

CONSENSO MULTIDISCIPLINAR

SEMI-SEOM-SETH

SOBRE TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER

MÁS ALLÁ DE LAS
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

V. Pachón¹, J. Trujillo-Santos², P. Domènech³, E. Gallardo⁴, C. Font⁵,
J.R. González-Porras⁶, P. Pérez-Segura⁷, A. Maestre⁸, J. Mateo⁹,
A. Muñoz¹⁰, M. Peris¹¹, R. Lecumberri¹².

CONSENSO MULTIDISCIPLINAR

SEMI-SEOM-SETH

SOBRE TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER



- ¹ Departamento de Oncología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- ² Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.
- ³ Universidad Católica de Murcia. Unidad de Trombosis y Hemostasia,
- ⁴ Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.
- ⁵ Departamento de Oncología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell.
- ⁶ Departamento de Oncología Médica, Hospital Clinic, Barcelona. Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca.
- ⁷ Departamento de Oncología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
- ⁸ Departamento de Medicina Interna, Hospital del Vinalopó, Elche.
- ⁹ Servicio de Hematología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.
- ¹⁰ Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- ¹¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Provincial de Castellón, Castellón.
- ¹² Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona. CIBERCV.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) superior al de la población general hasta el punto de que, en ocasiones, éste es la primera manifestación de una neoplasia oculta hasta ese momento. Los mecanismos que conducen a la formación de trombos en este contexto no se conocen en profundidad, existiendo además una asociación entre determinados patrones de tratamiento antineoplásico y el riesgo trombótico. Por desgracia, para el manejo del TEV en el contexto del cáncer en la práctica clínica cotidiana con frecuencia no se puede poner en práctica una medicina basada en la evidencia, ya que ésta es muy limitada en no pocos aspectos que las guías disponibles no abordan⁽¹⁻⁵⁾. Este trabajo parte del esfuerzo de un panel multidisciplinar de expertos: hematólogos, oncólogos e internistas, para, a partir de la literatura existente, consensuar una serie de recomendaciones para orientar al clínico en el manejo de diversas situaciones complejas, pero relativamente habituales. El objetivo no ha sido elaborar una nueva guía de práctica clínica basada en la evidencia al uso, sino aportar consejos útiles en escenarios que a día de hoy apenas se abordan en las guías ya existentes y que los clínicos implicados en el manejo del TEV asociado a cáncer deben afrontar sin ese apoyo. Se pretende, en último término, facilitar la adopción de líneas de actuación concretas, mientras no se disponga de un nivel de evidencia suficiente para avalar con mayor fuerza las decisiones clínicas propuestas. Debido a la redacción concreta de cada una de las cuestiones, la mayoría no han sido suficientemente evaluadas en trabajos previos.

METODOLOGÍA

Para abordar estos objetivos se ha reunido a un panel de doce expertos pertenecientes a la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), cuatro por cada sociedad, y se han formado tripletas integrando a un miembro de cada una de las tres sociedades. En una primera reunión plenaria, apoyándose en los resultados de un reciente estudio Delphi ⁽⁶⁾, se seleccionaron doce cuestiones que respondían a las características descritas más arriba, que se repartieron entre las cuatro tripletas. Cada una de éstas, por tanto, trabajó inicialmente un total de tres cuestiones. Para cada cuestión concreta, los expertos revisaron la literatura disponible al respecto (partiendo de las guías hasta pequeños estudios) e, integrando dicha información con su experiencia profesional, consensuaron pautas de actuación y redactaron una propuesta inicial de recomendaciones. Posteriormente, dichas propuestas fueron discutidas por la totalidad del panel de expertos para llegar a un consenso final. De esta última discusión han emergido las pautas y recomendaciones definitivas que se exponen a continuación, cada una de ellas acompañada de la bibliografía más relevante al respecto. La Tabla 1 recoge esquemáticamente los principales puntos de cada una de las doce cuestiones.

