SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dr. José Pablo Berros Fombella y Dr. Javier Pérez Altozano

EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER

© 2022 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2022 Los Autores

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

SOFESZZ301205

EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Dr. José Pablo Berros Fombella y Dr. Javier Pérez Altozano

SUMARIO

Resumen	02
Introducción	03
Factores generales de riesgo de sangrado en el paciente oncológico	03
Clasificación y categorización del riesgo de sangrado en el paciente oncológico	05
Riesgo de hemorragia en pacientes con trombosis asociada al cáncer	06
Factores individuales de riesgo de hemorragia en pacientes con trombosis asociada al cáncer	08
Modelos de evaluación del riesgo para predecir el riesgo de hemorragia en pacientes con trombosis asociada al cáncer	12
Conclusiones	19
Bibliografía	20
Caso clínico. Paciente con adenocarcinoma rectal y afectación hepática masiva	24
Cuestionario de evaluación	26

RESUMEN

El paciente con cáncer anticoagulado por prevención o tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) representa un desafío clínico al considerar el potencial riesgo de sangrado. Muchos factores conllevan un incremento en la tasa de sangrado, como la localización tumoral, los tratamientos recibidos, etc.

Existen varias escalas no validadas de categorización del riesgo de sangrado como la de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) y la escala *Bleeding Research Academic Consortium´s* (BARC).

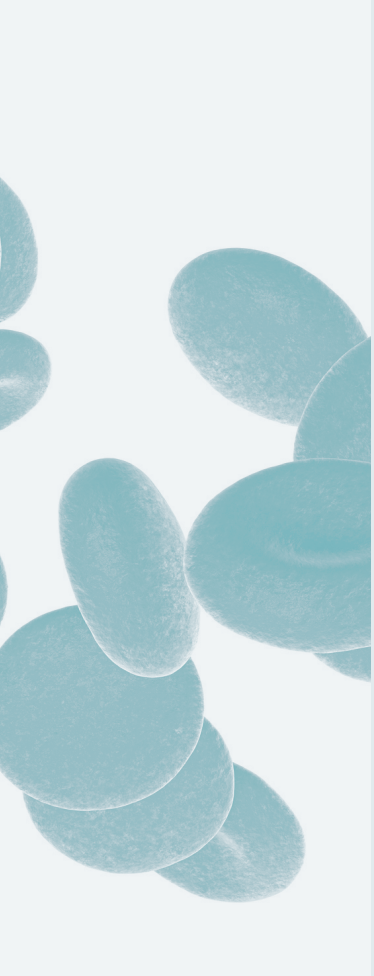
En general, el riesgo de TEV recurrente es mayor que el riesgo de hemorragia en este contexto y, en la mayoría de los casos, el beneficio del tratamiento anticoagulante supera el riesgo. No obstante, deben tenerse en cuenta varias cuestiones, como la eficacia de cada fármaco en la prevención del TEV recurrente, el riesgo individual de hemorragia del paciente, la relación riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante, la vía de administración, la utilidad de la monitorización, las interacciones medicamentosas (IM) con el tratamiento oncológico, el coste económico y las preferencias del paciente. A la hora de elegir un anticoagulante en lugar de otro, es crucial tener en cuenta todos los factores que pueden contribuir a su relación riesgo/beneficio.

En ausencia de una escala validada para predecir el riesgo de hemorragia en estos pacientes, el manejo de trombosis asociada al cáncer sigue siendo complejo. Con la finalidad de ayudar en la toma de decisiones, en los últimos años se han publicado algoritmos basados en la evaluación de los riesgos concurrentes de TEV recurrente y hemorragia. Estos algoritmos destacan la importancia de conocer los numerosos factores que contribuyen al riesgo de hemorragia en esta población frágil. De hecho, es crucial evaluar la relación riesgo/beneficio de cada anticoagulante para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer en función de las características del cáncer, el perfil individual del paciente, los antecedentes hemorrágicos, las comorbilidades y el actual tratamiento antineoplásico.

Esta complejidad sugiere el potencial de un enfoque personalizado para tratar la trombosis asociada al cáncer. Por el momento, los anticoagulantes orales directos (ACOD) deben utilizarse con precaución en pacientes con tumores gastrointestinales o tratamientos asociados a trastornos o toxicidades gastrointestinales y/o que den lugar a IM. En los pacientes con cáncer con alto riesgo de hemorragia, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) podrían ser una opción más segura. Las diferentes escalas analizadas en esta revisión pueden ser de utilidad en la toma de decisiones.

Por último, es importante tener en cuenta que el riesgo de hemorragia puede cambiar a lo largo del curso de la enfermedad y debe revaluarse.

Palabras clave: análisis multivariante, anemia, riesgo hemorrágico, tratamiento anticoagulante, tratamiento antineoplásico, tromboembolismo venoso.



EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Dr. José Pablo Berros Fombella
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias)

Dr. Javier Pérez Altozano
Servicio de Oncología Médica
Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante)

INTRODUCCIÓN

Las hemorragias son un problema frecuente en los pacientes con cáncer avanzado: aproximadamente el 10% de todos los pacientes tiene al menos un episodio y asciende a casi el 30% de los pacientes afectos de neoplasias hematológicas. Estos episodios pueden ir desde un sangrado de bajo grado hasta una hemorragia grave o incluso amenazante para la vida.

La hemorragia puede ser causada por el propio cáncer, como ocurre con la invasión local del tumor, la vasculatura anormal del tumor o la regresión del mismo. También puede estar relacionada con los tratamientos antitumorales, como la radioterapia o la quimioterapia previas. Puede verse exacerbada por antiangiogénicos como bevacizumab, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las terapias antitrombóticas que se utilizan habitualmente en los pacientes oncológicos. Los pacientes también pueden presentar predisposición a sufrir hemorragias debido a la trombocitopenia derivada de la neoplasia o secundaria a citostáticos[1].

FACTORES GENERALES DE RIESGO DE SANGRADO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

En los pacientes oncológicos coexisten situaciones clínicas que incrementan el riesgo de sangrado[2]. La localización del tumor

(especialmente en el caso de los tumores digestivos o genitourinarios), el posible sangrado del propio tumor, la necesidad de cirugía para resolver complicaciones o para extirpar el tumor, la presencia de trombocitopenia debida al cáncer o a su tratamiento, el uso de determinados fármacos y, en ocasiones, coagulopatías causadas por el propio cáncer, como la coagulación intravascular diseminada (CID) (**Tabla I**). Todas ellas son situaciones que condicionan la frecuencia y la gravedad de las hemorragias[3].

La **hemorragia** puede constituir el síntoma inicial del paciente y, en muchas ocasiones, los signos de hemorragia se producen a lo largo de toda su enfermedad. A veces, es posible hallar evidencia anatómica o radiográfica de una neoplasia en la proximidad de un vaso sanguíneo principal, donde la infiltración directa puede conducir a una hemorragia súbita. Los riesgos de hemorragia aumentan a medida que los tumores progresan y metastatizan. Un aumento de la frecuencia o la gravedad de las hemorragias obliga a realizar un estudio más profundo y a planificar una terapéutica radical o paliativa.

Los efectos mielosupresores de la quimioterapia y la radioterapia pueden provocar trombocitopenia e incrementar la tendencia al sangrado. Además, los antiangiogénicos modernos tienen efectos directos sobre la angiogénesis tumoral, con complicaciones reconocidas de perforación intestinal y retraso en la cicatrización tras la cirugía. La inflamación local en torno a las localizaciones de la cirugía o la radioterapia también conlleva un mayor riesgo de hemorragia.

Las hepatopatías, la obstrucción biliar o las enfermedades intestinales (como la resección del intestino delgado) pueden provocar deficiencias en los factores de coagulación (factores II, VII, IX y X) sintetizados a nivel hepático y una mayor tendencia a las hemorragias.

Tabla I. Factores de riesgo de sangrado en pacientes con cáncer[3].

