SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Silvia García Adrián y Dra. Carme Font Puig

MANEJO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PALIATIVO

MANEJO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PALIATIVO

Dra. Silvia García Adrián y Dra. Carme Font Puig

SUMARIO

Resumen	02
Introducción	04
Aspectos clínicos	06
Tratamiento del tromboembolismo en fase aguda y a largo plazo	09
Tromboprofilaxis primaria (revisión literatura)	14
Aproximación para la toma de decisiones compartida con el paciente paliativo	17
Conclusiones	18
Bibliografía	19
Caso clínico 1. Mujer con trombosis venosa profunda y uropatía obstructiva secundaria a masa pélvica	23
Caso clínico 2. Paciente con adenocarcinoma de pulmón avanzado *EGFR* mutado con trombosis y hemoptisis	25

RESUMEN

Los eventos tromboembólicos venosos o tromboembolismo venoso (TEV) son una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Se desconoce la verdadera incidencia del TEV en los pacientes en cuidados paliativos debido a las limitaciones para su diagnóstico, en parte como consecuencia de las dificultades para la interpretación de sus síntomas (dolor torácico, disnea, edema en miembros inferiores), que son poco específicos y muchas veces se solapan con los provocados por el propio tumor u otras complicaciones. A ello se suman las dificultades para realizar pruebas diagnósticas en centros específicos de cuidados paliativos o al trasladar a pacientes desde el domicilio al hospital con el objetivo de realizar exploraciones radiológicas específicas.

Los avances en las terapias oncológicas de las últimas décadas han mejorado de forma considerable la esperanza de vida de los pacientes con cáncer avanzado. Esto hace que pacientes tradicionalmente considerados "paliativos" puedan vivir durante años con enfermedad metastásica. Esta situación, asociada a la evolución de los cuidados paliativos y su integración cada vez más precoz en el manejo del paciente oncológico, ha hecho que en la actualidad el concepto de "pacientes paliativos" incluya a un grupo heterogéneo de pacientes, con distinta esperanza de vida, diferente situación funcional y distintos objetivos terapéuticos. Se consideran desde individuos ingresados en **Unidades de Cuidados Paliativos** en situación de final de vida hasta un amplio abanico de pacientes que mantienen tratamientos sistémicos paliativos en régimen ambulatorio. La heterogeneidad de esta población hace que la actitud terapéutica no sea uniforme para todos los casos.

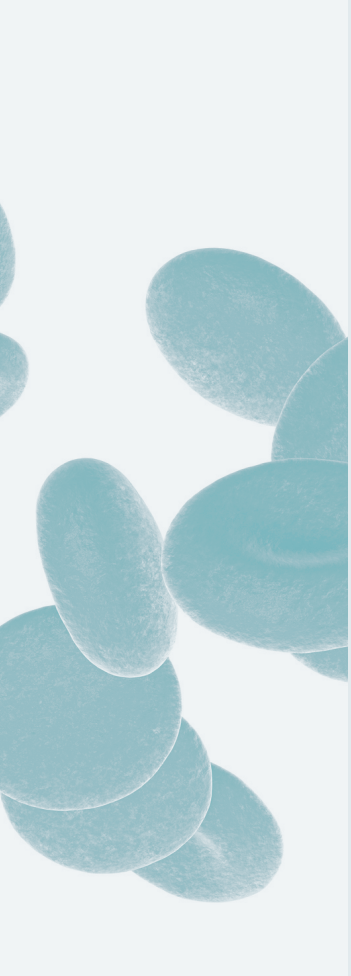
No disponemos de estudios aleatorizados específicos para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes en situación de cuidados paliativos. Las guías clínicas de sociedades científicas no dan recomendaciones específicas sobre la prevención y el tratamiento del TEV en esta población. En este contexto cobran gran importancia no solo el control de los síntomas derivados del TEV y su tratamiento, sino también todos los aspectos relacionados con la calidad de vida. Es particularmente importante evaluar el riesgo hemorrágico condicionado por múltiples factores como son la hipervascularización e infiltración tumoral de órganos y estructuras, o la coexistencia de factores de riesgo adicionales como la insuficiencia renal o la trombocitopenia. Para todo ello, es importante revisar periódicamente el conjunto de factores clínicos cambiantes y hacer partícipe al paciente y a sus familiares en la toma de decisiones en cuanto a: **1)** la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante; **2)** la indicación de intervenciones que requieren soporte avanzado (como el uso de fibrinólisis, la colocación de filtro de cava o de otros) y **3)** la indicación de tratamientos "paliativos invasivos" (como realizar un estudio endoscópico digestivo o un tratamiento mediante embolización arterial para controlar una complicación hemorrágica).

Por último, en lo referente a la indicación de profilaxis primaria antitrombótica, igualmente se deberá considerar su uso en pacientes que presentan limitación funcional en el domicilio y en aquellos que ingresan en centros sociosanitarios en situación de final de vida. Se deberá considerar el potencial beneficio de la tromboprofilaxis primaria valorando el conjunto de características de cada paciente y sus propias preferencias, tanto para indicarla

como para suspenderla si cambia la situación clínica del paciente. Los estudios observacionales disponibles muestran que el uso de tromboprofilaxis primaria en este contexto es escaso y que muchos pacientes en esta situación presentan contraindicación para su uso (por situación de últimos días, trombocitopenia, sangrado activo o riesgo de sangrado).

La toma de decisiones para la prevención y el tratamiento de los TEV en el paciente oncológico paliativo requiere evaluar los beneficios y los riesgos de forma individualizada. Se deben tener en cuenta múltiples factores como la situación funcional, el pronóstico vital, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente. No disponemos de herramientas diseñadas de forma dirigida y estandarizada que permitan facilitar la toma de decisiones en este contexto. En ausencia de mayor evidencia, en situaciones de incertidumbre tanto para el paciente como para los profesionales, se debe promover la valoración y el consenso del equipo multidisciplinar que atiende al paciente, a fin de obtener el mejor juicio clínico. También se debe facilitar la comunicación frecuente y participativa del paciente para conseguir la estrategia terapéutica que se adapte mejor a cada uno y en cada momento evolutivo.

Palabras clave: cuidados paliativos, evento tromboembólico venoso.



MANEJO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PALIATIVO

Dra. Silvia García Adrián
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Móstoles, Madrid

Dra. Carme Font Puig
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los **eventos tromboembólicos venosos o tromboembolismo venoso** (**TEV**), incluidos la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), son una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. La trombosis asociada al cáncer (CAT, *cancer-associated thrombosis*) se considera la segunda causa de muerte junto con las infecciones en pacientes con cáncer[1]. La incidencia de CAT es variable según el tipo y extensión del tumor, el tratamiento oncológico, la presencia de catéteres venosos y las características individuales de cada paciente como son la edad, la inmovilidad y estado funcional, la coexistencia de otros estados de trombofilia, trombosis previa o patología venosa de riesgo, entre otras. En los últimos años observamos una tendencia al aumento progresivo de incidencia y prevalencia de la CAT de forma paralela al aumento del número de pacientes oncológicos y su mayor supervivencia para la mayoría de los tumores[2]. A pesar de disponer de datos epidemiológicos cada vez más detallados, la incidencia real de CAT se desconoce y probablemente se infradiagnostica en vida del paciente debido a la escasa especificidad de los síntomas atribuibles a TEV[3], con una incidencia que puede alcanzar hasta el 50% en estudios de autopsias[4].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuidados paliativos se definen como aquellos que persiguen atender de

forma multidimensional al paciente y a los familiares que se enfrentan a enfermedades graves con amenaza vital y presentan aspectos clave en su planteamiento como se resume en la **Tabla I**[5]. A partir de esta base general, no disponemos de una definición universal para describir lo que entendemos por **"paciente oncológico paliativo"** en un contexto de número creciente de pacientes que sobreviven durante años con enfermedad metastásica y con tratamientos oncológicos activos cada vez más individualizados[6]. Esta nueva realidad ha llevado a reconceptualizar y extender el desarrollo de los cuidados de apoyo y paliativos en los pacientes con cáncer no solo en situación de final de vida, sino desde las fases precoces de la enfermedad según la carga sintomática del paciente, la optimización de recursos disponibles en cada medio o la existencia de otras necesidades psicosociales que lo requieran[7,8]. La integración precoz de los cuidados paliativos en el paciente con cáncer se asocia a mayores índices de calidad de vida, mejor control de los síntomas, menor coste del tratamiento e incluso puede prolongar la supervivencia[9,10]. Por ello, cuando en la actualidad hablamos de pacientes "paliativos" nos estamos refiriendo a un grupo heterogéneo de pacientes, con distintas expectativas de vida y diferente situación funcional, que no necesariamente estarán ingresados en Unidades de Cuidados Paliativos y que pueden recibir terapias oncoespecíficas en régimen ambulatorio durante largos periodos de tiempo.

En esta revisión narrativa incluimos la evidencia científica más relevante en los aspectos clínicos, el tratamiento y la prevención del TEV en los pacientes con cáncer avanzado que reciben tratamiento paliativo.

Tabla I. Objetivos generales que deben cumplir los cuidados paliativos.