TABLA 1. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

CUESTIÓN	ANTECEDENTES	SUGERENCIAS
1 ¿Se debe evaluar el riesgo trombótico para decidir si se instaura profilaxis antitrombótica ambulatoria?	<ul style="list-style-type: none"> - La capacidad predictiva de las escalas Khorana, Vienna-CATS, PROTECHT o CONKO es limitada (9-11,14). - Las escalas COMPASS, ONKOTEV y ONCOTHROMB están pendientes de validación (13,15,16). - Algunas escalas, específicas para un tipo de tumor, muestran resultados preliminares prometedores (19-20). 	<ul style="list-style-type: none"> - Se debería evaluar el riesgo trombótico, pero no únicamente mediante la escala de Khorana. - Atención a posibles nuevas escalas con mejor capacidad predictiva, aunque requieren validación.
2 En los pacientes con cáncer hospitalizados por patología aguda médica, ¿en qué circunstancias está contraindicada la profilaxis antitrombótica farmacológica?	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes oncológicos hospitalizados presentan un alto riesgo de TEV y, de ser posible, se deben adoptar medidas preventivas (1-5). - Sin embargo, no existen estudios que evalúen la relación riesgo-beneficio en esta población específica (26). - En las decisiones clínicas se debe prestar especial atención a la seguridad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicación absoluta: <ul style="list-style-type: none"> o Sangrado reciente en SNC; sangrado mayor activo; recuento plaquetario <20x10⁹/L. - Contraindicación relativa: <ul style="list-style-type: none"> o Sangrado crónico significativo (duración >48 h); postoperatorio temprano de neurocirugía; lesiones espinales o intracraneales de alto riesgo de sangrado; recuento plaquetario 20-50x10⁹/L; disfunción plaquetaria grave; coagulopatía subyacente. - Esperar 12 h tras administración de HBPM para punción lumbar o anestesia raquídea. - Aplicar profilaxis antitrombótica con medidas físicas en caso de contraindicación para la farmacológica. - No se requiere tromboprofilaxis si hospitalización exclusivamente para tratamiento oncológico (excepto si inmovilización).
3 ¿Se debe modificar la dosis de HBPM en pacientes con TEV agudo y tratamiento con fármacos antiangiogénicos?	<ul style="list-style-type: none"> - La mayor parte de ensayos realizados con antiangiogénicos excluyeron a pacientes anticoagulados. - Se pueden extraer algunas conclusiones a partir de estudios realizados con bevacizumab (27-35). 	<ul style="list-style-type: none"> - En general, no es necesario modificar la dosis de HBPM. - Se debe ser cauto si existe afectación del SNC. - Para reintroducir el fármaco antiangiogénico (si está indicado y no existe sangrado relevante) se debe esperar al menos dos semanas tras el inicio de tratamiento con HBPM.
4 En un paciente con cáncer y TEV agudo que precisa una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo, ¿en qué circunstancias cabe plantearse la utilización de un filtro de vena cava inferior?	<ul style="list-style-type: none"> - Los estudios acerca del uso del FCVI en el contexto del cáncer y TEV presentan resultados contradictorios (38-43). - Sí existe consenso sobre su uso en EP o TVP aguda proximal de EEII cuando existe contraindicación de ACG, especialmente las primeras semanas tras el TEV (37, 44-47). - Los datos sobre efectos adversos asociados al FCVI son motivo de creciente preocupación (37, 46-49). 	<ul style="list-style-type: none"> - Colocar FCVI si existe EP o TVP aguda proximal de EEII y se afrontan procedimientos que supongan contraindicación de ACG, sobre todo en las 2-4 semanas posteriores al TEV. - Tras las primeras 2-4 semanas, utilizar FCVI solo si persiste TVP proximal. - Mientras el FCVI permanezca insertado, si es posible, administrar HBPM al menos a dosis profilácticas. - Retirar FCVI y volver a la ACG plena en cuanto se resuelva la causa que motivó su inserción.