Factores específicos del tumor: localización, presencia de metástasis, vasculatura tumoral anómala.
Necesidad de **cirugía** más o menos urgente.
Necesidad de **procedimientos diagnósticos o de soporte invasivos**.
Trombocitopenia debida al cáncer o a su tratamiento.
Fármacos **antitumorales** que favorecen hemorragia.
Coagulopatías causadas por el propio cáncer: microangiopatías o coagulación intravascular diseminada.
Insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática.
Necesidad de **antiagregantes**.
Peso bajo (inferior a 60 kg).

Adaptado de: Prandoni P, *et al.* Blood. 2002[3].

Algunos pacientes padecen una coagulopatía subyacente debida a la propia enfermedad o a su tratamiento. La CID se observa en muchas neoplasias, siendo la forma crónica de bajo grado en numerosos casos asintomática. Esta afección puede dar lugar a una CID aguda con síntomas trombóticos y hemorrágicos.

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria también aparecen con frecuencia en las neoplasias hematológicas y en otras afecciones como la púrpura trombocitopénica trombótica debida al cáncer o a la quimioterapia.

La infección local dentro de las cavidades tumorales también puede aumentar el riesgo de hemorragia. Si se sospecha que hay una infección, debe considerarse el tratamiento antibiótico para reducir este riesgo[4].

CLASIFICACIÓN Y CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Existen diferentes clasificaciones de la hemorragia según su gravedad, orientadas a homogeneizar la evaluación del sangrado en pacientes que participan en ensayos clínicos o en el manejo en la práctica clínica habitual.

Una de las clasificaciones más empleadas es la de la ***International Society on Thrombosis and Haemostasis*** (**ISTH**) (**Tabla II**)[5,6].

La ISTH define como hemorragia mayor la que causa la muerte, la hemorragia en un órgano crítico o la que provoca un descenso de hemoglobina de 20 g/L o más u ocasiona la transfusión de dos o más unidades de hematíes[5]. Considera como hemorragia menor

Tabla II. Criterios ISTH para clasificar la gravedad de las hemorragias[5,6].

HEMORRAGIA MAYOR	**Hemorragia fatal**	
	Hemorragia sintomática en órgano crítico	Hemorragia sintomática en órgano crítico
		Intraespinal, intraocular
		Retroperitoneal
		Intraarticular
		Pericárdica
		Intramuscular con síndrome compartimental
	Hemorragia que causa un descenso de hemoglobina de 20 g/L o más **o que precisa transfusión** de 2 o más unidades de hematíes o sangre total	
HEMORRAGIA MENOR	**Hemorragia sin relevancia clínica**	
	Hemorragia clínicamente relevante **Hemorragia aguda o subaguda** que no cumple criterios de hemorragia mayor, pero que ocasiona:	Ingreso hospitalario por el sangrado, o
		Intervención médica o quirúrgica para el control del sangrado, o
		Necesidad de interrumpir el tratamiento antitrombótico

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis.*

Adaptado de: Schulman S, *et al.* J Thromb Haemost. 2005[5] y Kaatz S, *et al.* J Thromb Haemost. 2015[6].

clínicamente relevante cualquier síntoma de hemorragia que no cumple criterios de hemorragia mayor según los criterios ISTH, pero que tiene al menos uno de los criterios siguientes:

1. Requiere intervención médica.
2. Causa hospitalización.
3. Causa un incremento de la atención sanitaria.
4. Precisa la evaluación directa del paciente[6].

Existen otras escalas como la **escala *Bleeding Academic Research Consortium´s*** (**BARC**), que también pueden ser útiles para clasificar las hemorragias según su gravedad (**Tabla III**)[7].

Esta clasificación distingue cinco tipos de gravedad del sangrado, que van desde el grado 0 al 5, según aumenta la gravedad de forma progresiva[7].

RIESGO DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

En todas las situaciones analizadas en los factores de riesgo hemorrágico posibles en la evolución del paciente oncológico, puede presentarse una complicación tromboembólica o puede ser necesario iniciar profilaxis antitrombótica, ya que el riesgo de trombosis del paciente es elevado. Esto dificulta el manejo clínico y en ocasiones se plantean retos terapéuticos sin que exista evidencia suficiente que ayude en la toma de decisiones.

La profilaxis y el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) están basados en la utilización de fármacos anticoagulantes. Los anticoagulantes ejercen su efecto mediante la inhibición directa o indirecta de factores de la coagulación sanguínea que son necesarios para la formación del trombo, pero también para la formación de los coágulos hemostáticos. Como consecuencia, el uso de los anticoagulantes disponibles en la actualidad y los antitrombóticos en general conlleva de manera inherente un aumento del riesgo hemorrágico.

Tabla III. Escala BARC para clasificar la gravedad de las hemorragias[7].

TIPO 0	Sin evidencia de sangrado		
TIPO 1	Sangrado mínimo		
TIPO 2	Sangrado evidente que no sea tipos 3, 4 ni 5		
TIPO 3	**Tipo 3a**	**Tipo 3b**	**Tipo 3c**
	Hemorragia con descenso de hemoglobina entre 30 y 50 g/L o sangrado con transfusión	Descenso de hemoglobina ≥ 50 g/L o inestabilidad hemodinámica, o que precisa cirugía para su control o taponamiento cardiaco	Hemorragia intracraneal o intraocular con compromiso de la visión
TIPO 4	Relacionado con la cirugía cardiaca		
TIPO 5	Sangrado fatal		

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium´s.*

Adaptado de: Mehran R, *et al.* Circulation. 2011[7].

El tratamiento de la trombosis asociada al cáncer es un reto debido a la alta incidencia de TEV recurrente y de hemorragias importantes durante el tratamiento anticoagulante. Dado que el riesgo estimado de hemorragia desempeña un papel importante a la hora de decidir la duración y el tipo de tratamiento anticoagulante para la trombosis asociada al cáncer, el dilema clínico que se plantea es notable[8].

Los estudios indican una tasa de sangrado en torno al 10% de los pacientes con cáncer anticoagulados debido a TEV. Así, en pacientes que reciben como tratamiento antagonistas de la vitamina K (AVK) la incidencia anual acumulada de sangrado es del 12,4%, el cual es más frecuente de forma precoz en la parte inicial del tratamiento anticoagulante y sin relación con parámetros analíticos del estudio de coagulación como el índice internacional normalizado (INR), que se asocia a recurrencia de TEV, pero no a sangrado mayor.

En los ensayos clínicos de referencia que compararon la eficacia/seguridad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con los AVK para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer, la tasa de incidencia de TEV recurrente osciló entre el 2,8 y el 10%, mientras que la tasa de incidencia de hemorragia mayor osciló entre el 2,4 y el 16%. Las localizaciones más frecuentes de las hemorragias fueron las gastrointestinales (36,7%), las genitourinarias (22,8%) y las nasales (10%)[9,10].

Posteriormente, en los ensayos clínicos aleatorizados recientes de referencia que evaluaron la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACOD) para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer, se demostró que los ACOD no eran inferiores a las HBPM en la reducción de TEV recurrente. La tasa de incidencia de TEV recurrente osciló entre el 0,7 y el 11,3%, mientras que la tasa de incidencia de hemorragia mayor varió entre el 0 y el 6,9%.

En general, la tasa de TEV recurrente fue superior al riesgo de hemorragia y la relación riesgo/beneficio favoreció el tratamiento anticoagulante.

Numerosos metanálisis han agrupado recientemente los resultados de estos estudios. En conjunto, estos ensayos incluyeron a más de 2.800 pacientes con TEV tratados con ACOD o dalteparina y concluyeron que los ACOD reducían el riesgo de recurrencia de TEV con un mayor riesgo no significativo de hemorragia mayor (cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 1,31; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]; 0,83-2,08; $p = 0,27$), pero con un mayor riesgo significativo de hemorragia clínicamente relevante (CRI: 1,65; IC 95%: 1,19-2,28; $p = 0,002$), principalmente por las hemorragias gastrointestinales y genitourinarias. El riesgo de hemorragia clínicamente relevante fue, por tanto, mayor en los pacientes que recibieron ACOD en comparación con los que recibieron HBPM[11-15].