Aspectos clave que definen la atención de cuidados paliativos
• Son aplicables en cualquier momento de la evolución (también en fases iniciales) de una enfermedad grave con potencial amenaza vital. • No excluyen la aplicación de tratamientos activos dirigidos a prolongar la vida. • No son una intervención pasiva ni significan abandonar el cuidado del paciente. • Implican una afirmación de la vida y promueven la atención de aspectos relacionados con la calidad de vida. • Plantean la muerte como un proceso natural sin pretender acelerar o retrasar el proceso. • Promueven una valoración activa y sistemática de las necesidades, los deseos y las preferencias del paciente para elaborar un plan de cuidado individualizado, con atención específica de: – Síntomas más frecuentes: dolor, nutrición e hidratación, tránsito intestinal, disnea, *delirium*, náuseas y vómitos, fatiga o anorexia. – Aspectos prácticos que permitan afrontar las limitaciones derivadas de la enfermedad. – Aspectos psicosociales: autocuidado, objetivos generales del tratamiento, depresión y ansiedad, gestión de la información, planificación avanzada de cuidados (orden de no reanimar o de recibir otros tratamientos invasivos), dilemas éticos, consideraciones culturales y espirituales, deseos de adelantar la muerte, atención del duelo.

Adaptado del documento de directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en[5].

ASPECTOS CLÍNICOS

En relación con los síntomas, debemos tener en cuenta tanto los derivados del evento tromboembólico (disnea, dolor torácico, edema en extremidades, etc.) como aquellos derivados de las complicaciones hemorrágicas también frecuentes en el contexto de enfermo oncológico avanzado y el impacto que todos ellos pueden tener en la calidad de vida del paciente.

Desde un punto de vista clínico, el primer reto que debemos afrontar se encuentra en las limitaciones que tenemos para realizar un correcto diagnóstico de TEV en el contexto de paciente oncológico paliativo. Por un lado, existe una mayor dificultad para la interpretación de los síntomas, tanto por parte de los pacientes como por parte de los profesionales, debido a la poca especificidad y a la elevada prevalencia de los síntomas asociados a TEV en pacientes con cáncer avanzado y que pueden tener una etiología multifactorial como se resume en la **Tabla II**[7]. Este hecho favorece que los síntomas puedan estar enmascarados, puedan atribuirse o solaparse con causas diversas relacionadas con el cáncer o su tratamiento y en definitiva favorezcan el retraso diagnóstico.

Por otro lado, la sospecha de TEV requiere confirmación con pruebas radiológicas (ecografía-Doppler venosa, angiografía por tomografía computarizada pulmonar o gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión) para las cuales es necesario el traslado del paciente a un hospital de agudos. La realización de estas exploraciones es particularmente difícil en pacientes cuyo domicilio está alejado del hospital, los que se encuentran en su domicilio con limitación funcional o en centros sociosanitarios con menor accesibilidad a este tipo de exploraciones. En ocasiones, son los profesionales sanitarios y/o el propio paciente los que prefieren no realizar pruebas adicionales que no impliquen cambios en el manejo terapéutico (por ejemplo, pacientes en los que no se plantee la anticoagulación por otros motivos).

Por todos los motivos anteriores, hasta la fecha ha existido escaso conocimiento sobre la incidencia y las características clínicas reales de los TEV en la población oncológica paliativa.

Disponemos de poca información sobre cuántos de estos eventos asocian síntomas, habiéndose reportado incidencias de TEV sintomático en pacientes paliativos ingresados de entre el 0,5 y el 9%[11-14]. Recientemente, se han publicado los datos del estudio HIDDen[14] con diseño prospectivo longitudinal. Se evaluó la incidencia de TVP proximal en pacientes oncológicos (84% metastásicos; tumores más frecuentes: pulmón, origen digestivo alto y colorrectal) admitidos en Unidades de Cuidados Paliativos en el Reino Unido e Irlanda del Norte. Todos los pacientes fueron estudiados mediante eco-Doppler de cribaje al ingreso (primeras 48 h) y semanalmente durante el seguimiento hasta el fallecimiento del paciente. De los 273 pacientes evaluables, el diagnóstico de TVP proximal se realizó en 92 pacientes (incidencia del 34%; 28-40% con un intervalo de confianza [IC] del 95%), la mayoría diagnosticados en el momento del ingreso. El diagnóstico previo de TEV (p = 0,014) y la presencia de edema en el miembro inferior (p = 0,009) fueron los factores predictivos de presencia de TVP. La conclusión de los autores es que la presencia de TVP es una manifestación frecuente (un tercio de la cohorte) en esta población, aunque no se asoció a mayor mortalidad.

Tabla II. Síntomas frecuentes en el paciente oncológico que pueden contribuir a enmascarar o retrasar el diagnóstico de tromboembolismo venoso en el paciente oncológico paliativo[7].

SÍNTOMAS Y SIGNOS	POSIBLES ETIOLOGÍAS
Disnea, dolor torácico	– Tromboembolismo pulmonar – Infección respiratoria – Atelectasia – Derrame pleural – Derrame pericárdico – Linfangitis carcinomatosa – Síndrome de vena cava superior – Insuficiencia cardiaca – Neumonitis (actínica, tóxica por agentes antineoplásicos, inmunomediada) – Síndrome de vena cava superior – Anemia
Palpitaciones, síncope	– Tromboembolismo pulmonar – Anemia – Arritmia – Hipercalcemia – Hipertiroidismo – Hipofisitis – Insuficiencia suprarrenal – Miocarditis (vírica, tóxica por agentes antineoplásicos, inmunomediada)
Edema en extremidades	– Trombosis venosa profunda – Linfedema – Hipoalbuminemia – Insuficiencia cardiaca
Síntomas neurológicos agudos: - **Focalidad neurológica** - **Convulsiones** - **Síntomas de hipertensión endocraneal** (cefalea, vómitos, coma)	– Metástasis cerebral – Meningoencefalitis – Infiltración leptomeníngea – Hipercalcemia – Ictus isquémico – Hemorragia intracraneal – Trombosis de senos venosos cerebrales (infarto venoso cerebral)

TEV: tromboembolismo venoso; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

Modificado de: Jo JT, *et al.* Semin Thromb Hemost. 2014[37].

Como contrapartida y para completar el escenario clínico del paciente oncológico paliativo, es importante tener en cuenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas con mayor incidencia según el tumor primario[15]. Los factores que intervienen en el riesgo hemorrágico pueden ser múltiples, entre los más frecuentes: la hipervascularización tumoral, la presencia de plaquetopenia por tratamientos citotóxicos o infiltración medular, la coagulopatía por infiltración hepática o por consumo y el propio tratamiento anticoagulante. Para la clasificación clínica de sangrados se ha utilizado tradicionalmente la definición de "sangrado mayor" de 2005[16] según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Más recientemente, se ha introducido la definición estandarizada de "sangrados relevantes no mayores" (ISTH, 2015) (**Tabla III**)[17].

Debemos tener en cuenta estas clasificaciones a la hora de interpretar los resultados de los diferentes estudios y evaluar el riesgo hemorrágico específico para cada paciente. Además, ambas clasificaciones tienen interés práctico, ya que en el caso concreto de un paciente paliativo puede comprometer de forma significativa la calidad de vida, con independencia de que el sangrado no comporte una amenaza vital.

Recientemente, se han publicado datos del estudio RHESO[18], de diseño prospectivo observacional, realizado en 22 Unidades de Hospitalización de Cuidados Paliativos. Se evaluó a 1.199 pacientes con una edad media de 70 años, la mayoría (91%) con cáncer avanzado. La incidencia acumulada de hemorragias clínicamente relevantes durante un periodo de observación de 3 meses (objetivo primario del estudio) fue del 9,8% (8,3-11,6%; IC del 95%). El sangrado fue clasificado como mayor en el 2,7% y no mayor clínicamente relevante en el 7,5%. El evento hemorrágico resultó fatal en 23 pacientes (1,9% de la cohorte). Los factores independientes de riesgo para el desarrollo de hemorragia fueron: cáncer, hemorragia reciente y el

Tabla III. Clasificación de las complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados según las definiciones de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)[16,17].

Definición de sangrado mayor (ISTH, 2005)[16]
Se considera "sangrado mayor" cualquiera de las siguientes situaciones: • Sangrado fatal. • Sangrado en un área u órgano crítico: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental. • Sangrado que provoca una reducción en los niveles de hemoglobina mayor o igual a 2 g/dL o que precisa transfusión de dos o más concentrados de hematíes.
Definición de sangrado no mayor clínicamente relevante (ISTH, 2015)[17]
Cualquier signo o síntoma de hemorragia que no cumple los criterios para la definición de sangrado mayor de la ISTH, pero que precisa al menos uno de los siguientes: • Intervención médica por un profesional sanitario. • Hospitalización o mayores cuidados sanitarios. • Valoración precoz en persona (no solo una comunicación telefónica o por vía electrónica).

uso de tromboprofilaxis y de fármacos antiagregante plaquetarios. La incidencia acumulada de TEV (objetivo secundario del estudio) fue del 0,5% (0,2-1,1 con un IC del 95%). La mortalidad global a los 3 meses fue del 91,3%.