TABLA 1. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

CUESTIÓN	ANTECEDENTES	SUGERENCIAS
<p>5</p> <p>En los pacientes con TEV asociado a cáncer en los que se prolongue el tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses, ¿qué dosis se debe emplear si se continúa con HBPM?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las guías recomiendan prolongar la ACG más allá de los 6 meses si persiste cáncer activo o tratamiento antitumoral, si bien no se especifica el fármaco y dosis de elección ^(46,47). - La evidencia sobre qué dosis de HBPM emplear más allá de los 6 meses es escasa. - Se pueden extraer algunas conclusiones de un estudio observacional (55) y dos prospectivos: DALTECAN ⁽⁵⁶⁾ y TICAT ⁽⁵⁷⁾. - Los ACOD podrían ser una alternativa para este fin en pacientes seleccionados con bajo riesgo de sangrado gastrointestinal y de interacciones farmacológicas ^(60,61). 	<ul style="list-style-type: none"> - Decidir la dosis de HBPM con arreglo a las características del paciente, del tumor y de su tratamiento, y del TEV o Paciente § Dosis plenas: obesidad; trombofilia; inmovilidad; insuficiencia venosa; varices y riesgo de sangrado bajo. § Dosis intermedias/profilácticas: insuficiencia renal o trombocitopenia, o/y riesgo de sangrado alto. o Tumor § Dosis plenas: enfermedad metastásica o locorregional con compresión vascular; tumor de alto riesgo trombótico. § Dosis intermedias/profilácticas: tumores de menor riesgo trombótico. o Tipo de TEV § Dosis plenas: EP sintomático con amenaza vital, TEV recurrente, síndrome posttrombótico. § Dosis intermedias/profilácticas: EP incidental; TVP aislada EEL; TVP-CVC. § Dosis aumentada un 25%: recurrencia del TEV a pesar del uso de HBPM a dosis apropiadas.
<p>6</p> <p>¿Debe prolongarse la ACG en pacientes con TVP-CVC en los que el CVC se mantiene más allá de tres- seis meses? ¿Se debe indicar profilaxis si existe historia previa de TVP-CVC y se va a insertar un nuevo catéter?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las recomendaciones de las principales guías no siempre coinciden y no se ven avaladas por evidencia de calidad suficiente ^(46,47,62,67,68). - Si el catéter se mantiene tras haber cumplido 3-6 meses de ACG tras un episodio de TVP-CVC, el escenario sería similar a un TEV provocado por un factor persistente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tras 3-6 meses, si riesgo hemorrágico no alto, prolongar la ACG con dosis intermedias o profilácticas de HBPM hasta la retirada del CVC. - Si se va a colocar un nuevo CVC y existen antecedentes de TVPCVC, realizar profilaxis con HBPM ≥30 días tras la implantación y plantear mantenerla hasta retirarlo, valorando riesgo hemorrágico y preferencias del paciente.
<p>7</p> <p>¿Cómo debe tratarse el TEV en los pacientes con afectación tumoral primaria o secundaria del sistema nervioso central?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La anticoagulación es efectiva, y habitualmente bien tolerada en pacientes con gliomas (72) o metástasis cerebrales ⁽⁷³⁾. - Las hemorragias en el tronco del encéfalo revisten una especial gravedad. 	<ul style="list-style-type: none"> - En general, no es necesario modificar la dosis de HBPM. - Se debe ser cauto si existe afectación del SNC. - Para reintroducir el fármaco antiangiogénico (si está indicado y no existe sangrado relevante) se debe esperar al menos dos semanas tras el inicio de tratamiento con HBPM.