Las tasas de incidencia de TEV recurrente y de complicaciones hemorrágicas notificadas en el mundo real coinciden con las notificadas en los ensayos clínicos. Entre los 4.709 pacientes con cáncer del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) que presentaban un TEV sintomático confirmado objetivamente, solo 200 (4,2%) desarrollaron una hemorragia durante los primeros 3 meses de tratamiento anticoagulante; de ellos, 88 pacientes desarrollaron una hemorragia mortal. Las zonas de sangrado más comunes fueron el tracto gastrointestinal (118 pacientes, 49%), el tracto genitourinario (43 pacientes, 18%) y el cerebro (27 pacientes, 11%)[15].

También a partir del RIETE se analizó a 6.260 pacientes frágiles (edad ≥ 75 años, aclaramiento de creatinina [CrCl] ≤ 50 mL/min y/o peso corporal ≤ 50 kg), incluyendo 1.495 (24%) pacientes con cáncer. En comparación con los pacientes no frágiles, los pacientes frágiles tuvieron un riesgo significativamente mayor de hemorragia mayor (2,6 frente al 1,4%; *odds ratio* [OR]: 1,41; IC 95%: 1,10-1,80), hemorragia digestiva (0,86 frente al 0,35%; OR: 1,84; IC 95%: 1,16-2,92) y hematoma (0,51 frente al 0,07%; OR: 5,05; IC 95%: 2,05-12,4) durante los 3 primeros meses de tratamiento[16].

Más recientemente, un estudio poblacional comparó los resultados de 435.140 pacientes con cáncer que recibieron anticoagulación en los 6 meses siguientes al diagnóstico de cáncer con los resultados de los controles de la misma edad. La incidencia de hemorragias fue mayor en los pacientes con cáncer que en los controles para todos los anticoagulantes (warfarina: 20,2 frente al 12,6%; rivaroxabán: 16,7 frente al 12,1%; HBPM: 13,2 frente al 9,7%, y apixabán: 14,5 frente al 9,3%). Las hemorragias fueron más frecuentes en todos los anticoagulantes (salvo warfarina) en los pacientes con tumores gastrointestinales, enfermedad metastásica, enfermedad renal crónica (ERC) y recuento de plaquetas $< 100.000 \times 10^9/L$[17].

Solo tres estudios observacionales evaluaron la seguridad/eficacia del tratamiento prolongado con HBPM hasta 12 meses en pacientes con trombosis asociada al cáncer. Los tres estudios informaron de un buen pronóstico de seguridad del tratamiento prolongado.

1. En el **estudio DALTECAN** (n = 334), la tasa de hemorragia mayor fue del 3,6% por paciente-mes en el primer mes, del 1,1% durante los meses 2-6 y del 0,7% durante los meses 7-12; mientras que la tasa de incidencia de TEV recurrente fue del 5,7% en el primer mes, del 3,4% durante los meses 2-6 y del 4,1% en los meses 7-12.
2. En el **estudio TiCAT** (n = 247), la tasa de hemorragia clínicamente relevante fue del 0,9% por paciente-mes durante los meses 1-6 y del 0,6% durante los meses 7-12 ($p = 0,5$); mientras que la tasa de recurrencia de TEV fue del 4,5% durante los meses 1-6 y del 1,1% durante los meses 7-12.
3. Por último, en el **estudio USCAT** (n = 432), las tasas de recurrencia de hemorragia clínicamente relevante, hemorragia mayor y TEV durante los meses 6-12 fueron del 5,1, el 2,7 y el 5,7%, respectivamente. En general, estos resultados sugieren una relación riesgo/beneficio favorable para la duración prolongada del tratamiento anticoagulante[18-20].

Por todo lo expuesto, debemos evaluar individualmente el riesgo de recurrencia y la gravedad del evento tromboembólico y el riesgo de sangrado, en el momento de iniciar o mantener un tratamiento profiláctico o terapéutico para el TEV.

FACTORES INDIVIDUALES DE RIESGO DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

Todas las guías de práctica clínica actuales para el manejo de la trombosis asociada al cáncer recomiendan la evaluación sistemática y pormenorizada del riesgo de hemorragia antes de prescribir anticoagulantes en esta frágil población de pacientes. Sin embargo, a falta de una definición clara y consensuada de los *pacientes con alto riesgo de hemorragia*, la evaluación cuidadosa de cada perfil individual es un reto, ya que numerosos factores influyen en el riesgo global de hemorragia.

Localización y estadio del cáncer

Se analizó la incidencia de hemorragia mayor según la localización del cáncer en 3.947 pacientes con cáncer del RIETE. Se observaron diferencias significativas entre los diferentes tipos de cáncer durante los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante, con mayores tasas de incidencia en el cáncer colorrectal (12 eventos por cada 100 pacientes-año; IC 95%: 9,4-15), cáncer de próstata (13 eventos por cada 100 pacientes-año; IC 95%: 9,2-17) y cáncer de pulmón (11 eventos por cada 100 pacientes-año; IC 95%: 8,6-15) en comparación con el cáncer de mama (4,1 eventos por cada 100 pacientes-año; IC 95%: 2,7-5,9).

En un metanálisis que evaluaba el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) en pacientes con tumores cerebrales primarios que recibían anticoagulación, se mostró que las HBPM a dosis terapéuticas aumentaban el riesgo de HIC en comparación con la no anticoagulación (OR: 3,66; IC 95%: 1,84-7,29).

El riesgo de hemorragia también varía según el estadio del cáncer. El registro RIETE reveló que la enfermedad metastásica se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una hemorragia mayor en comparación con la enfermedad localizada (OR: 1,6; IC 95%: 1,1-2,3; $p = 0,03$). Del mismo modo, en un análisis preespecificado del estudio CATCH, el riesgo de hemorragia clínicamente relevante aumentó en los pacientes con enfermedad metastásica en comparación con los que no presentaban enfermedad metastásica (riesgo relativo [RR]: 1,5; IC 95%: 1,05-2,15).

En un metanálisis de estudios que analizaron el riesgo de HIC en pacientes con metástasis cerebrales que recibían anticoagulación, la HBPM a dosis terapéuticas no aumentó el riesgo de HIC en comparación con la no anticoagulación (OR: 1,07; IC 95%: 0,61-1,88).

Cabe destacar que los pacientes con metástasis cerebrales de melanoma, carcinoma de células renales, coriocarcinoma, carcinoma de tiroides y hepatocarcinoma tienen una mayor tendencia a sangrar espontáneamente que los pacientes con metástasis cerebrales de otras neoplasias[21-25].

Lesiones gastrointestinales

El riesgo de hemorragia en lesiones gastrointestinales, incluidos los tumores, así como otras lesiones no neoplásicas (mucositis, esofagitis o úlceras gastroduodenales), es elevado con los anticoagulantes; en particular, con los orales, que ejercen su efecto local inmediatamente después de su absorción.

En los pacientes oncológicos con un elevado riesgo de hemorragia digestiva, las HBPM podrían ser una opción más segura.

Los metanálisis que agrupan los resultados de los ensayos clínicos pivotales —que comparan los ACOD con la HBPM en pacientes con trombosis asociada al cáncer— informaron de una tendencia al alza del riesgo de hemorragia digestiva, mayor con los ACOD (RR: 1,91; IC 95%: 0,96-3,82).

La mucositis puede favorecer las hemorragias gastrointestinales. La lesión de la mucosa que se produce en la cavidad oral, en las regiones faríngea, laríngea y esofágica o en otras zonas del tracto gastrointestinal puede ser causada por la quimioterapia y la radioterapia. Aparece en aproximadamente el 20-40% de los pacientes que reciben quimioterapia, en el 80% de los que reciben quimioterapia a altas dosis como acondicionamiento para el trasplante de células madre hematopoyéticas y en casi todos los pacientes que reciben radioterapia sobre el área de la cabeza y el cuello[26-29].

Anemia

En el RIETE, la anemia se relacionó con una tasa dos veces mayor de hemorragias graves y mortales en pacientes con trombosis asociada al cáncer. Por tanto, la anemia debe tenerse muy en cuenta a la hora de prescribir anticoagulantes.