Hay que recordar que hasta la fecha no se han desarrollado modelos predictivos de sangrado específicos para el paciente oncológico (ni para el paciente oncológico paliativo) con TEV en tratamiento anticoagulante. En ausencia de modelos más específicos, la historia clínica detallada con los antecedentes de cada paciente es esencial para estimar riesgos. También puede resultar útil tener en cuenta modelos de riesgo hemorrágico desarrollados para la población general anticoagulada por TEV como la del *American College of Chest Physicians* (ACCP) (**Figura 1**)[19]. Este modelo incluye múltiples variables relacionadas con otras comorbilidades, edad avanzada y otras situaciones clínicas frecuentes en un contexto de paciente oncológico paliativo, además del cáncer. En los últimos años se han desarrollado múltiples modelos predictivos de riesgo hemorrágico para pacientes anticoagulados por TEV no provocado, fibrilación auricular u otras indicaciones para la anticoagulación crónica según se detalla en dos revisiones recientes por van Es[20] y Klok[21]. En el conjunto de estos modelos predictivos de riesgo de sangrado, destacan algunas variables comunes: presencia de cáncer, anemia, historia previa de sangrado insuficiencia renal, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y edad avanzada.

Figura 1. Variables incluidas en la escala predictiva de riesgo hemorrágico para población general anticoagulada por tromboembolismo venoso.

Adaptado de: Chest, *et al.* 2012[19].

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO EN FASE AGUDA Y A LARGO PLAZO

El objetivo general del tratamiento del TEV es mejorar los síntomas derivados de la oclusión vascular, evitar la recurrencia de TEV y las complicaciones a largo plazo. El manejo de los pacientes oncológicos que desarrollan TEV representa un reto clínico por el mayor riesgo de complicaciones frente a la población general con TEV[22-24]. Entre las más frecuentes podemos enumerar:

- Mayor riesgo de recurrencia de TEV a pesar del tratamiento anticoagulante.
- Mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas.
- Mayor incidencia de plaquetopenia.
- Necesidad frecuente de maniobras invasivas como la toma de biopsias, la colocación de catéteres o la cirugía oncológica.
- Riesgo de interacciones farmacológicas con quimioterapia y terapias dirigidas en ocasiones con moléculas en estudio dentro de ensayos clínicos con escasa experiencia.
- Necesidad de ajustar a la situación clínica y el pronóstico vital del paciente derivado de la neoplasia la indicación de tratamientos invasivos (fibrinólisis, filtro de cava, embolización arterial) y de prolongar o suspender la anticoagulación.

Para el manejo de la fase aguda del TEV no existen estudios específicos en pacientes oncológicos, por lo que *a priori* está indicado el tratamiento de manera similar a como lo está en la población general. En esta fase aguda hay dos escenarios concretos que requieren especial atención y obligan a plantear tratamientos invasivos, lo que generalmente es de mayor dificultad en pacientes paliativos:

1. La indicación de fibrinólisis para conseguir la recanalización vascular urgente en pacientes con TEP hemodinámicamente inestable o en pacientes con trombosis masiva de la extremidad.
2. La indicación de colocar un filtro de cava en pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación (sangrado activo, cirugía reciente).

Para ambas situaciones, la evidencia es muy limitada, generalmente se requiere ingreso en Unidades de Cuidados Intermedios o Intensivos y la toma de decisiones sobre los potenciales beneficio/riesgo se deberá realizar de forma individualizada. Respecto al uso de fármacos fibrinolíticos, los pacientes con cáncer se han excluido tradicionalmente de los ensayos clínicos, por lo que la evidencia disponible es muy limitada, y se basa en pequeñas series retrospectivas con resultados similares a los de la población sin cáncer en cuanto a resultados en la lisis del coágulo y complicaciones a corto plazo. De forma similar, los datos de eficacia y seguridad para el uso de filtros de cava en pacientes oncológicos se limitan igualmente a cohortes retrospectivas y casos aislados[25,26]. Se ha descrito recurrencia de TEV en hasta un 32% de los pacientes con cáncer portadores de filtro de cava y se han reportado casos de TEP fatal durante la inserción del filtro. En el único ensayo clínico aleatorizado[27] disponible para evaluar la eficacia y la seguridad de la colocación de un filtro de cava permanente junto con anticoagulación en pacientes con TVP proximal conocido como PREPIC *(Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave)*, se observó menor incidencia de TEP a expensas de una mayor incidencia de TVP recurrente, sin diferencias en mortalidad durante un seguimiento de 8 años[28].

En el estudio se incluyó a 56 pacientes con cáncer, de los cuales no se ha publicado ningún análisis específico. La inserción de un filtro de cava se asocia a trombosis del propio filtro o en extremidades inferiores en un 4-32% de los casos. Otras complicaciones potenciales son la migración del filtro o la perforación de la vena cava[29]. Por tanto, la indicación de filtro de cava en pacientes oncológicos se debería limitar a aquellos casos con TEV agudo y contraindicación para la anticoagulación. Se debe indicar la colocación de filtros temporales y proceder a su retirada una vez controlado el evento hemorrágico y se puede reiniciar el tratamiento anticoagulante[30].

Para el **tratamiento anticoagulante a largo plazo** (**3-6 meses**) disponemos de cuatro familias de fármacos: antivitamina K (AVK) o cumarínicos, heparina incluyendo la no fraccionada (HNF) y la de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux y anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Cada uno de ellos ofrece ventajas e inconvenientes (**Tabla IV**) y su uso puede tener interés en diferentes situaciones durante la evolución. Las características de cada anticoagulante son de particular interés para optimizar el tratamiento y los ajustes necesarios que requiere el paciente paliativo según los diferentes escenarios habituales en este contexto, como se resume en la **Tabla V**. Además de los ajustes farmacológicos, hay que intentar modificar los factores de riesgo trombótico y hemorrágico que sean potencialmente reversibles, revisar frecuentemente las posibles interacciones farmacológicas y el uso de fármacos antiagregantes. También es importante la revisión frecuente de las dosis según el peso del paciente y la existencia de insuficiencia renal o plaquetopenia.

Tabla IV. Ventajas e inconvenientes de cada familia de fármacos anticoagulantes más utilizados para el manejo del tromboembolismo venoso (TEV) a largo plazo.

	Antivitamina K	Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)
Ventajas	• Vía oral. • Menor coste. • Sin eliminación renal.	• No precisa monitorización. • Ausencia de interacciones. • Mayor eficacia que la antivitamina K (menor recurrencia de TEV). • Facilidad de inicio/ suspensión.	• Vía oral. • No precisa monitorización. • Facilidad de inicio/ suspensión.
Inconvenientes	• Precisa monitorización. • Frecuentes interacciones con fármacos y alimentos. • Ventana terapéutica.	• Vía parenteral. • Elevado coste económico. • Eliminación renal. • Hipersensibilidad cutánea, plaquetopenia autoinmune.	• Mayor riesgo de sangrado en algunos tumores. • Metabolismo hepático. • Eliminación renal. • Interacciones farmacológicas[31,32]. • Acceso limitado o financiación no cubierta por el sistema sanitario público en algunos países.

Tabla V. Aspectos clínicos que identifican al paciente oncológico paliativo con riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas y objetivos del tratamiento en este contexto.

Características clínicas	Objetivos de la intervención sanitaria
Enfermedad avanzada **incurable y con esperanza de vida limitada** (habitualmente menos de 3-6 meses).	Priorizar el **control de los síntomas** y los aspectos relacionados con la **calidad de vida** sobre prolongar la vida. Enfoque **multidimensional** biopsicosocial.
Necesidad de **apoyo por parte de múltiples profesionales** sanitarios: • Hospitalarios: oncología, cuidados paliativos, otras especialidades. • Comunitarios: atención primaria, equipos de cuidados paliativos en el domicilio o en centros sociosanitarios especializados.	Facilitar **comunicación y toma de decisiones compartidas** sobre posibles tratamientos prioritarios o fútiles con: • El paciente, los familiares u otros cuidadores. • Equipos médicos y de enfermería de referencia. • Otros profesionales si es necesario: Psicooncología, trabajadores sociales, etc.
Elevada prevalencia de **disfunción orgánica, comorbilidades**.	**Revisión frecuente** de dosis y pautas de tratamiento, peso, posibles interacciones medicamentosas y necesidad de conciliación de polifarmacia.
Vías de acceso para la administración de medicamentos limitadas.	Revisión de fármacos administrables por vía oral, subcutánea, intravenosa.
Balance de riesgos trombótico/hemorrágico	• Corregir factores corregibles. • Optimizar el ajuste de tratamientos, etc. • Tomar decisiones sobre eventuales intervenciones paliativas invasivas: colocación de filtro de cava, embolización arterial, fibrinólisis, ingreso en Unidades de Cuidados Paliativos, etc.
Situación de **últimos días**.	Desescalar y simplificar pautas de tratamiento de forma progresiva y medicación.

En el estudio CLOT[33] publicado en 2003, se comparó dalteparina (con reducción de un 25% de la dosis tras 1 mes de tratamiento) frente a AVK durante un periodo de observación de 6 meses para el tratamiento de pacientes con CAT. Este estudio demostró una mayor eficacia de dalteparina (reducción del 50% de recurrencia de TEV) frente a AVK, sin observarse diferencias en seguridad (riesgo de sangrado mayor y mortalidad) entre ambos grupos. Los datos del estudio CLOT, y de otros ensayos clínicos[34,35], implicaron un cambio en la práctica habitual al establecer la HBPM como primera elección en los pacientes con cáncer. Actualmente, se han publicado datos de ensayos clínicos[36-38] en los que se ha comparado HBPM (dalteparina según esquema del estudio CLOT) con algunos ACOD (edoxabán, rivaroxabán y apixabán), en la mayoría de los casos con diseños de no inferioridad y con diferentes objetivos primarios y secundarios. El conjunto de estos estudios se ha evaluado recientemente en un metaanálisis considerando 6 meses de tratamiento[39], en el que no se objetivan diferencias significativas en cuanto a riesgo de recurrencia de TEV, riesgo de sangrado (mayor o no mayor clínicamente relevante) o mortalidad.