TABLA 1. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

CUESTIÓN	ANTECEDENTES	SUGERENCIAS
<p>8</p> <p>¿Se deben tratar las trombosis venosas incidentales en territorio espláncico?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Existe un estudio prospectivo de trombosis venosas espláncicas, no centrado específicamente en el cáncer. Los varones con trombosis incidental y menor tiempo de ACG padecen recidivas más frecuentemente ^(76,77). - Durante la ACG, en pacientes con TV espláncica incidental, la tasa de hemorragias no excedió la de recurrencias. - Las guías animan a individualizar el tratamiento con arreglo a la cronicidad del trombo ^(45,68). 	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar tratamiento ACG (HBPM) en ausencia de contraindicación formal. - Individualizar el tratamiento o si existen datos que sugieran cronicidad de la trombosis, o si trombosis aislada de rama segmentaria intrahepática. - El tratamiento debe mantenerse al menos 3 meses.
<p>9</p> <p>En los pacientes con cáncer y TEV agudo, ¿con qué valor de plaquetas se debe modificar, o suspender, la dosis de HBPM? ¿Puede la transfusión de plaquetas evitar la reducción de dosis de HBPM?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se acepta ACG a dosis plenas con recuentos $>50 \times 10^9/L$. - Las discrepancias afloran ante valores inferiores. - Existen reservas ante recomendaciones [ISTH y consenso canadiense (37,79)] de transfundir plaquetas para conseguir valores $>50 \times 10^9/L$ y mantener dosis terapéuticas de HBPM: no es fácil y se asocia a efectos adversos (77,78). - Otros abogan por estrategias dinámicas de reducción de dosis de ACG, o transfundir con un objetivo más bajo ($>20 \times 10^9/L$) ^(80,82,83). 	<ul style="list-style-type: none"> - Con recuentos $\geq 50 \times 10^9/L$, mantener la dosis terapéutica de HBPM. - Con recuentos entre 20 y $50 \times 10^9/L$, reducir un 50% la dosis de HBPM. - Con recuentos $\leq 20 \times 10^9/L$ o si >30 días desde el diagnóstico del TEV, interrumpir ACG transitoriamente. - o si <30 días desde el diagnóstico, transfundir plaquetas para mantener recuentos $>20 \times 10^9/L$, y emplear dosis intermedias de HBPM. - Además, en la fase aguda del TEV considerar el uso de un FVCI (especialmente si se prevé que la trombocitopenia dure >5 días): - o pacientes con recuentos $\leq 20 \times 10^9/L$. - o pacientes con recuentos 20-$50 \times 10^9/L$ y baja reserva cardiopulmonar.
<p>10</p> <p>¿En qué pacientes que van a iniciar ACG por TEV y que seguían tratamiento antiagregante, debe éste mantenerse?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La ACG con AVK a dosis terapéuticas es eficaz para prevenir la progresión de la enfermedad coronaria, y para prevenir accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular ⁽⁸⁷⁾. - La adición de antiagregantes al tratamiento ACG no siempre mejora la prevención ante eventos isquémicos, y además incrementa el riesgo hemorrágico (88). - El uso de AVK más dos antiagregantes supone un alto riesgo hemorrágico (89) pero podría justificarse en situaciones de excepcional riesgo trombótico, si se emplea en periodos muy cortos ⁽⁹⁰⁾. - En pacientes con trombosis asociadas a NMP el beneficio de la combinación de ACG y aspirina posiblemente se vea superado por el aumento del riesgo hemorrágico ⁽⁹¹⁻⁹³⁾. 	<ul style="list-style-type: none"> - Asociar antiagregantes al tratamiento ACG del TEV solo en casos excepcionales que correspondan a situaciones de muy elevado riesgo de evento coronario. - Mantener el tratamiento antiagregante en pacientes a los que se anticoagula por un TEV si han padecido un síndrome coronario agudo o colocación de un stent coronario a lo largo del último año. - Valorar individualmente la continuidad del tratamiento antiagregante durante la ACG en portadores de stents en otras localizaciones.