Es importante destacar que la anemia es una condición frecuente en los pacientes oncológicos (más del 40% de los casos). La incidencia de la anemia inducida por la quimioterapia puede alcanzar hasta el 90%, dependiendo de la localización del tumor y de la quimioterapia utilizada. También existe una relación entre la anemia inducida por la quimioterapia y la trombocitopenia inducida por la quimioterapia (TIQ). La anemia inducida por la quimioterapia es especialmente frecuente en los cánceres de pulmón y ginecológicos[30-32].

Trombocitopenia

En el RIETE, los recuentos de plaquetas muy bajos (< 80 × 10^9/L) y bajos (80-150 × 10^9/L) se asociaron con más riesgo de hemorragia mayor (OR: 2,70; IC 95%: 1,85-3,95, y OR: 1,43; IC 95%: 1,18-1,72, respectivamente) y de hemorragias fatales (OR: 3,70; IC 95%: 1,92-7,16, y OR: 2,10; IC 95%: 1,48-2,97, respectivamente) durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante en pacientes con TEV.

En los pacientes con cáncer, la trombocitopenia grave (< 100 × 10^9/L) se asocia con una alta prevalencia de hemorragias, con tasas de hemorragia que van desde el 7 al 33%.

La trombocitopenia es una condición común en los pacientes con cáncer, que puede ser el resultado de la afectación tumoral de la médula ósea, de trastornos microangiopáticos o de los efectos mielosupresores de los tratamientos. La incidencia de la trombocitopenia depende del tipo y el estadio de la neoplasia, así como de los tratamientos antineoplásicos en curso. Aunque la trombocitopenia es a veces multifactorial, la TIQ sigue siendo la causa más frecuente de trombocitopenia.

Se prefieren las HBPM a los ACOD en los pacientes con trombosis asociada al cáncer que padezcan trombocitopenia, debido a la falta de datos sobre la seguridad de los ACOD en este contexto. De hecho, los pacientes con trombocitopenia < 50 × 10^9/L se excluyeron de los ensayos clínicos recientes que evaluaron la eficacia y la seguridad de los ACOD para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer.

Se puede utilizar HBPM a dosis terapéuticas cuando el recuento de plaquetas es superior a 50 × 10^9/L y no hay evidencia de sangrado. En los pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 50 × 10^9/L, la decisión sobre el tratamiento y la dosis debe individualizarse con la máxima precaución[33-36].

Enfermedad renal crónica

Es frecuente en los pacientes con cáncer. En el estudio IRMA, el 20% de los pacientes oncológicos tenía un CrCl inferior a 60 mL/min. En los pacientes con ERC, la alteración renal por sí misma es un factor de riesgo de hemorragia y existe un riesgo de bioacumulación en los pacientes que reciben algunos anticoagulantes.

En el RIETE se notificó un CrCl inferior a 30 mL/min en el 16% de los pacientes con cáncer y se asoció con una mayor tasa de incidencia de hemorragia mayor (OR: 2,2; IC 95%: 1,5-3,4; p < 0,001). En el estudio CLOT, los pacientes con ERC tratados con dalteparina presentaron mayores tasas de hemorragia en comparación con la población general

del estudio (9,5 frente al 6% para hemorragia mayor y 20,3 frente al 14% para cualquier hemorragia).

El impacto de la ERC en el riesgo de TEV recurrente y hemorragia se analizó en un subgrupo de pacientes con trombosis asociada al cáncer incluidos en el estudio CATCH. El 19% de los pacientes con ERC (20 < CrCl < 60 mL/min) sufrió una hemorragia clínicamente relevante en comparación con el 14% de los pacientes sin ERC (RR: 1,33; IC 95%: 0,90-1,98), mientras que se produjeron hemorragias masivas en el 6,1 y el 2,0%, respectivamente (RR: 2,98; IC 95%: 1,29-6,90).

Las guías actuales recomiendan no utilizar ACOD ni HBPM en pacientes con un CrCl inferior a 30 mL/min, si bien las HBPM se pueden utilizar en estos pacientes ajustando la dosis de acuerdo a las recomendaciones de sus fichas técnicas y según su actividad anti-Xa.

Las HBPM pueden acumularse, por eso hay que ajustar la dosis, excepto tinzaparina, siempre y cuando el CrCl sea superior a 20 mL/min, aunque no está recomendado el uso de tinzaparina en pacientes con un CrCL inferior a 30 mL/min en su ficha técnica.

Los AVK parecen ser una alternativa para el tratamiento a largo plazo de la trombosis asociada al cáncer, ya que su eliminación no se ve afectada por la ERC. Suelen requerir una reducción de la dosis y una estrecha vigilancia del INR para prevenir el riesgo de hemorragia.

En los cuatro ensayos clínicos que evalúan la eficacia y la seguridad de los ACOD en pacientes con trombosis asociada al cáncer, menos del 10% de los pacientes tenía ERC con un CrCl inferior a 30 mL/min, por lo que deben utilizarse con precaución en caso de ERC moderada.

La función renal puede variar a lo largo de la evolución del cáncer y debe controlarse con frecuencia en todos los pacientes con cáncer que reciban anticoagulantes[37-43].

Insuficiencia hepática

No existen datos fiables sobre la prevalencia de la insuficiencia hepática en los pacientes con cáncer, pero constituye una comorbilidad común en los pacientes que presentan metástasis hepáticas, tratados con quimioterapia o terapias dirigidas. Mientras que las HBPM se eliminan por vía renal o reticuloendotelial y no se ven afectadas por la insuficiencia hepática, el metabolismo de los AVK y de los ACOD se ve muy influido por la insuficiencia hepática grave. La vía de eliminación de rivaroxabán, apixabán y edoxabán es principalmente hepática (66, 75 y 50%, respectivamente). Sin embargo, la información sobre su farmacocinética y farmacodinámica en pacientes con insuficiencia hepática grave sigue siendo escasa[44].

Edad avanzada y polifarmacia

En la actualidad, el 60-70% de las neoplasias se diagnostica en personas mayores. En un análisis preespecificado del estudio CATCH, el riesgo de hemorragia clínicamente relevante aumentó en los pacientes mayores de 75 años en comparación con los menores de 75 (RR: 1,79; IC 95%: 1,18-2,70).

La polifarmacia se ha convertido en una preocupación creciente en la Oncología geriátrica, ya que aumenta el riesgo de efectos adversos, las interacciones farmacológicas y la no adherencia al tratamiento oncológico.

Un análisis *post hoc* del ensayo HOKUSAI-*venous thromboembolism* (VTE) analizó el impacto de la edad avanzada, las comorbilidades y la polifarmacia en la eficacia y la seguridad

de edoxabán y warfarina para el tratamiento del TEV establecido. Los pacientes que recibían 5 fármacos o más desarrollaron hemorragias mayores y clínicamente relevantes en comparación con los pacientes que recibían de 3 a 5 fármacos (12,5 frente al 8,3%)[45-47].

Interacciones medicamentosas

Los pacientes con trombosis asociada al cáncer suelen recibir protocolos terapéuticos basados en la combinación de varios fármacos antineoplásicos, además de anticoagulantes y otros medicamentos relacionados con sus comorbilidades, con un riesgo sustancial de interacciones medicamentosas (IM). Entre los anticoagulantes disponibles para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer, las HBPM presentan la menor probabilidad de IM y los AVK la mayor. Aunque las IM son menos frecuentes con los ACOD que con los AVK, se deben considerar los fármacos que interfieren en el metabolismo de los ACOD. Los ACOD son metabolizados por la enzima hepática CYP3A4 y son sustratos del transportador de la glicoproteína P (P-gp). Por consiguiente, los inductores de CYP3A4 y de P-gp pueden reducir la concentración plasmática de los ACOD, lo que lleva a una infradosificación; mientras que los inhibidores de CYP3A4 y de P-gp pueden aumentar la concentración plasmática y producir una sobredosificación, con el consiguiente riesgo de hemorragia.

Algunos factores como la edad avanzada, la ERC o el síndrome inflamatorio grave pueden modular significativamente la magnitud de las IM farmacocinéticas.

Los ACOD deben utilizarse con precaución en caso de uso concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A4 o de P-gp. No existe riesgo de IM farmacocinéticas con las HBPM[48-54].