Los autores concluyen que los ACOD se deben usar con máxima precaución en los pacientes con alto riesgo de sangrado, teniendo en cuenta los resultados del subanálisis de eventos hemorrágicos del estudio Hokusai Cancer[40], y la exclusión *ad hoc* de pacientes con tumores digestivos altos en el estudio SELECT-D[38] tras observarse un riesgo elevado de sangrado mayor en este grupo.

A partir de estos datos, en las principales guías clínicas internacionales[41-46] el uso de HBPM o ACOD se considera de primera elección en el contexto de paciente oncológico, aunque debemos destacar que en ninguna de estas guías existe un apartado específico para pacientes paliativos. Debemos tener en cuenta que la información de la que disponemos en el contexto de enfermedad paliativa es limitada. Los pacientes oncológicos paliativos han estado infrarrepresentados o directamente excluidos para participar en estos ensayos clínicos y la proporción de pacientes con cáncer metastásico incluidos en los estudios es variable (52% en el estudio Hokusai Cancer[36] y 68% en el estudio Caravaggio[37]).

En cuanto a la duración (e intensidad) del tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses, algunos autores proponen basar la decisión teniendo en cuenta algunos factores que se recogen en la **Tabla VI**[47,48]. Recomendamos revisar los factores de la tríada de Virchow que contribuyeron al evento trombótico índice y tener en cuenta su persistencia[49], dar prioridad a los aspectos relacionados

Tabla VI. Aspectos a tener en cuenta para decidir si continuar, desescalar o suspender a dosis profilácticas como estrategia de tratamiento a largo plazo de la tromboprofilaxis secundaria[47,48].

Factores	A favor de continuar anticoagulación	A favor de suspender anticoagulación
Preferencias del paciente	• Principal preocupación: TEV.	• Principal preocupación: sangrado.
Relacionados con el cáncer	• Cáncer activo. • Tipo de tumor (p. ej., pulmón). • Quimioterapia activa. • Uso de agentes estimulantes de eritropoyesis.	• No evidencia de enfermedad. • Tumor de bajo riesgo trombótico (p. ej., mama).
Antecedentes de TEV	• Sí.	• No
Características del evento trombótico	• TEP agudo amenazante. • Trombosis no recanalizada. • Síndrome posflebítico residual.	• Evento trombótico no amenazante. • Ausencia de síntomas residuales.
Riesgo de hemorragia	• No	• Sí
Factores de riesgo adicionales	• Obesidad. • Sexo femenino. • Inmovilidad/mal PS. • Catéter venoso central.	• Factores de riesgo de TEV, además de cáncer, relacionados con evento trombótico (p. ej., cirugía).

PS: *performance status*; TEV: tromboembolismo venoso.
Adaptado de: Zwicker JI, *et al.* J Clin Oncol. 2014[47].

con la calidad de vida y las preferencias del paciente y orientar el tratamiento global al control de los síntomas. En este sentido, recientemente se ha publicado un metanálisis[50], que incluye estudios observacionales y tres estudios aleatorizados, de pacientes oncológicos con TEV (con una elevada proporción de pacientes asintomáticos), en el cual se observan mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas (riesgo relativo [RR]: 1,47; IC del 95%: 0,99-2,20) y menor riesgo de recurrencia de trombosis (RR: 0,62; IC del 95%: 0,44-0,87) en el grupo de pacientes con TEV incidental en comparación con aquellos con eventos sintomáticos, lo que sugiere que el riesgo-beneficio de la anticoagulación puede ser diferente según el tipo de evento.

TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA (revisión literatura)

Las guías clínicas[41-46] recomiendan la tromboprofilaxis para pacientes con cáncer hospitalizados, siempre que no exista contraindicación para la misma. Sin embargo, tradicionalmente no ha sido muy utilizada en Unidades de Cuidados Paliativos, donde incluso se suspendía cuando los pacientes ingresaban procedentes de hospitales de pacientes agudos[51,52]. Esto se debe, en parte, a que los profesionales de cuidados paliativos consideran que la incidencia real de trombosis sintomática no es un problema tan frecuente como se ha descrito en los estudios[53] y que el objetivo de la profilaxis es alargar la supervivencia, lo que no concuerda con la filosofía de los cuidados paliativos. Algunos especialistas estiman incluso que el fallecimiento por TEP es una forma "rápida y poco dolorosa" de fallecer[53], aunque la evidencia sugiere que esto no siempre es así[54]. A pesar de ello, en los últimos años se ha producido un cambio en el uso de tromboprofilaxis en las Unidades de Cuidados Paliativos. Noble y cols.[55] mostraron este cambio de tendencia en un estudio en el que el 62% de los especialistas en cuidados paliativos suspendía la tromboprofilaxis de sus pacientes de alto riesgo trombótico y buen pronóstico en el año 2000, y este porcentaje se reducía al 18% en el año 2005. Esta misma publicación mostró que solo el 2% de las Unidades de Cuidados Paliativos encuestadas en el 2000 tenía protocolos específicos de tromboprofilaxis, en comparación con el 19% en 2005.

Varios estudios retrospectivos realizados en *hospices* y Unidades de Cuidados Paliativos muestran una baja prevalencia del uso de tromboprofilaxis en este contexto (4-46%) (**Tabla VII**), con gran variabilidad en función del país y el tipo de centro en el que se realiza el estudio, lo que en parte se relaciona con el tipo de pacientes que ingresan en cada centro[11,13,18,51,56-60]. Algunas de estas publicaciones[11,58] muestran, además, que casi la mitad de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Paliativos presenta contraindicaciones para el uso de tromboprofilaxis, como sangrado tumoral o trombocitopenia, lo que condiciona su uso. Por otra parte, la práctica totalidad de las publicaciones relacionadas con tromboprofilaxis se ha realizado en pacientes hospitalizados, por lo que desconocemos la prevalencia, los beneficios y los inconvenientes de su uso en pacientes paliativos atendidos en el domicilio. Esta es una información importante, ya que, en la actualidad, un elevado porcentaje de los pacientes que ingresan en Unidades de Cuidados Paliativos es dado de alta una vez resuelto el problema agudo que motivó el ingreso.

El estudio HIDDen[14], referido previamente, encontró asociación entre el uso de tromboprofilaxis y la presencia o no de TVP. Tampoco se observaron diferencias en supervivencia entre los pacientes con trombosis o sin ella.

Tabla VII. Publicaciones relacionadas con el uso de tromboprofilaxis en Unidades de Cuidados Paliativos.

	Número pacientes	País	% pacientes con cáncer	Prevalencia de tromboprofilaxis	Tipo de tromboprofilaxis
Guillon S *et al.*, 2011[58]	350	Reino Unido	77%	4%	Primaria
Legault S *et al.*, 2011[51]	127	Canadá	92%	44%	Primaria
Gartner V *et al.*, 2012[56]	115	Austria	100%	49%	Primaria y secundaria
Pautex S *et al.*, 2013[59]	240	Suiza	100%	43%	No consta
Garzón-Rodríguez C *et al.*, 2015[57]	107	España	100%	46%	Primaria
Tardy B *et al.*, 2015[18]	1.199	Francia	91%	34%	Primaria y secundaria
Johnson MJ *et al.*, 2014[11]	1.164	Reino Unido	82%	6%	Primaria
Kowalewska CA *et al.*, 2017[60]	674	Estados Unidos	100%	5%	Primaria y secundaria
Da Silva Lima JI *et al.*, 2017[13]	506	Portugal	100%	7%	Primaria

Los autores concluyeron que la tromboprofilaxis aporta poco beneficio en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Paliativos que presentan mal *performance status* (PS).

La administración subcutánea de HBPM es el tratamiento profiláctico de elección en pacientes con cáncer. Solo un estudio aleatorizado ha evaluado el papel de la tromboprofilaxis en pacientes oncológicos en cuidados paliativos. Weber y cols. aleatorizaron a pacientes ingresados en un hospital de cuidados paliativos para recibir nadroparina o no profilaxis. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ni en la incidencia de eventos trombóticos ni en los hemorrágicos, solo se incluyó a 20 pacientes, de los más de 700 previstos, en los 18 meses que duró el estudio, lo que muestra la dificultad para realizar estudios aleatorizados específicos en esta población[61].

El *Pan Birmingham Cancer Network*[62] elaboró un diagrama de flujo basado en la clasificación de riesgo THRIFT (*Thromboembolic Risk Factors*) *Consensus Group*, para identificar a los pacientes en cuidados paliativos en los que debería plantearse el uso de tromboprofilaxis. La clasificación THRIFT ordena a los pacientes en tres grupos de riesgo bajo, intermedio, alto, en función de una serie de factores clínicos (**Tabla VIII**)[63], aunque no es una herramienta diseñada para pacientes con cáncer.

Tabla VIII. Clasificación *Thromboembolic Risk Factors* (THRIFT).

RIESGO		
ALTO	**INTERMEDIO**	**BAJO**
• Enfermedad aguda + TEV previo. • Enfermedad aguda + hipercoagulabilidad. • Ictus. • IAM. • Insuficiencia respiratoria aguda. • Insuficiencia cardiaca aguda. • Parálisis de miembro inferior.	• Patología médica importante. • Enfermedad maligna. • Enfermedad inflamatoria. • Síndrome nefrítico. • Tratamiento hormonal. • Traumatismo/quemadura importante. • Fractura/cirugía ortopédica.	• Traumatismo o enfermedad médica leve.