TABLA 1. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

CUESTIÓN	ANTECEDENTES	SUGERENCIAS
11 En los pacientes con cáncer que se tratan con HBPM, ¿cuándo debe monitorizarse la actividad antifactor Xa?	<ul style="list-style-type: none"> - En los estudios con HBPM como tratamiento de la trombotosis asociada a cáncer no se observó acumulación relevante a lo largo del tiempo (52,54,94,95). - Pero existen situaciones en las que no es descartable que esto suceda: insuficiencia renal, obesidad extrema y embarazo (96). - La trombocitopenia per se no altera la farmacocinética de la HBPM. - No se ha demostrado fehacientemente que la actividad anti-Xa se asocie ni con el riesgo de hemorragia ni con la eficacia clínica⁽⁹⁸⁾. 	<ul style="list-style-type: none"> - No monitorizar de rutina la actividad anti-Xa para ajustar la dosis de HBPM. - Evaluar función renal si se va a administrar HBPM a dosis terapéuticas. Ante aclaramiento de creatinina <30 mL/min, ajustar dosis según actividad pico anti-Xa (muestra extraída 4 h tras administración s.c. de HBPM), y realizar controles periódicos. - Se sugiere la monitorización de la actividad anti-Xa en pacientes con pesos extremos (una determinación tras varios días de tratamiento), y en mujeres embarazadas (una vez por trimestre). - No emplear para decidir la dosis de HBPM en pacientes con trombocitopenia u otros factores de riesgo hemorrágicos. - No monitorizar la actividad anti-Xa con dosis profilácticas de HBPM.
12 ¿Se debe realizar un estudio de trombofilia e un paciente con cáncer y TEV?	<ul style="list-style-type: none"> - En términos generales, en las guías las anomalías trombofílicas no influyen en las decisiones clínicas para la ACG por un TEV (46,100,101). - En el contexto del cáncer, el tratamiento inicial ACG del TEV no variaría y su duración dependerá sobre todo de si el cáncer es activo y/o de su tratamiento^(45-47,100). 	<ul style="list-style-type: none"> - No investigar de rutina la presencia de anomalías trombofílicas en pacientes con TEV asociado a cáncer.

ACG, anticoagulación, anticoagulante; ACOD, anticoagulantes orales de acción directa; Anti-Xa, actividad anti-factor Xa; AVK, antagonistas de la vitamina K; CVC, catéter venoso central; EElI, extremidades inferiores; EP, embolismo pulmonar; FVCI, filtro de vena cava inferior; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; h, horas; ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; NPM, neoplasia mieloproliferativa; s.c., subcutánea; SNC, sistema nervioso central; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombotosis venosa profunda; TVP-CVC, trombotosis venosa profunda asociada a catéter venoso central; TVS, trombotosis venosa superficial.

CUESTIÓN 1

¿SE DEBE EVALUAR EL RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO AMBULATORIO PARA DECIDIR SI SE INSTAURA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA?

INTRODUCCIÓN

La profilaxis antitrombótica en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia en régimen ambulatorio constituye una modalidad terapéutica atractiva, ya que se ha asociado con una reducción relativa del riesgo de TEV superior al 50% sin incrementar significativamente el riesgo de sangrado mayor (7,8). Sin embargo, el número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento tromboembólico en poblaciones no seleccionadas es elevado, con cifras que oscilan entre los 46-60 individuos, y además tampoco se observa un beneficio en la supervivencia. Por consiguiente, es indispensable una mejor selección de los pacientes candidatos a tromboprofilaxis. Cómo realizar dicha selección es motivo de discusión, y hoy por hoy las herramientas más utilizadas todavía presentan un amplio margen de mejora.

ANTECEDENTES

El único modelo predictivo que, hasta este momento, ha sido validado interna y externamente, es el de Khorana⁽⁹⁾. Sin embargo, en los últimos años varios estudios en diferentes tipos de tumores han sugerido que este modelo no debería ser la única herramienta para seleccionar pacientes candidatos a profilaxis antitrombótica en el medio extrahospitalario⁽¹⁰⁻¹³⁾:

- Un análisis sistemático de los principales modelos de predicción de riesgo de TEV disponibles, cuestiona la utilidad no solo de la escala de Khorana, sino también de otras como Vienna-CATS, PROTECHT y CONKO ⁽¹⁴⁾.
- Dos nuevos modelos, COMPASS ⁽¹⁵⁾ y ONKOTEV ⁽¹⁶⁾, basados exclusivamente en variables clínicas, parecen mejorar la capacidad predictiva de la escala de Khorana, si bien se encuentran pendientes de validación. A los 6 meses el área bajo la curva (AUC) del modelo COMPASS fue 0.85. La escala ONKOTEV mostró un AUC a 3 meses de 71,9% frente a 57,9% de la escala de Khorana.
- La adición de biomarcadores como el dímero D o perfiles genómicos de riesgo podrían ofrecer una oportunidad de mejora significativa en este ámbito ^(17,18).
- Recientemente se está desarrollando una estrategia diferente, basada en modelos de predicción específicos para un tipo de tumor. La escala Throly, para pacientes con linfoma, ha mostrado un alto valor predictivo negativo (97%), aunque su valor predictivo positivo es del 15%. Otro modelo predictivo de TEV en pacientes con tumores ginecológicos ha mostrado también resultados prometedores ^(19,20).