MODELOS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO PARA PREDECIR EL RIESGO DE HEMORRAGIA EN PACIENTES CON TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

Se han desarrollado varias escalas de riesgo de hemorragia durante la anticoagulación en pacientes con TEV. El cáncer es un factor predictivo en muchas de estas puntuaciones, lo que podría sugerir que las puntuaciones también se aplican a la población con trombosis asociada al cáncer. Ninguna de estas puntuaciones ha sido validada en pacientes con trombosis asociada al cáncer y tampoco existen puntuaciones de riesgo de hemorragia específicas relacionadas con el cáncer.

Hay que recordar que un paciente con uno o varios factores de riesgo de hemorragia no necesariamente sufrirá una hemorragia, y la relación riesgo/beneficio sigue siendo favorable al tratamiento anticoagulante en la mayoría de los casos.

Se han desarrollado varios modelos de evaluación del riesgo para predecir el riesgo de hemorragia en pacientes oncológicos con TEV que reciben anticoagulación a largo plazo. Sin embargo, todavía no se ha desarrollado ningún modelo de evaluación específico para pacientes con cáncer. Las escalas de riesgo disponibles se basan en variables clínicas y de laboratorio predefinidas que permiten estratificar conjuntamente a los pacientes en dos o tres categorías de riesgo (es decir, riesgo bajo, intermedio y alto de hemorragia).

A continuación, analizamos las escalas de riesgo que incluyen el cáncer como factor predictivo de hemorragia.

1. La **escala ACCP** (del *American College of Chest Physicians*) se basa en los siguientes factores de riesgo de hemorragia: edad,

hemorragia previa, cáncer activo, cáncer metastásico, insuficiencia renal o hepática, trombocitopenia, accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio previos, diabetes, anemia, tratamiento antiplaquetario, control deficiente de los anticoagulantes, comorbilidades, cirugía reciente, caídas frecuentes, abuso de alcohol y uso de AINE.

Dado que el riesgo elevado de hemorragia (riesgo total aproximadamente del 12,8% durante 3 meses de anticoagulación) se define por la presencia de al menos dos factores de riesgo, la mayoría de los pacientes con cáncer debe considerarse de alto riesgo de hemorragia, ya que suelen acumular varios factores de riesgo incluidos en este modelo.

El ACCP recomienda no utilizar la anticoagulación prolongada en el caso de los pacientes clasificados con alto riesgo de hemorragia, lo que entra en contradicción directa con las guías específicas sobre el manejo de la trombosis asociada al cáncer, que recomiendan prolongar la anticoagulación mientras el cáncer siga activo (**Tabla IV**)[55].

2. La **escala de Kuijer** permite evaluar fácilmente a partir de tres variables clínicas (edad, sexo y cáncer activo). Demostró un buen rendimiento predictivo para las hemorragias mayores en una cohorte retrospectiva de 1.204.895 pacientes alemanes hospitalizados con TEV y tratados con ACOD, entre los cuales se hallaban 125.885 (10,4%) pacientes con cáncer.

   Todos los pacientes con cáncer fueron clasificados como mínimo en "riesgo intermedio". Sin embargo, los resultados de los pacientes con cáncer no se comunicaron por separado[56].

Tabla IV. Factores de riesgo de hemorragia según la escala ACCP[55].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
Edad > 65 años	Diabetes
Edad > 75 años	Anemia
Hemorragia previa	Antiagregantes
Cáncer	Control deficiente de la anticoagulación
Cáncer metastásico	Comorbilidad y capacidad funcional reducida
Insuficiencia renal	Cirugía reciente
Insuficiencia hepática	Caídas frecuentes
Trombocitopenia	Abuso de alcohol
Ictus previo	

Riesgo bajo	**0 factores**
Riesgo moderado	**1 factor**
Riesgo alto	**≥ 2 factores**

ACCP: *American College of Chest Physicians.*

Adaptado de: Kearon C, *et al.* Chest. 2012[5].

3. Para la **escala HAS-BLED** (Hipertensión, función renal/hepática Anormal, ACV *[Stroke]*, hemorragia *[Bleeding]*, INR Lábil, ancianidad *[Elderly]*, consumo de fármacos *[Drugs]* o alcohol), se identificó una cohorte retrospectiva de adultos ≥ 18 años con diagnóstico primario de TEV entre 2010 y 2013 en una base de datos de seguros.

   La puntuación HAS-BLED presentó una buena validez predictiva del riesgo de hemorragia en pacientes con TEV. Se incluyó el cáncer para estratificar la cohorte, dada la posible diferencia en el riesgo de base para la población con cáncer. Alrededor del 20% de la cohorte estudiada padecía cáncer. Cuando se incluyó como covariable individual junto con los componentes de la puntuación HAS-BLED, el cáncer fue el factor predictivo más fuerte de hemorragia mayor y global. En la cohorte con cáncer la puntuación HAS-BLED sin tener en cuenta el cáncer predijo de forma peor las hemorragias en comparación con la cohorte sin cáncer.

   Junto con el hallazgo de que la edad y el uso de la medicación no eran predictores robustos, una escala de riesgo de hemorragia adaptada específicamente a una población con cáncer y con TEV con factores de riesgo podría ser diferente en comparación con una población con fibrilación auricular o un grupo general de pacientes con TEV. Alternativamente, el cáncer podría añadirse como factor de riesgo adicional en una puntuación HAS-BLED modificada y específica para pacientes con TEV, donde podría formar parte del criterio B ("tendencia o predisposición a la hemorragia") (**Tabla V**)[57].

Tabla V. Características clínicas de la puntuación HAS-BLED de riesgo de hemorragia[57].

FACTOR	PUNTOS POR CADA FACTOR
HTA	1
Sangrado	
INR lábil	
ACV	
Edad avanzada (> 65 años)	
Funciones renal y hepática alteradas	2
– Solo disfunción renal	1
– Solo disfunción hepática	1
Fármacos o alcohol	2
– Solo fármacos	1
– Solo alcohol	1
	Máximo: 9 puntos

ACV: accidente cerebrovascular; HAS-BLED: *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly and Drugs/alcohol*; HTA: hipertensión arterial; INR: índice internacional normalizado.

Adaptado de: Pisters R, *et al.* Chest. 2010[57].

4. La **escala de hemorragia RIETE** se obtuvo a partir de una cohorte de 13.057 pacientes con TEV tratados con AVK e incluidos en el RIETE. La puntuación se basa en seis variables (edad > 75 años, hemorragia reciente, cáncer, creatinina > 1,2 mg/dL, anemia y tromboembolismo pulmonar frente a TEV como evento índice). Todavía no se ha validado prospectivamente en una cohorte externa de pacientes con cáncer (**Tabla VI**)[58].

5. El **modelo VTE-BLEED** se derivó de un análisis *post hoc* de los ensayos RECOVER, que evaluaron a los pacientes en tratamiento con dabigatrán frente al tratamiento estándar con warfarina. El modelo incluye seis variables (cáncer activo, pacientes varones con hipertensión no controlada, anemia, antecedentes de hemorragia, insuficiencia renal [CrCl: 30-60 mL/min] y edad ≥ 60 años) (**Tabla VII**)[59].

Tabla VI. Variables del *score* RIETE[58].

VARIABLE	PUNTOS POR CADA VARIABLE
– Cáncer	1,0
– Edad > 75 años	
– Embolia pulmonar en curso	
– Anemia (hombres: Hb < 13 g/dL; mujeres: Hb < 12 g/dL)	1,5
– Creatinina > 1,2 mg/dL	
– Hemorragia reciente intensa	2

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica.

Adaptado de: Ruiz-Giménez N, *et al.* Thromb Haemost. 2008[58].

Tabla VII. El modelo multivariante final VTE-BLEED incluyó seis variables clínicas significativas de forma independiente (o combinaciones de las mismas)[59].

VARIABLE	PUNTOS POR CADA VARIABLE
– Varón con hipertensión no controlada	1
– Anemia	1,5
– Antecedente de hemorragia	
– Disfunción renal con aclaramiento de la creatinina 30-60 mL·min^{-1}	
– Edad ≥ 60 años	
– Cáncer activo	2

Probabilidad de tener hemorragia mayor:

BAJA	**si *score* < 2**
ALTA	**si *score* ≥ 2**
Los predictores individuales con < 2 puntos no representan un alto riesgo de sangrado.	