IAM: infarto agudo de miocardio; TEV: tromboembolismo venoso.
Adaptado de: Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. BMJ. 1992[63].

Johnson y cols. realizaron un análisis retrospectivo en más de 1.000 pacientes ingresados en siete *hospices* del Reino Unido, que mostró que una clasificación THRIFT intermedia-alta se asociaba a una elevada sensibilidad (98,4%), pero una baja especificidad (5,8%)[11]. En los dos estudios británicos publicados que evalúan esta herramienta, el uso de tromboprofilaxis se limita al 5 y el 65% en el grupo de riesgo moderado-alto[11,58].

Una circunstancia importante a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre el uso de tromboprofilaxis es el riesgo de sangrado. En la revisión sistemática realizada por Cai y cols. se analizaron seis publicaciones y cinco *abstracts* que evaluaban la incidencia de sangrado en pacientes paliativos que recibían tromboprofilaxis y se encontró que la incidencia de sangrado oscilaba entre el 0,01 y el 9,8%[64]. El estudio RHESO (visto anteriormente) mostró que la profilaxis antitrombótica era un factor de riesgo independiente para la aparición de sangrado (*hazard ratio* [HR]: 1,48; IC del 95%: 1,02-2,15)[18]. Recientemente, se han publicado los resultados del segundo objetivo del estudio RHESO, en el que se analizaban los motivos que llevaban a la suspensión o no de las terapias no oncológicas durante su ingreso en las Unidades de Cuidados Paliativos. El 38% de los pacientes incluidos en el estudio había recibido profilaxis antitrombótica en las 24 horas previas al ingreso, pero solo 18 pacientes (1,6%) la iniciaron durante su estancia en el hospital de cuidados paliativos. El 22% de los pacientes de la serie continuó la profilaxis antitrombótica hasta su fallecimiento o el final del seguimiento. En el análisis multivariante, un ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* PS de 4 resultó ser un predictor independiente de suspensión de la tromboprofilaxis (*odds ratio* [OR]: 0,58; IC del 95%: 0,35-0,97; $p = 0{,}04$)[65].

Otro factor que se ha planteado es el coste/beneficio de la profilaxis con heparina en este contexto. Chambers estimó que, si se administrara tromboprofilaxis a todos los pacientes ingresados en su Unidad de Cuidados Paliativos, el gasto anual crecería en casi un 30%, y el beneficio de ello se limitaría a evitar un único ETV sintomático[66].

La ausencia de estudios aleatorizados en pacientes en cuidados paliativos hace que la mayoría de las guías clínicas[41-46] no haga recomendaciones específicas en este contexto, salvo las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que recomiendan considerar la tromboprofilaxis farmacológica con HBPM, previa valoración del riesgo de trombosis, el riesgo de sangrado, la esperanza de vida y las preferencias del paciente. Las guías NICE no recomiendan el uso de tromboprofilaxis en los últimos días de vida[67].

APROXIMACIÓN PARA LA TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA CON EL PACIENTE PALIATIVO

El concepto de toma de decisiones compartidas implica que los pacientes sean animados por los profesionales a entender los cuidados que se les ofrecen, los tratamientos y las opciones de apoyo disponibles, así como los riesgos, los beneficios y las consecuencias de cada una de estas opciones. Implica, además, que la toma de decisiones está basada en la evidencia, en una información de buena calidad y en las propias preferencias del paciente[68].

La toma de decisiones compartida con el paciente representa una parte importante de una atención de calidad al paciente oncológico[69]. Varias publicaciones han mostrado que este enfoque se asocia a la realización de menos procedimientos invasivos, una mayor seguridad para el paciente, la reducción de costes y un mayor empoderamiento de los pacientes[70]. Teniendo en cuenta que la calidad de vida de los pacientes es el objetivo fundamental de los programas de cuidados paliativos y puesto que este es un concepto subjetivo, parece claro que las decisiones deben recaer en los pacientes, evitando el tradicional "paternalismo". Pero, para que los pacientes puedan elegir, deben estar adecuadamente informados de los beneficios e inconvenientes de las medidas que les plantean los profesionales. Garzón-Rodríguez y cols. mostraron que muchos pacientes desconocen el objetivo de la tromboprofilaxis primaria. De los 107 pacientes oncológicos que participaron en este estudio, el 35% confesaba un desconocimiento absoluto sobre sus beneficios, el 35% decía tener un conocimiento escaso, el 23% sabía su relación con la TVP y solo el 7% conocía que el objetivo era prevenir el TEP como complicación grave durante el ingreso[57].

McMullan y cols. analizaron, de forma retrospectiva, la toma de decisiones referente al uso de tromboprofilaxis en 106 pacientes oncológicos ingresados en Unidades de Cuidados Paliativos de Irlanda del Norte. Solo estaba documentada en la historia clínica una decisión referente a tromboprofilaxis en el 12% de los casos, pero en ninguno constaba que el paciente hubiera recibido información verbal o escrita al respecto[71].

Varios estudios cualitativos, realizados en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Paliativos, han mostrado que estos desean implicarse en la toma de decisiones respecto al uso de tromboprofilaxis[56,72] y que, a diferencia de la opinión de los profesionales, los pacientes consideran que la administración de heparina subcutánea es aceptable[72-74], preferible al uso de medias de compresión[72] e incluso les genera sensación de seguridad.

Es deseable que en un futuro se desarrollen herramientas específicas para dar soporte estandarizado a la toma de decisiones en el área específica del tratamiento anticoagulante en pacientes con CAT y, en particular, pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo.

CONCLUSIONES

- Hoy en día, el concepto de "pacientes en cuidados paliativos" incluye a un grupo heterogéneo de pacientes con pronóstico vital variable y distinta situación funcional.
- Las decisiones terapéuticas en pacientes al final de la vida deben tener como objetivo principal el control de los síntomas y la calidad de vida.
- Las guías clínicas recomiendan el uso de HBPM o ACOD en el tratamiento de los TEV en pacientes oncológicos; sin embargo, no hacen recomendaciones específicas acerca de pacientes en situación de cuidados paliativos.
- Debe tenerse especial cuidado con el uso de ACOD en pacientes con alto riesgo de sangrado.
- La indicación de la tromboprofilaxis primaria debe revisarse diariamente en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Paliativos.
- La toma de decisiones en cuanto a la tromboprofilaxis y el tratamiento de los TEV en los pacientes en cuidados paliativos deberá individualizarse, sopesando los beneficios del tratamiento anticoagulante para reducir los síntomas asociados a trombosis, frente al riesgo de sangrado en esta población.
- Debe fomentarse la implicación de los pacientes en la toma de decisiones acerca de la prevención y el tratamiento de los TEV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007;5(3):632-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
2. Timp JF, Braekkan SK, Verstteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013;122(10):1712-23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
3. Gimbel IA, Mulder FI, Bosch FTM, et al. Pulmonary embolism at autopsy in cancer patients. J Thromb Haemost. 2021;19(5):1228-35. DOI: 10.1111/jth.15250.
4. Ambrus JI, Ambrus CM, Mink IB, et al. Causes of death in cancer patients. J Med. 1975;6(1):61-4.
5. World Health Organization. (2013). WHO Definition of Palliative Care. Disponible en: http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en.
6. Noble SIR, Johnson MJ, Lee AYY. Venous thromboembolism in advanced disease: A clinical guide. Oxford University Press. 2009. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199232048.001.0001
7. Noble S. The challenges of managing cancer related venous thromboembolism in the palliative care setting. Postgrad Med J. 2007;83(985):671-4. DOI: 10.1136/pgmj.2007.061622.
8. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(3):159-71. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.201.
9. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017;35(1):96-112. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1474.
10. Haun MW, Estel S, Rücker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD011129. DOI: 10.1002/14651858.CD011129.pub2.
11. Johnson MJ, McMillan B, Fairhurst C, et al. Primary thromboprophylaxis in hospices: the association between risk of venous thromboembolism and development of symptoms. J Pain Symptom Manag. 2014;48(1):56-64. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.08.016.
12. Soto-Cárdenas M, Pelayo-García G, Rodríguez-Camacho A, et al. Venous thromboembolism in patients with advanced cancer under palliative care: additional risk factors, primary/secondary prophylaxis and complications observed under normal clinical practice, Palliat Med. 2008;22(8):965-8. DOI: 10.1177/0269216308098803.
13. Da Silva Lima JI. Thromboprophylaxis in cancer patients in palliative care setting. Ann Res Hosp. 2017;1(4):9. DOI: 10.21037/arh.2017.04.09.
14. White C, Noble S, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDen): a prospective longitudinal observational study. Lancet Haematol. 2019;6(2):e79-e88. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30215-1.
15. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, et al.; RIETE investigators. 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.
16. 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.
17. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al.; 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.
18. Tardy B, Chapelle C, Picard S. Major and non-major clinically relevant bleeding in patients hospitalized in palliative care units: results of a French multicentre observational study. J Thromb Haemost. 2015;13:547.
19. 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.

20. van Es N, Wells PS, Carrier M, et al. Bleeding risk in patients with unprovoked venous thromboembolism: A critical appraisal of clinical prediction scores. Thromb Res. 2017;152:52-60. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.016.