En definitiva, a día de hoy no se recomienda la profilaxis rutinaria sistemática en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico ambulatorio. Se necesitan mejores métodos de estratificación del riesgo antes de implementar una estrategia de prevención primaria en este escenario. La Tabla 2 resume las características de los principales modelos predictivos.

CUESTIÓN

SUGERENCIAS

- Se recomienda evaluar el riesgo trombótico de los pacientes oncológicos en tratamiento ambulatorio, con el fin de seleccionar aquellos que, al menos en teoría, podrían obtener mayor beneficio con la profilaxis antitrombótica.
- Aunque el modelo predictivo de Khorana es la única escala validada, no debería ser la única herramienta empleada para seleccionar a los pacientes que recibirán profilaxis antitrombótica primaria ambulatoria. Se deben considerar también posibles factores de riesgo hemorrágico.
- Los nuevos modelos predictivos que incorporan biomarcadores como el dímero D o perfiles genómicos de riesgo, así como escalas específicas para cada tipo de tumor pueden brindar una oportunidad de mejora significativa en la estratificación del riesgo.

CUESTIÓN 2

EN LOS PACIENTES CON CÁNCER HOSPITALIZADOS POR PATOLOGÍA AGUDA MÉDICA, ¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS ESTÁ CONTRAINDICADA LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA FARMACOLÓGICA?

INTRODUCCIÓN

El TEV constituye la complicación prevenible más común entre los pacientes con cáncer hospitalizados por patología médica aguda. La utilidad de la profilaxis farmacológica en el paciente hospitalizado por patología médica aguda está claramente avalada, ya que varios estudios demostraron que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son superiores al placebo en la prevención del TEV, sin incrementar el riesgo de sangrado. Sin embargo, pueden existir situaciones en las que su uso no se ve avalado por una evidencia clínica suficiente, especialmente en términos de seguridad.

ANTECEDENTES

Las principales guías internacionales asumen que todos los pacientes oncológicos ingresados por cualquier complicación de su condición clínica se encuentran expuestos a un alto riesgo de TEV y recomiendan profilaxis farmacológica con HBPM⁽¹⁻⁵⁾, salvo contraindicación. Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado la relación riesgo-beneficio de la trombopprofilaxis de forma específica en el paciente oncológico.

De hecho, las valoraciones se han realizado a partir de los ensayos que englobaban a pacientes médicos que conformaban grupos heterogéneos, con una representación de pacientes oncológicos realmente baja, oscilando entre un 5 y un 15% ⁽²¹⁻²⁵⁾. Un reciente meta-análisis limitado a la población oncológica incluida en dichos estudios no encontró un claro efecto positivo de la tromboprofilaxis ⁽²⁶⁾.

Los pacientes oncológicos, además de su tendencia protrombótica, presentan también una mayor tendencia al sangrado, siendo considerados como población de alto riesgo, aunque no existen escalas validadas para evaluar el riesgo hemorrágico en el paciente oncológico. Convendrá, por tanto, sopesar la relación riesgo-beneficio asociada a la profilaxis en cada paciente concreto y, por supuesto, pueden existir situaciones en las que ésta se contraindique.