VTE: *venous thromboembolism.*

Adaptado de: Klok FA, *et al.* Eur Respir J. 2016[59].

En un reciente estudio prospectivo de 1.034 pacientes con TEV tratados con ACOD, de los cuales 164 (15,8%) presentaban cáncer activo, el VTE-BLEED demostró un buen valor predictivo. En los 164 pacientes con cáncer se produjeron cinco hemorragias mayores, de las cuales tres tuvieron lugar en los primeros 6 meses de tratamiento y dos más allá de los 6 meses en los 78 pacientes que continuaban con tratamiento. Una vez más, los valores predictivos de la puntuación no se comunicaron por separado para el subgrupo de pacientes con cáncer[59].

Los predictores individuales cuya puntuación es menor de 2 no representan un alto riesgo de sangrado.

6. La **escala IMPROVE** *(International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism)* se desarrolló en una cohorte de pacientes agudos hospitalizados y solo se aplica en este entorno (**Tabla VIII**)[60].

7. Martínez y cols. publicaron en 2020 una **escala de estratificación del riesgo para predecir la hemorragia** asociada a los AVK en el tratamiento del TEV, utilizando el *UK Clinical Practice Research Datalink*.

   El diagnóstico de cáncer tras TEV fue el factor predictivo más importante para los eventos de hemorragia significativa en la comunidad, con 6 puntos en la escala.

Tabla VIII. Factores de riesgo de hemorragia según la escala IMPROVE[60].

VARIABLES	PUNTOS
Insuficiencia renal moderada, FG 30-59 *vs.* ≥ 60 mL/min/m^2	1
Hombre *vs.* mujer	
Edad, 40-84 años *vs.* < 40 años	1,5
Cáncer actual	2
Enfermedad reumática	
Catéter venoso central	
UCI/UCC	2,5
Insuficiencia renal grave, FG < 30 *vs.* ≥ 60 mL/min/m^2	
Insuficiencia hepática (INR > 1,5)	
Edad ≥ 85 años *vs.* < 40 años	3,5
Recuento de plaquetas < 50 × 10^9 células/L	4
Sangrado en los 3 meses previos al ingreso	
Úlcera gastroduodenal activa	4,5

Probabilidad de tener hemorragia mayor:

BAJA	**si *score* < 7**
ALTA	**si *score* ≥ 7**

IMPROVE: *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism.*

Tomado de: Decousus H, *et al.* Chest. 2011[60].

Se observó que el 14,4% de todas las hemorragias (22,7% de las hemorragias graves y 11,4% de las hemorragias a causa de la enfermedad) eran consecuencia de nuevos factores (es decir, un nuevo diagnóstico de cáncer, un traumatismo o una intervención quirúrgica) tras el inicio del tratamiento con AVK (**Tabla IX**)[61].

8. La **escala *Cancer-Associated Thrombosis* (CAT)-BLEED** se publicó en 2021. A partir de un análisis *post hoc* del estudio *Hokusai-VTE Cancer* (ensayo aleatorizado que comparaba edoxabán con dalteparina para el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer), se validaron externamente siete puntuaciones

Tabla IX. Puntuación para la predicción de eventos hemorrágicos significativos adquiridos en la comunidad (hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante que requiere hospitalización) dentro de los 90 días posteriores al inicio de AVK[61].

VARIABLES n = 167	PUNTOS
Sexo masculino	2
Edad 75+, años	1
Tipo de TEV	
Embolia pulmonar	1
Índice de masa corporal, kg/m²	
< 25	1
30+	1
Historia de sangrado	
Sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante	1
Factores provocadores de TEV	
Cáncer activo temprano pos-TEV	6
Trauma/procedimiento quirúrgico	3
Cáncer activo persistente	2
Historia de otras comorbilidades	
Enfermedad hepática	2
Demencia	2
Anemia (182 días)	1
Enfermedad renal	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Enfermedad pulmonar crónica	1

AVK: antagonistas de la vitamina K; IC: intervalo de confianza; SHR: relación de riesgo secundario; TEV: tromboembolismo venoso.

Tomado de: Martínez C, *et al.* Br J Haematol. 2020[61].

de riesgo de hemorragia (ACCP-VTE, HAS-BLED, Hokusai, Kuijer, Martínez, RIETE y VTE-BLEED).

El rendimiento predictivo de estas puntuaciones se comparó con una clasificación pragmática basada en el tipo de cáncer (gastrointestinal, genitourinario, otros) y con un nuevo modelo de predicción ajustado al riesgo competitivo basado en predictores clínicos de hemorragia clínicamente relevante en los 6 meses posteriores al diagnóstico de trombosis asociada al cáncer.

Se analizaron los datos de 1.046 pacientes (149 eventos). El rendimiento predictivo de las puntuaciones de riesgo existentes fue de pobre a moderado. La validación interna de la clasificación pragmática y de CAT-BLEED mostró un rendimiento moderado. Las puntuaciones de riesgo existentes para la hemorragia evidenciaron un bajo rendimiento después de trombosis asociada al cáncer. La clasificación pragmática basada en el tipo de cáncer proporciona estimaciones ligeramente mejores del riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

Es posible que se consiga una mejora adicional con la escala CAT-BLEED[8], pero se requiere una validación externa en vida real y con otros ACOD.

El modelo final estaba compuesto por los siguientes factores predictores: neoplasia avanzada o metastásica, cáncer genitourinario, aclaramiento de creatinina, uso reciente de antineoplásicos asociados a toxicidad gastrointestinal, edad 75 años o más, cáncer gastrointestinal y tratamiento con edoxabán. Es posible que se consiga una mejora adicional con esta escala, pero se requiere una validación externa en vida real y con otros ACOD.

CONCLUSIONES

- La hemorragia es una complicación común en los pacientes con cáncer avanzado, pero el enfoque de la prevención y el tratamiento varía según el tipo y el lugar de la hemorragia.
- El riesgo de hemorragia es muy variable, depende de varios factores relacionados con el paciente y con la neoplasia (tipo de cáncer, estadio y tratamiento).
- El riesgo de hemorragia durante la anticoagulación en pacientes con trombosis asociada al cáncer (CAT, *cancer-associated thrombosis*) está poco estudiado. Se han publicado varias escalas basadas en los riesgos coincidentes de tromboembolismo venoso recurrente y de hemorragia, que destacan la importancia de los numerosos factores que contribuyen al riesgo de hemorragia en esta población frágil.
- Es crucial evaluar la relación riesgo/beneficio de cada fármaco anticoagulante para el tratamiento de la CAT en función de las características individuales del perfil del paciente, antecedentes hemorrágicos, comorbilidades y tratamiento antineoplásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. Ann Palliat Med. 2018;7(2):265-73. DOI: 10.21037/apm.2017.11.01.
2. Lee AY. Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. Thromb Res. 2012;129(Suppl 1): S146-53. DOI: 10.1016/S0049-3848(12)70035-X.
3. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108.
4. Hume B, Wilcox S. Guidelines on the management of bleeding for palliative care patients with cancer. Yorkshire Palliative Medicine Clinical Guidelines Group. 2008. Disponible en: https://www.palliativedrugs.com/download/090331_Final_bleeding_guideline.pdf (acceso: 10 de diciembre de 2011).
5. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
6. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015;13(11):2119-26. DOI: 10.1111/jth.13140.
7. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
8. De Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W, et al. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. Thromb Haemost. 2022;122(5):818-29. DOI: 10.1055/s-0041-1735251.
9. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2000;18(17):3078-83. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3078.
10. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost. 2000;84(5):805-10. PMID: 11127860.
11. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2020;136(12):1433-41. DOI: 10.1182/blood.2020005819.
12. Giustozzi M, Agnelli G, del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2020;120(7):1128-36. DOI: 10.1055/s-0040-1712098.
13. Tao E, Luo YL, Tao Z, Wan L. A meta-analysis of bridging anticoagulation between low molecular weight heparin and heparin. Medicine (Baltimore). 2020;99(3):e18729. DOI: 10.1097/MD.0000000000018729.
14. Moik F, Posch F, Zielinski C, et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(4):550-61. DOI: 10.1002/rth2.12359.
15. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruíz-Gamietea Á, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. Thromb Res. 2010;125(Suppl 2):S58-S61. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70015-3.
16. Moustafa F, Giorgi Pierfranceschi M, Di Micco P, et al. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(2):172-9. DOI: 10.1002/rth2.12036.
17. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. Am J Hematol. 2019;94(7):780-5. DOI: 10.1002/ajh.25494.

18. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. J Thromb Haemost. 2015;13(6):1028-35. DOI: 10.1111/jth.12923.

19. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. Thromb Res. 2017;157:90-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.004.

20. Mahe I, Plaisance L, Chapelle C, et al. Long-term treatment of cancer-associated thrombosis (CAT) beyond 6 months in the medical practice: USCAT, a 432-patient retrospective non-interventional study. Cancers (Basel). 2020;12(8):2256. DOI: 10.3390/cancers12082256.

21. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. Am J Med. 2017;130(3):337-47. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.017.

22. Porfidia A, Giordano M, Sturiale CL, et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: a meta-analysis. Brain Behav. 2020;10(6):e01638. DOI: 10.1002/brb3.1638.

23. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al.; RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(3):435-9. PMID: 18766259.

24. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. J Thromb Haemost. 2016;14(9):1736-40. DOI: 10.1111/jth.13387.

25. Leader A, Hamulyák EN, Carney BJ, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain metastases. Blood Adv. 2020;4(24):6291-7. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003238.

26. Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. ESMO Open. 2020;5(1):e000610. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000610.

27. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al.; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014;120(10):1453-61. DOI: 10.1002/cncr.28592.

28. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. J Immunother Cancer. 2018;6(1):37. DOI: 10.1186/s40425-018-0346-6.

29. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a comprehensive review. World J Clin Cases. 2019;7(4):405-18. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i4.405.

30. Kuperman A, López-Reyes R, Bosco LJ, et al.; RIETE Investigators. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2018;45(3):360-8. DOI: 10.1007/s11239-018-1610-9.

31. National Comprehensive Cancer Network (2012) Guideline on cancer and chemotherapy-induced anemia (Version 2.2012). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf (acceso: 13 de febrero de 2021).

32. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 7):vii167-72. DOI: 10.1093/annonc/mdq284.

33. Di Micco P, Ruiz-Giménez N, Nieto JA, et al. Platelet count and outcome in patients with acute venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2013;110(5):1025-34. DOI: 10.1160/TH13-04-0352.

34. Mones JV, Soff G. Management of thrombocytopenia in cancer patients. Cancer Treat Res. 2019;179: 139-50. DOI: 10.1007/978-3-030-20315-3_9.

35. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1246-9. DOI: 10.1111/jth.14015.

36. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. Thromb Res. 2014;133(Suppl 2):S63-9. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50011-4.

37. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticáncer medications (IRMA) study. Cancer 2007;110(6):1376-84. DOI: 10.1002/cncr.22904.

38. Yoshida E, Fujimura Y, Ikeda Y, et al. Impaired high-shear-stress-induced platelet aggregation in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. Br J Haematol. 1995;89(4):861-7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08425.x.

39. Dager WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(5):420-7. DOI: 10.1053/j.ackd.2010.06.002.

40. Remuzzi G, Marchesi D, Livio M, et al. Altered platelet and vascular prostaglandin-generation in patients with renal failure and prolonged bleeding times. Thromb Res. 1978;13(6):1007-15. DOI: 10.1016/0049-3848(78)90229-3.

41. Woodruff S, Feugère G, Abreu P, et al. A post hoc analysis of dalteparin versus oral anticoagulant (VKA) therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (rVTE) in patients with cancer and renal impairment. J Thromb Thrombolysis. 2016;42(4):494-504. DOI: 10.1007/s11239-016-1386-8.

42. Bauersachs R, Lee AYY, Kamphuisen PW, et al.; CATCH Investigators. Renal impairment, recurrent venous thromboembolism and bleeding in cancer patients with acute venous thromboembolism—analysis of the CATCH Study. Thromb Haemost. 2018;118(5):914-21. DOI: 10.1055/s-0038-1641150.

43. Projean D, Lalonde S, Morin J, et al. Study of the bioaccumulation of tinzaparin in renally impaired patients when given at prophylactic doses—the STRIP study. Thromb Res. 2018;174:48-50. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.031.

44. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol. 2019;20(4):e200-e207. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30145-7.

45. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

46. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, et al. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. J Clin Oncol. 2015;33(13):1453-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.7550.

47. Vanassche T, Verhamme P, Wells PS, et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: an analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial. Thromb Res. 2018;162:7-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.005.

48. Bellesoeur A, Thomas-Schoemann A, Allard M, et al. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis: clinical consequences. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;129:102-12. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.015.

49. Lee JY, Oh IY, Lee JH, et al. The increased risk of bleeding due to drug-drug interactions in patients administered direct oral anticoagulants. Thromb Res. 2020;195:243-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.054.

50. Hanigan S, Das J, Pogue K, et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. J Thromb Thrombolysis. 2020;49(4):636-43. DOI: 10.1007/s11239-020-02037-3.

51. Sychev D, Mirzaev K, Cherniaeva M, et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. Drug Metab Pers Ther. 2020;35(3). DOI: 10.1515/dmpt-2020-0127.

52. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1320-3. DOI: 10.1111/jth.14871.

53. Corsini A, Ferri N, Proietti M, Boriani G. Edoxaban and the issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice. Drugs. 2020;80(11):1065-83. DOI: 10.1007/s40265-020-01328-6.

54. Santini D, Citarella F, Vincenzi B, et al. Cabozantinib and apixaban: an hitherto unreported interaction. Exp Hematol Oncol. 2019;8:22. DOI: 10.1186/s40164-019-0146-9.

55. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(Suppl 2):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.

56. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med. 1999;159(5):457-60. DOI: 10.1001/archinte.159.5.457.

57. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100. DOI: 10.1378/chest.10-0134.

58. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al.; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(1):26-31. DOI: 10.1160/TH08-03-0193.

59. Klok FA, Hösel V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J. 2016;48(5):1369-76. DOI: 10.1183/13993003.00280-2016.

60. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al.; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011;139(1):69-79. DOI: 10.1378/chest.09-3081.

61. Martínez C, Katholing A, Wallenhorst C, Cohen AT. Prediction of significant bleeding during vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism in outpatients. Br J Haematol. 2020;189(3):524-33. DOI: 10.1111/bjh.16383.

PACIENTE CON ADENOCARCINOMA RECTAL Y AFECTACIÓN HEPÁTICA MASIVA

ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés que, en mayo de 2021, acude a consulta por alteraciones en el ritmo gastrointestinal de 2 meses de evolución. Además, sufre sangrado fecal diagnosticado por el "test de sangre oculta en las heces" con resultado positivo. No presenta otra clínica acompañante.

En julio de 2021, mediante colonoscopia, se detecta una lesión ulcerada en el recto, próxima a la línea pectínea. El resultado anatomopatológico es compatible con adenocarcinoma infiltrante bien diferenciado grado 2.

Se realizan estudios para la detección de enfermedad a distancia a través de tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica, que muestra múltiples lesiones nodulares hipodensas en ambos lóbulos de captación periférica de hasta 38 mm de diámetro en el segmento VIII, compatibles con afectación metastásica. Se confirma también la presencia de adenopatías en el hilio hepático en rango patológico, junto con múltiples adenopatías en el mesosigma y en el espacio presacro.

Para el estudio de la tumoración primaria rectal, se lleva a cabo una resonancia magnética (RM) abdominal y pélvica que evidencia la neoplasia del recto inferior y medio, con una longitud de 80 mm y a una distancia de 28 mm del margen anal, con invasión de la grasa mesorrectal y múltiples metástasis hepáticas bilaterales.