21. Klok FA, KooimanJ, Huisman MV, et al. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolsim: a clinically oriented review. Eur Respir J. 2015;45(1):201-10. DOI: 10.1183/09031936.00040714.

22. Lee AYY, Peterson E. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood. 2013;122(14):2310-7. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460162.

23. 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.

24. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SCC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2013;11(9):1760-5. DOI: 10.1111/jth.12338.

25. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S, et al. Use of inferior vena cava filters and survival in patients with malignancy. Cancer. 2004;101(8):1902-7. DOI: 10.1002/cncr.20578.

26. Schunn C, Schunn GB, G Hobbs G, et al. Inferior vena cava filter placement in late-stage cancer. Vasc Endovascular Surg. 2006;40(4):287-94. DOI: 10.1177/1538574406291821.

27. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-15. DOI: 10.1056/NEJM199802123380701.

28. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512834.

29. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. Blood. 2000;95(12):3669-77. DOI: 10.1182/blood.V95.12.3669.

30. United States Food and Drug Administration, Removing Retrievable Inferior Vena Cava Filters: Initial Communication. Disponible en: http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm221676.htm (acceso: 22 de marzo de 2013).

31. Noble S. Venous thromboembolism and palliative care. Clin Med (Lond). 2019;19(4):315-8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-4-315.

32. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.

33. Lee A, Levine MN, Baker RJ, 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(2):146-53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313.

34. Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub3.

35. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(7):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub4.

36. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

37. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al.; Caravaggio Study Investigators. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. Thromb Haemost. 2018;118(9):1668-78. DOI: 10.1055/s-0038-1668523.

38. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

39. Mulder F, Bosch F, 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.

40. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE cancer study. Thromb Haemost. 2018;118(8):1439-49. DOI: 10.1055/s-0038-1667001.

41. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, v.1.2021. National Comprehensive Cancer Network Web Site. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf (acceso: 15 de junio de 2021).

42. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(5):496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.

43. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

44. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019;20(10):e566-e581. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.

45. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22(6):85-92. DOI: 10.1093/annonc/mdr392.

46. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22(2):171-86. DOI: 10.1007/s12094-019-02263-z.

47. Zwicker JI, Bauer KA. How long is long enough? Extended anticoagulation for the treatment of cancer-associated deep vein thrombosis. J Clin Oncol. 2014;32(32):3596-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5184.

48. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines-A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. TH Open. 2018;2(4):e373-e386. DOI: 10.1055/s-0038-1675577.

49. Quintanar T, Font C, Gallardo E, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Internal Medicine and the Spanish Society of Medical Oncology on secondary thromboprophylaxis in patients with cancer. Clin Transl Oncol. 2021;23(4):697-708. DOI: 10.1007/s12094-020-02477-6.

50. Caiano L, Carrier M, Marshall A, et al. Outcomes among patients with cancer and incidental or symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2021. DOI: 10.1111/jth.15435.

51. Legault S, Tierney S, Sénécal I, et al. Evaluation of a thromboprophylaxis quality improvement project in a palliative care unit. J Pain Symptom Manag. 2011;41(3):503-10. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.05.014.

52. Kierner KA, Gartner V, Schwarz M, et al. Use of thromboprophylaxis in palliative care patients: a survey among experts in palliative care, oncology, intensive care, and anticoagulation. Am J Hosp Palliat Care. 2008;25(2):127-31. DOI: 10.1177/1049909107310142.

53. Noble S. Factors influencing hospice thromboprophylaxis policy: a qualitative study. Palliative Medicine. 2008;22(7):808-13. DOI: 10.1177/0269216308096723.

54. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. Acta Chir Scand Suppl. 1977;478:1-120.

55. Noble SIR, Finlay IG. Have palliative care teams' attitudes toward venous thromboembolism changed? A survey of thromboprophylaxis practice across British specialist palliative care units in the years 2000 and 2005. J Pain Symptom Manage. 2006;32(1):38-43. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.11.013.

56. Gartner V, Kierner KA, Namjesky A, et al. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: A survey of present practice in Austria. Support Care Cancer. 2012;20(9):2183-87. DOI: 10.1007/s00520-011-1330-6.

57. Garzón-Rodríguez C, Porta-Sales J, Mañas-Izquierdo V, et al. Thromboembolic disease in the advanced cancer patient: incidence, complications, primary thromboprophylaxis and patient perception [Enfermedad tromboembólica en el paciente oncológico avanzado: incidencia, complicaciones, tromboprofilaxis]. Med Paliativa. 2015;22(2): 52-9. DOI: 10.1016/j.medipa.2013.05.00.

58. Gillon S, Noble S, Ward J, et al. Primary thromboprophylaxis for hospice inpatients: who needs it? Palliat Med. 2011;25(7):701-5. DOI: 10.1177/0269216310397567.

59. Pautex S, Vayne-Bossert P, Jamme S, et al. Anatomopathological causes of death in patients with advanced cancer: Association with the use of anticoagulation and antibiotics at the end of life. J Palliat Med. 2013;16(6):669-74. DOI: 10.1089/jpm.2012.0369.

60. Kowalewska CA, Noble BN, Fromme EK, et al. Prevalence and Clinical Intentions of Antithrombotic Therapy on Discharge to Hospice Care. J Palliat Med. 2017;20(11):1225-30. DOI: 10.1089/jpm.2016.0487.

61. Weber C, Merminod T, Herrmann FR, et al. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. Support Care Cancer. 2008;16(7):847-52. DOI: 10.1007/s00520-007-0339-3.

62. Aslett M, Lock A. Guidelines and evidence: primary prophylaxis for venous thromboembolism (VTE) in palliative patients with malignancy. Version 1.0 April 2008. Pan Birmingham Cancer Network. Disponible en: http://www.uhb.nhs.uk

63. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. BMJ. 1992;305(6853):567-74. DOI: 10.1136/bmj.305.6853.567.

64. Cai R, Zimmermann C, Krzyzanowska M, et al. Thromboprophylaxis for inpatients with advanced cancer in palliative care settings: A systematic review and narrative synthesis. Palliat Med. 2019;33(5):486-99. DOI: 10.1177/0269216319830860.

65. Vallard A, Morisson S, Tinquaut F, et al. Drug Management in End-of-Life Hospitalized Palliative Care Cancer Patients: The RHESO Cohort Study. Oncology. 2019;97(4):217-27. DOI: 10.1159/000500783.

66. Chambers JC. Prophylactic heparin in palliative care: …to a challenging idea. BMJ. 2006;332(7543):729. DOI: 10.1136/bmj.332.7543.729.

67. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Mar.

68. Hunink M, Weinstein M, Wittenberg E, et al. Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values. Cambridge University Press. 2014. DOI: 10.1017/CBO9781139506779.

69. Elwyn G, Laitner S, Coulter A, et al. Implementing shared decision making in the NHS. BMJ. 2010;341:c5146. DOI: 10.1136/bmj.c5146.

70. Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, et al. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. Patient Educ Couns. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026.

71. McMullan D, Doherty J, Cochrane B. Venous thromboembolism prophylaxis in specialist palliative care units in Northern Ireland. Palliat Med. 2012;26(4):596-7.

72. Noble SI, Nelson A, Turner C, et al. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: Qualitative study. BMJ. 2006;332(7541):577-80. DOI: 10.1136/bmj.38733.616065.802.

73. Noble SI, Finlay IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. Palliat Med. 2005;19(3):197-201. DOI: 10.1191/0269216305pm1008oa.

74. Seaman S, Nelson A, Noble S. Cancer-associated thrombosis, low molecular-weight heparin, and the patient experience: A qualitative study. Patient Prefer Adherence. 2014;8:453-61. DOI: 10.2147/PPA.S58595.

CASO CLÍNICO 1

MUJER CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y UROPATÍA OBSTRUCTIVA SECUNDARIA A MASA PÉLVICA

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 58 años de edad, sin alergias farmacológicas conocidas.

- Sin hipertensión arterial, ni diabetes mellitus ni dislipemia.
- Hipotiroidismo en tratamiento.
- Crisis comiciales de etiología no filiada en marzo de 2019.

TRATAMIENTO HABITUAL

Levetiracetam 500 mg/12 horas, levotiroxina 75 µg/24 horas, omeprazol 20 mg/24 horas, furosemida 40 mg/24 horas, heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica/24 horas, morfina de liberación retardada 70 mg/12 horas y 10 mg de morfina de liberación rápida en caso de dolor.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En junio de 2015 se le diagnostica un carcinoma epidermoide del canal anal (T4bN1M0), que se trata con quimiorradioterapia concomitante con intención radical, alcanzando una respuesta completa.

En mayo de 2017 ingresa por insuficiencia renal aguda secundaria a uropatía obstructiva bilateral en relación con recaída pélvica tumoral. Se procede a la colocación de doble J bilateral y se realiza la amputación abdominoperineal de la recaída pélvica.

En octubre de 2017 se objetiva una recaída pararrectal izquierda, irresecable, por lo que inicia la primera línea de quimioterapia paliativa (cisplatino y 5-fluorouracilo). Recibe seis ciclos hasta junio de 2018. En la tomografía computarizada de revaluación realizada en junio de 2018, se objetiva el crecimiento de una masa pélvica. Inicia segunda línea de quimioterapia paliativa con paclitaxel semanal.