UESTIÓN 2

SUGERENCIAS

- Existen situaciones en las que la tromboprofilaxis primaria con HBPM en pacientes oncológicos hospitalizados puede estar contraindicada:
 - o Contraindicación absoluta
 - § Sangrado reciente en el sistema nervioso central.
 - § Sangrado mayor activo.
 - § Trombocitopenia $<20 \times 10^9/L$.
 - o Contraindicación relativa
 - § Sangrado crónico clínicamente significativo, cuya duración sea superior a las 48 horas.
 - § Postoperatorio inicial de neurocirugía.
 - § Presencia de lesiones espinales o intracraneales de alto riesgo de sangrado (por ejemplo, metástasis de melanoma o cáncer renal).
 - § Alto riesgo de caída.
 - § Trombocitopenia entre 20×10^9 y $50 \times 10^9/L$.
 - § Disfunción plaquetaria grave.
 - § Coagulopatía subyacente.
 - § Punción lumbar o anestesia raquídea (para su realización, se debe esperar al menos 12 horas tras la última administración de HBPM profiláctica).

- En caso de contraindicación para la anticoagulación, se recomienda emplear medidas físicas como profilaxis antitrombótica.
- No existe indicación de tromboprofilaxis con HBPM en aquellos pacientes cuyo motivo de hospitalización sea exclusivamente la administración de tratamiento oncológico y no permanezcan inmobilizados.

CUESTIÓN 3

¿SE DEBE MODIFICAR LA DOSIS DE HBPM EN PACIENTES CON TEV AGUDO Y TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS?

INTRODUCCIÓN

La creciente importancia de los fármacos antiangiogénicos en el tratamiento del cáncer motiva que, con frecuencia, deban abordarse situaciones en las que un paciente sometido a dicha terapia deba recibir medicación anticoagulante, por ejemplo por un TEV. Cabe preguntarse si la eficacia y seguridad de ésta se verán alteradas por el efecto de unos fármacos que también actúan directamente sobre el árbol vascular.

ANTECEDENTES

La limitación principal estriba en que, por un lado, en la mayor parte de ensayos clínicos realizados con fármacos antiangiogénicos se han excluido expresamente los pacientes sometidos a terapia anticoagulante (27,28) mientras que, en los estudios en los que sí se ha permitido el uso de ésta, en más de la mitad de los casos el anticoagulante empleado era un antagonista de la vitamina K (AVK). La evidencia más sólida procede de las observaciones de diferentes ensayos clínicos centrados en bevacizumab:

- Estudios observacionales prospectivos o de Fase IV
Los estudios BEAT ⁽²⁹⁾ y BRITE ⁽³⁰⁾ aportan datos comparativos acerca de la incidencia de hemorragia grave [HS (grados 3-5)] entre pacientes tratados con bevacizumab anticoagulados y no anticoagulados. Ambos estudios mostraron tasas algo mayores de HS en los pacientes anticoagulados (4,3 vs. 2,4% en el primero y 6,0 vs. 2,2% en el segundo). Por el contrario, en el estudio SAIL la incidencia de HS en los pacientes que recibían anticoagulación fue del 0%, frente a un 4% en la cohorte global ⁽³¹⁾.
- Ensayos clínicos con terapia anticoagulante permitida
En el estudio pivotal, tras sufrir una complicación tromboembólica e iniciar anticoagulación, continuaron con el tratamiento antiangiogénico el 6,5% de los pacientes, frente al 3,4% en el brazo placebo. La incidencia de HS fue de 3,8% en primer grupo frente a 6,7% en el segundo (32). Sin embargo, en el estudio AVADO se observó una incidencia de HS del 5% en los pacientes anticoagulados tratados con bevacizumab, frente a un 0% en los anticoagulados que solo recibieron placebo y un 1,2% en los pacientes que recibían bevacizumab sin anticoagulación concomitante⁽³³⁾.