HISTORIA CLÍNICA

Ante los resultados de las pruebas realizadas al paciente, se llega al diagnóstico clínico, radiológico, anatómico y patológico de **adenocarcinoma de recto en estadio IV con afectación hepática masiva**.

Se descarta la mutación en *K-RAS* mediante biopsia tumoral. El paciente es remitido al Servicio de Oncología Médica para valorar el tratamiento oncológico.

En agosto de 2021, tras la exploración del paciente en consulta ambulatoria de Oncología Médica, se verifica su buen estado general y se propone quimioterapia según esquema FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) + panitumumab de primera línea de enfermedad avanzada, con intención paliativa

hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. El primer ciclo se administra el día 25 de agosto de 2021. El paciente recibe este esquema de tratamiento desde agosto de 2021 hasta la actualidad. Ya ha recibido un total de 9 ciclos, aunque fue necesario reducir un 20% la dosis de oxaliplatino desde el ciclo 8 debido a neuropatía periférica grado 2 en los miembros superiores.

El paciente continúa asintomático hasta hoy, sin sintomatología atribuible al proceso tumoral.

En octubre de 2021 se revalúa la respuesta de la enfermedad al tratamiento mediante TC; que revela tromboembolismo pulmonar (TEP) subagudo masivo, con un trombo en "silla de montar" que afecta a las dos ramas arteriales principales, y que se extiende a las ramas lobares y segmentarias de ambos hemitórax (**Figura 1**).

Las lesiones hepáticas responden parcialmente al tratamiento, con un considerable descenso del tamaño de las mismas y sin nuevas lesiones en ese momento.

El paciente presenta un buen estado general y se encuentra asintomático (puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] 0), pesa 108 kg y no manifiesta semiología cardiorrespiratoria. El abdomen no muestra anomalías en la exploración.

En las extremidades inferiores se evidencian edemas y signos de trombosis venosa profunda (TVP), pero no hay signos de flebitis.

EVOLUCIÓN

Se pauta al paciente tratamiento con una heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéutica cada 24 horas durante 6 meses, que continúa actualmente.

A la semana de comenzar el tratamiento anticoagulante con la HBPM, el paciente sufre una rectorragia masiva con anemización intensa, con un valor analítico de hemoglobina (Hb) de 7 g/dL (el valor anterior era de 10 g/dL).

Por este motivo, se solicita la administración de forma urgente de un flash de radioterapia, con intención hemostásica rectal, junto con medicación antifibrinolítica (ácido tranexámico).

Se suspende la HBPM tras el sangrado durante 72 horas, y se vuelve a introducir tras la administración de radioterapia.

En un control radiológico posterior, de fecha 30 de diciembre de 2021, se constata la desaparición del TEP, sin identificarse defectos de repleción en el estudio. Las lesiones hepáticas siguen respondiendo con estabilización.

El paciente no ha vuelto a presentar anemización ni signos de sangrado activo.

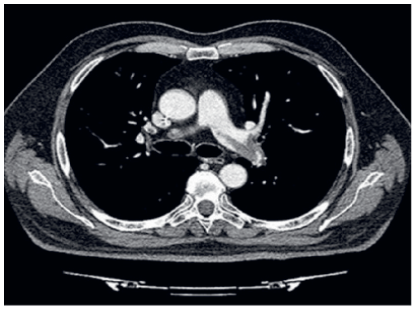


Figura 1. Tromboembolismo pulmonar subagudo masivo, con un trombo "en silla de montar" que afecta a ambas ramas principales, y que se extiende a las ramas lobares y segmentarias de ambos hemitórax.

CUESTIONARIO

1. ¿Cuál de los siguientes factores está asociado a un incremento de sangrado en el paciente con cáncer?
a. Edad joven.
b. Insuficiencia renal.
c. Localización extracraneal.
d. Tratamiento con antifibrinolíticos.

2. ¿Cuál de las siguientes escalas es una escala de evaluación del riesgo hemorrágico?
a. BARC.
b. NCCN.
c. SEOM.
d. ESMO.

3. De las siguientes histologías, ¿cuál está más asociada a riesgo hemorrágico en lesiones intracraneales?
a. Adenocarcinoma de mama.
b. Carcinoma epidermoide de pulmón.
c. Melanoma.
d. Glioblastoma multiforme.

4. ¿Cuál de las siguientes opciones es correcta?
a. Las heparinas de bajo peso molecular se eliminan por vía renal/reticuloendotelial y no se ven afectadas por la insuficiencia hepática.
b. El metabolismo de los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales directos se ve muy influido por la insuficiencia hepática grave.
c. La vía de eliminación de rivaroxabán, apixabán y edoxabán es principalmente hepática (66, 75 y 50%, respectivamente).
d. Todas las opciones anteriores son correctas.

5. ¿Cuáles son las localizaciones más frecuentes de sangrado en el paciente con cáncer anticoagulado?
a. Tracto digestivo.
b. Tracto genitourinario.
c. Cutáneos.
d. Las opciones a y b son correctas.

6. Según la escala *Bleeding Academic Research Consortium´s* (BARC), ¿en qué categoría se encontraría la presencia de hemopericardio con taponamiento cardiaco que precisa drenaje?
a. Grado 1.
b. Grado 3b.
c. Grado 4.
d. No entraría dentro de ninguna categoría en esa clasificación.

7. ¿Cuál de las siguientes opciones es incorrecta?
a. En la actualidad el 60-70% de las neoplasias se diagnostica en personas mayores.
b. En un análisis preespecificado del estudio CATCH, el riesgo de hemorragia clínicamente relevante aumentó en los pacientes mayores de 75 años en comparación con los menores de 75 (riesgo relativo: 1,79; intervalo de confianza del 95%: 1,18-2,70).
c. Un análisis *post hoc* del ensayo HOKUSAI-*venous thromboembolism* (VTE) analizó el impacto de la edad avanzada, las comorbilidades y la polifarmacia en la eficacia y la seguridad de edoxabán y warfarina para el tratamiento del TEV establecido. Los pacientes que recibían 5 fármacos o más NO desarrollaron hemorragias mayores y clínicamente relevantes en comparación con los que recibían 3-5 fármacos.
d. La polifarmacia se ha convertido en una preocupación creciente en la oncología geriátrica, ya que aumenta el riesgo de efectos adversos, las interacciones farmacológicas y la no adherencia al tratamiento oncológico.

CUESTIONARIO

8. A la vista de la historia del paciente del caso dínico, ¿cuál sería la actitud a seguir en un paciente anticoagulado con sangrado activo?
a. Suspender la HBPM si existe sangrado masivo amenazante o inestabilidad hemodinámica.
b. Instaturar medidas locales (radioterapia, embolización).
c. Valorar el riesgo individual de sangrado o la recurrencia tromboembólica de forma individualizada.
d. Todas las opciones anteriores son correctas.

9. ¿Cuáles son las localizaciones tumorales con mayor riesgo de sangrado?
a. Cáncer de testículo.
b. Cáncer del tracto digestivo.
c. Cáncer de ovario.
d. Cáncer de cabeza y cuello.

10. ¿Cómo debe ser la reintroducción del tratamiento anticoagulante tras un sangrado activo?
a. Inmediata, aunque no se haya estabilizado el sangrado aún.
b. Precoz
c. Diferida.
d. Precoz y sin descenso de dosis una vez que el sangrado esté controlado en un plazo de 48 a 72 horas.

11. ¿Cuáles son las medidas locales adecuadas para el control del sangrado?
a. Embolización arterial.
b. Radioterapia.
c. Fotocoagulación con láser.
d. Las opciones a y b son correctas.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 2 de septiembre de 2022.

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

https://bit.ly/revisiones-cientificas

1. Acceda a la revisión científica correspondiente y haga clic en **Examen**.
2. Será redirigido a la página web de Formación Médica de Springer Healthcare. Para registrarse, haga clic en **Crear cuenta** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **Crear cuenta**.
3. Recibirá un e-mail con un enlace, en el que deberá hacer clic para confirmar su registro.
4. Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos. Edición 2022-2023**. La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:

   SEOM

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

El examen estará disponible desde el 01/11/2022 hasta el 31/10/2023.

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

Sección SEOM
Trombosis y Cáncer