En enero de 2019 ingresa por un nuevo episodio de insuficiencia renal aguda en el contexto del aumento de tamaño de la masa pélvica (12,5 x 13,3 x 13 cm), que infiltra el sacro y el cuello uterino, lo que condiciona un empeoramiento de la uropatía obstructiva, por lo que se procede a la colocación de una nefrostomía bilateral.

Ingresa en febrero de 2019 por el mal control del dolor en relación con la neoplasia de base.

Durante el ingreso se objetivan un aumento de perímetro y dolor de la extremidad inferior derecha, por lo que se realiza una eco-Doppler que muestra trombosis venosa profunda (TVP) de la safena mayor hasta la femoral común. Inicia anticoagulación con HBPM a dosis terapéuticas ajustadas por peso. Veinticuatro horas después del inicio de la anticoagulación presenta un episodio de hematuria por nefrostomía, sin repercusión analítica. Se decide mantener la anticoagulación y reducir la dosis un 15% aproximadamente por insuficiencia renal; es dada de alta con esta dosis.

Dada la situación funcional (ECOG *[Eastern Cooperative Oncology Group] Performance Status* 2) y la progresión a dos líneas de quimioterapia paliativa, se desestima continuar un tratamiento oncológico específico e inicia seguimiento domiciliario por la Unidad de Cuidados Paliativos domiciliarios. Acude a Urgencias una semana después del alta por un nuevo episodio de hematuria.

Tras la valoración por el Servicio de Urología, se procede al recambio de la nefrostomía, tras la suspensión de la HBPM durante 24 horas. Es dada de alta con HBPM a la misma dosis anterior.

Vuelve a Urgencias 72 horas después por la reaparición de sangrado, que no precisa transfusión de hematíes. Se reduce la HBPM a dosis profiláctica.

Motivo de ingreso

Ingresa en mayo de 2019 por el mal control del dolor abdominal. No refiere nuevos episodios de sangrado desde que se disminuyó la dosis de HBPM.

Exploración física

ECOG 2-3. Presión arterial: 130/80 mm Hg. Frecuencia cardiaca: 80 lpm. Saturación basal de O_2: 96%. Afebril. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen: distendido, doloroso a la palpación de forma difusa. Extremidades: edemas con fóvea, bilaterales, hasta la raíz del muslo.

Pruebas complementarias

- *Analítica al ingreso:* hemoglobina (Hb): 11,6 g/dL; leucocitos: 6.710; plaquetas: 172.000; creatinina: 1,2 mg/dL y urea: 72 mg/dL.
- *Tomografía computarizada abdomino-pélvica:* lesión pélvica de gran tamaño. Abundante cantidad de líquido libre intraperitoneal, de densidad intermedia, probablemente con componente mucinoso y componente hemorrágico asociados, en relación con perforación de la masa pélvica con extravasación de líquido a la cavidad peritoneal. Dilatación de la luz uterina con secreciones retenidas y probable contenido hemorrágico, en relación con infiltración del cuello uterino por la masa pélvica.
- *Analítica al cuarto día de ingreso:* Hb: 9,0 g/dL; leucocitos: 4.880; plaquetas: 83.000.

EVOLUCIÓN

Ante la presencia de sangrado mayor secundario a sangrado tumoral, en una paciente en tratamiento sintomático exclusivo, con mala situación funcional, se decide suspender la HBPM de forma definitiva. Es trasladada a un hospital de cuidados paliativos, donde fallece 2 meses después por progresión tumoral, sin que el tromboembolismo venoso previo estuviera implicado. Desde la suspensión definitiva de la HBPM, la paciente no desarrolló nuevos eventos trombóticos sintomáticos, aunque la presencia de linfedema bilateral en los miembros inferiores, secundario a la compresión por la masa pélvica, dificulta el diagnóstico clínico de TVP.

CASO CLÍNICO 2

PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN AVANZADO *EGFR* MUTADO CON TROMBOSIS Y HEMOPTISIS

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 54 años de edad, sin alergias farmacológicas conocidas.

- Es profesora de secundaria, actualmente de baja laboral. Está casada sin hijos. Exfumadora desde hace 5 años con una dosis acumulada de 20 paquetes-año.
- Hábito sedentario. Sobrepeso con un índice de masa corporal de 27 kg/m^2.
- No sigue ningún tratamiento habitual.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Sin interés oncológico. No presenta antecedentes familiares de patología cardiovascular ni sospecha de trombofilia.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En diciembre de 2018 se le diagnostica un adenocarcinoma pulmonar T3N2M1 (nódulos pulmonares bilaterales) con uno primario en el lóbulo superior derecho a raíz del estudio de tos irritativa persistente de 2 meses de evolución y expectoración hemoptoica en una ocasión autolimitada. El estudio molecular confirma la presencia de mutación para *epidermal growth factor receptor* (EGFR) en un estudio genético del tejido tumoral.

La paciente presenta muy buen estado general con ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group) performance status* 1; únicamente, tiene una leve tos irritativa que controla con codeína y ansiedad e insomnio de conciliación desde el diagnóstico oncológico.

Se inicia una primera línea de tratamiento oncológico específico antidiana con erlotinib, 150 mg/día, y la valoración por parte de Psicooncología. Durante el seguimiento presenta diarrea de grado 2 que controla con dieta y loperamida. Inicia tratamiento hipnótico, ansiolítico y visitas semanales de apoyo emocional por parte de Psicooncología.

A los 3 meses de tratamiento se realiza una tomografía computarizada toracoabdominal de control en la que se objetivan una respuesta parcial y una imagen de ocupación en la arteria lobar y segmentaria compatibles con **tromboembolismo pulmonar** (**TEP**) **incidental**. Se valora a la paciente en el hospital de día, no refiere síntomas respiratorios agudos y las constantes vitales se encuentran en los límites de la normalidad.

Exploración física, pruebas complementarias y tratamiento

En la **exploración física** destaca un edema no doloroso en la extremidad inferior derecha y el estudio mediante eco-Doppler venosa confirma trombosis venosa profunda en la vena poplítea. Se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis ajustada por peso (80 kg) y se mantiene el tratamiento con erlotinib en régimen ambulatorio.

Tras 6 meses de tratamiento anticoagulante, se consensúa con la paciente continuar el tratamiento con HBPM a dosis anticoagulantes en el contexto de enfermedad neoplásica activa metastásica. Presenta una adecuada adherencia y aceptabilidad del tratamiento, aunque se ajusta la dosis por una pérdida progresiva de peso (72 kg).

Tras 18 meses de tratamiento oncológico (junio de 2020), la paciente consulta en Urgencias porque presenta bradipsiquia y una leve afasia de expresión. Se realiza una *tomografía computarizada craneal* urgente que muestra múltiples lesiones ocupantes de espacio a nivel supra e infratentorial asociadas a edema perilesional. Se decide el ingreso hospitalario para iniciar tratamiento con dexametasona. Se realiza una *tomografía por emisión de positrones* corporal que es compatible con enfermedad estable a nivel pulmonar. Se indica tratamiento paliativo con radioterapia holocraneal y el inicio de una segunda línea de tratamiento con osimertinib, 80 mg/día.

Tras 6 días de ingreso, se objetiva una franca mejoría del cuadro de bradipsiquia, pero se produce una nueva agudización del cuadro de ansiedad e insomnio, junto con una marcada labilidad emocional, que requieren el ajuste del tratamiento ansiolítico y el inicio del tratamiento antidepresivo con venlafaxina. Tras el alta, en el seguimiento en Consultas Externas de Oncología la paciente persiste con astenia de grado 3, signos de atrofia muscular progresiva en las extremidades inferiores y dificultad para reducir la dosis de dexametasona por debajo de 4 mg/día debido al empeoramiento del cuadro de bradipsiquia.

En septiembre de 2020 la paciente consulta en Urgencias por un cuadro de dolor agudo en la región dorsal, junto con la reaparición de una expectoración hemoptoica intermitente. En la *radiografía simple* se observa la pérdida de altura en las vértebras D7-D8. En Urgencias se realiza una angiografía por *tomografía computarizada pulmonar* urgente que descarta TEP con el aumento del tamaño de la masa y nódulos pulmonares sin signos de sangrado activo.

De acuerdo con la paciente y su familia, se decide proceder al manejo ambulatorio con el apoyo de Cuidados Paliativos en su domicilio para ajustar la analgesia de tercer escalón, completar el *estudio mediante gammagrafía ósea y resonancia magnética dorsolumbar*, que se informan como compatibles con fracturas patológicas por osteoporosis, sin poder descartar un componente infiltrativo y sin signos de infiltración medular. Paralelamente, se decide reducir a dosis profilácticas el tratamiento con HBPM, iniciar tratamiento con radioterapia paliativa sobre la masa pulmonar con intención hemostática y mantener el tratamiento con osimertinib.

EVOLUCIÓN

Tras 7 meses de estabilidad clínica en el domicilio, en abril de 2021 se objetiva la alteración del perfil hepático con patrón de colestasis por infiltración metastásica masiva en estudio ecográfico.

En el contexto de la persistencia de ECOG 3, se decide suspender el tratamiento oncoespecífico, mantener corticoterapia, analgesia y tromboprofilaxis secundaria con HBPM a dosis profilácticas con apoyo de cuidados paliativos domiciliarios. El desenlace fue *exitus* en el domicilio en junio de 2021, sin nuevas complicaciones hemorrágicas ni sospecha clínica de haber presentado recurrencia de TEV.

CUESTIONARIOS 1 y 2

Respecto a los casos clínicos 1 y 2 presentados, responda las siguientes preguntas.

