anticoagulación por completo.

En la reevaluación tras 4 ciclos se observó progresión local, ganglionar, pulmonar y pleural; por lo que se inició una quinta línea en septiembre de 2016 con ciclofosfamida-topotecán. La respuesta a este último tratamiento fue errática, con mejoría clínica, pero con lesiones con respuesta parcial y otras que aumentaron de tamaño, principalmente las cutánides inguinales y abdominales. Tras distintos tratamientos sintomáticos, la paciente finalmente falleció en abril de 2017.

CUESTIONARIO 2

Respecto al caso clínico presentado, responda las siguientes preguntas.

1. Las mutaciones del factor V Leiden.
a. No incrementan el riesgo de ETV en cáncer.
b. Incrementan el riesgo de ETV en cáncer.
c. No está clara su relación con el cáncer.
d. Todas las opciones son falsas.

2. ¿Cuál de estos ítems no se encuentra en el modelo de Khorana?
a. Cifra de plaquetas ≥ 350.000/mm^3.
b. Dímero-D ≥ 1,44 mcg/mL.
c. Ninguno se encuentra en el modelo de Khorana.
d. Todos se encuentra en el modelo de Khorana.

3. ¿Cuál de estos ítems no se encuentra en el modelo ampliado de Khorana?
a. Cifra de plaquetas ≥ 350.000/mm^3.
b. Cifra de leucocitos > 11.000/mm^3.
c. Ninguno se encuentra en el modelo de Khorana.
d. Todos se encuentra en el modelo de Khorana.

4. ¿Se debe iniciar la tromboprofilaxis por los datos biológicos?
a. Sí, siempre.
b. No.
c. Actualmente no hay ensayos clínicos aleatorizados prospectivos que lo demuestren.
d. Sí.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS)

Para acceder al cuestionario de acreditación, regístrese en la plataforma:

www.springerhealthcareacademy.com

Siga estos pasos para completar el registro:

1. Haga clic en **Registrarse** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **crear cuenta**.
2. Recibirá un email con un enlace para la confirmación del registro.
3. Una vez confirmado, entre de nuevo en la plataforma e introduzca su email y la contraseña elegida en el momento del registro, pudiendo así acceder como usuario confirmado.
4. Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos. Edición 2018**. La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:

   SEOM

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

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas de los distintos módulos que conforman el curso, la calificación final será el resultado de la suma de calificaciones de cada módulo.

© 2019 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2019 Los Autores

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

ROVESZZ300583

Depósito legal: M-XXXXX-2019

Con la colaboración de:

Investigamos para crecer en salud