1. Respecto a los tromboembolismos venosos (TEV) en pacientes oncológicos en situación de cuidados paliativos, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?
a. El objetivo de la prevención y tratamiento de los TEV en esta población no es alargar la supervivencia, sino mejorar el control sintomático.
b. Se han reportado incidencias de TEV sintomático que oscilan entre el 0,5 y el 9% en esta población.
c. La incidencia de TEV en esta población probablemente está infraestimada, puesto que muchos síntomas de trombosis se solapan con los de la enfermedad oncológica, y la realización de pruebas diagnósticas puede ser difícil en esta situación.
d. Todas las opciones son correctas.

2. La paciente del caso clínico 1 presentó un episodio de sangrado mayor. Según la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), todos los siguientes son criterios de sangrado mayor, excepto:
a. Sangrado fatal.
b. Sangrado intracraneal.
c. Sangrado que provoca una reducción en los niveles de hemoglobina mayor de 1 g/dL.
d. Sangrado que precisa transfusión de dos o más concentrados de hematíes.

3. Respecto a la tromboprofilaxis en pacientes oncológicos en situación de cuidados paliativos, ¿cuál de las siguientes opciones es falsa?
a. Varios estudios aleatorizados muestran el beneficio de usar profilaxis antitrombótica en estos pacientes.
b. Los estudios publicados muestran que la prevalencia del uso de profilaxis antitrombótica en Unidades de Cuidados Paliativos es inferior al 50%.
c. El estudio RHESO mostró que la tromboprofilaxis es un factor de riesgo independiente para la aparición de sangrado.
d. La mayoría de las guías clínicas no hacen recomendaciones específicas para pacientes oncológicos en situación de cuidados paliativos.

4. Teniendo en cuenta los modelos de riesgo hemorrágico del *American College of Chest Physicians* (ACCP), ¿cuál de las siguientes opciones es verdadera?
a. El modelo predictivo de riesgo hemorrágico del ACCP es específico para pacientes con cáncer anticoagulados.
b. El riesgo de sangrado de la paciente del caso clínico 1 es bajo.
c. El riesgo de sangrado de la paciente del caso clínico 1 es intermedio.
d. El riesgo de sangrado de la paciente del caso clínico 1 es alto.

5. Paciente varón de 54 años. Exfumador con una dosis acumulada de 40 paquetes-año. Hábito atlético, mide 170 cm y pesa 74 kg. Diagnosticado recientemente de carcinoma escamoso pulmonar en el lóbulo superior derecho T4N2M1 (pulmonares, ganglionares y óseas politópicas) a raíz del estudio por un cuadro de tos persistente y dolor lumbar. El tumor es de localización central e infiltra el bronquio principal derecho. Presenta un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1. El dolor se controla con analgesia de primer escalón y se inicia quimioterapia con cisplatino y vinorelbina. En el día +7 de tratamiento el paciente acude a Urgencias porque presenta un extenso edema en la extremidad inferior derecha. El estudio mediante eco-Doppler venosa confirma el diagnóstico de trombosis venosa profunda en las venas femoral y poplítea. **¿Qué opción de tratamiento sería la más adecuada?**
a. Dado que el pronóstico de la enfermedad oncológica es muy desfavorable, se debería plantear no tratar con anticoagulantes para no añadir riesgos.
b. Iniciar tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustada por peso del paciente. Valorar manejo ambulatorio con seguimiento precoz a las 48-72 horas en el hospital de día de Oncología.
c. Ingreso hospitalario para iniciar tratamiento con heparina no fraccionada hasta comprobar una adecuada evolución clínica y posteriormente continuar con HBPM.
d. Dado el elevado riesgo hemorrágico, se debería plantear la colocación de un filtro de cava antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.

6. El paciente de la pregunta anterior, tras haber recibido tres ciclos de quimioterapia con una respuesta parcial y una buena evolución clínica del edema en la extremidad inferior derecha, acude a Urgencias por presentar fiebre termometrada a 38 °C, disnea de esfuerzo, astenia de grado 3 y aumento de la tos con expectoración hemoptoica. La saturación basal de O_2 es del 93% con una presión arterial 120/70 mm Hg y una frecuencia cardiaca de 110 lpm. En la exploración física el estado general del paciente está conservado y se auscultan crepitantes en la base pulmonar derecha. En el hemograma al ingreso destacan: plaquetopenia: 80.000/mm^3; anemia; hemoglobina: 9,5 g/dL; neutropenia de grado 3 con 800 neutrófilos absolutos. En la radiografía de tórax no se objetiva infiltrado pulmonar. **¿Qué opción de tratamiento le parece más adecuada?**

a. Dado que se trata de un paciente paliativo con un pronóstico vital limitado, se suspendería el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), se priorizaría el manejo ambulatorio con un antibiótico empírico por vía oral, oxígeno domiciliario y la activación de cuidados paliativos de forma preferente.

b. Ingreso hospitalario para el manejo de la neutropenia febril de foco respiratorio y para la observación del cuadro de hemoptisis. Se debería suspender el tratamiento con HBPM a dosis plenas, dado que la cifra de plaquetas es inferior a 100.000, independientemente de la evolución del cuadro de hemoptisis.

c. Ingreso hospitalario para el manejo de la neutropenia febril, el tratamiento antitusígeno y la observación del cuadro de hemoptisis; asimismo, se valora completar el estudio mediante angiografía por tomografía computarizada pulmonar durante el ingreso según la evolución clínica (descartar tromboembolismo pulmonar, valorar sangrado bronquial activo tributario de embolización arterial). Se puede mantener HBPM a dosis plenas si la cifra de plaquetas se mantiene por encima de 50.000/mm3 y la hemoptisis no es amenazante.

d. Iniciar tratamiento antibiótico por vía oral con previsión de alta precoz y manejo ambulatorio, con la precaución de suspender el tratamiento con HBPM hasta recuperar la cifra de plaquetas por encima de 100.000/mm^3.

7. El mismo paciente persiste con expectoración hemoptoica, a pesar de haber suspendido transitoriamente el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el ingreso y presentar una evolución favorable de la fiebre, la disnea y la normalización de la cifra de leucocitos. En el día +3 de ingreso sufre un episodio de hemoptisis franca de unos 150 cm^3. **¿Cuál de las siguientes opciones le parece más adecuada?**
a. Mantener una actitud expectante, continuar sin tratamiento anticoagulante y no solicitar exploraciones adicionales hasta confirmar la completa resolución de la infección respiratoria.
b. Solicitar una angiografía por tomografía computarizada pulmonar urgente para descartar un tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo y valorar la indicación de embolización arterial para controlar el sangrado bronquial. Reiniciar la HBPM a dosis profilácticas y escalar a dosis plenas durante el ingreso si remite el sangrado activo.
c. Solicitar la colocación de un filtro de vena cava urgente para prevenir el riesgo de TEP masivo y suspender definitivamente el tratamiento anticoagulante.
d. Suspender de forma definitiva el tratamiento anticoagulante y no realizar nuevas pruebas complementarias en el contexto de enfermedad avanzada incurable y priorizar medidas de bienestar.

8. El mismo paciente acude a la visita de seguimiento en consultas externas tras el alta hospitalaria con la remisión del cuadro de hemoptisis y la reintroducción de heparina de bajo peso molecular (HBPM). Refiere un mal control del dolor en la región dorsolumbar tras el alta a pesar de haber iniciado tratamiento analgésico de tercer escalón. Paralelamente, persiste una astenia limitante de grado 3 con ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 3 a pesar de haber realizado una rehabilitación domiciliaria intensiva. El estudio mediante gammagrafía ósea y tomografía computarizada confirma la progresión de la enfermedad con la aparición de metástasis hepáticas múltiples y de nuevas metástasis óseas en la columna dorsolumbar. Se desestima la indicación de una nueva línea de tratamiento oncoespecífico. **¿Qué opción terapéutica sería más adecuada en este momento?**

a. Insistir en la recuperación funcional del paciente y valorar una nueva línea de tratamiento oncoespecífico dentro de un ensayo clínico precoz (fases I y II). Intentar retrasar la intervención del equipo de cuidados paliativos hasta que lo solicite la familia. Suspender la anticoagulación tras más de 3 meses de tratamiento con dosis plenas.

b. Indicar el ingreso en un centro sociosanitario de cuidados paliativos para optimizar el control de los síntomas sin realizar exploraciones adicionales debido al mal pronóstico del paciente. Evitar el uso de anticoagulantes debido al antecedente de sangrado.

c. Valorar completar el estudio con una resonancia magnética dorsolumbar y la eventual indicación de tratamiento analgésico coadyuvante con corticoterapia y radioterapia paliativa. Optimizar el seguimiento paralelo por el equipo de cuidados paliativos especializado. Comentar con el paciente el beneficio/riesgo de mantener el tratamiento anticoagulante con HBPM en este contexto y fomentar la toma de decisiones compartida.

d. Indicar la continuación del tratamiento anticoagulante con dosis plenas y de forma indefinida en el contexto de hipercoagulabilidad asociada al tumor en progresión. Desestimar la indicación de exploraciones complementarias u otras intervenciones (resonancia magnética, radioterapia) en el contexto de mal pronóstico a corto plazo.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 4 de noviembre de 2021.

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 2021-2022**. 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 hasta el 2 de enero de 2023.

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

© 2021 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2021 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.

SOFESZZ301478

Sección SEOM
Trombosis y Cáncer