UESTIÓN 3

- Revisión sistemática de ensayos clínicos
Se reunieron datos correspondientes a un total de 3.201 pacientes (34). Para poder continuar dentro del ensayo tras el episodio tromboembólico se debían cumplir los siguientes criterios: ausencia de sangrado activo, al menos dos semanas manteniendo dosis estables de anticoagulación y, en dos de los tres estudios, no presentar invasión de grandes vasos. La incidencia de HS, obtenida a partir de un total de 194 pacientes anticoagulados, fue muy similar: 4,1% en el grupo bevacizumab + anticoagulación vs. 4,2% en el grupo placebo + anticoagulación.
- Metanálisis
Finalmente, en un metanálisis que recopiló datos de un total de diez estudios y 6.055 pacientes tratados con bevacizumab (35), se pudo comprobar que un 10,5% de los que experimentaron un evento trombótico e iniciaron tratamiento anticoagulante permaneció en tratamiento con bevacizumab. Entre éstos, la tasa de hemorragia fue del 1,9% (frente a a 1,2% en el grupo que no precisaba anticoagulantes), siendo ésta grave únicamente en el 0,2% de los casos.

SUGERENCIAS

- En ausencia de sangrado relevante, no se recomienda reducir la dosis de HBPM a administrar a un paciente que desarrolle un TEV en el contexto de tratamiento con fármacos antiangiogénicos, vista la relativa seguridad del empleo concomitante de fármacos antiangiogénicos y anticoagulantes. En los pacientes con afectación del sistema nervioso central, se debe tener especial precaución.
- La reintroducción del fármaco antiangiogénico (si existe beneficio con su continuación), debería retrasarse un mínimo de 2 semanas tras el inicio del tratamiento anticoagulante con HBPM para un episodio de TEV agudo, con el objeto de descartar posibles complicaciones hemorrágicas que pudieran agravarse por la exposición a otro factor de riesgo de sangrado adicional. En caso de TEV grave que amenace la vida del paciente, se desaconseja reintroducir el fármaco antiangiogénico.

CUESTIÓN 4

EN UN PACIENTE CON CÁNCER Y UN TEV AGUDO QUE PRECISA UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA O UN PROCEDIMIENTO INVASIVO, ¿EN QUÉ CIRCUNSTANCIAS CABE PLANTEARSE LA UTILIZACIÓN DE UN FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR?

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer que experimentan un TEV presentan, en comparación con la población no oncológica, mayor riesgo de recurrencia trombótica y complicaciones hemorrágicas graves durante la anticoagulación ^(36,37), por lo que no es infrecuente que se puedan plantear situaciones en las que se considere la conveniencia de la colocación de un filtro de vena cava inferior (FVCI). Sin embargo, la evidencia que existe en este grupo de pacientes es escasa y su uso es hoy por hoy controvertido.

ANTECEDENTES

Los estudios que han abordado el uso del FVCI en este contexto presentan resultados contradictorios. Aunque algunos han sugerido que éste es seguro y efectivo en los pacientes oncológicos, otros han apreciado un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) como reflejo del estado protrombótico persistente en estos sujetos, que no se suprime con el uso del filtro, sin observar beneficios ni en la mortalidad a corto plazo ni en la recurrencia del embolismo pulmonar (EP) ⁽³⁸⁻⁴³⁾.

No obstante, sí existe consenso entre las principales sociedades científicas pararecomendar la colocación del FVCI en los pacientes con cáncer y TVP aguda proximal de miembros inferiores, o con EP, en situaciones que presenten contraindicaciones absolutas para la anticoagulación ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Entre éstas deben incluirse procedimientos quirúrgicos o invasivos, considerando como un subgrupo especial las punciones lumbares, la anestesia raquídea y la colocación de un catéter epidural ⁽⁴⁴⁾. El uso del FVCI sería particularmente útil durante el periodo comprendido entre las primeras dos o cuatro semanas posteriores al evento trombótico, que es cuando el riesgo de recurrencia es particularmente alto ⁽⁴⁸⁾.

En otras circunstancias, el uso del FVCI no está suficientemente avalado ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Además, hay que considerar los potenciales eventos adversos relacionados con su empleo, como complicaciones en la inserción o retirada, migración o rotura, o trombosis del propio dispositivo ^(37, 46-49). Finalmente, en todos los casos, la anticoagulación debería reintroducirse y el FVCI retirarse tan pronto como se resuelva la causa que justificó su uso, debiendo quedaresta estrategia planificada desde el inicio ^(37, 46-49).

CUESTIÓN 4

SUGERENCIAS

- Se recomienda la colocación de un FVCI en aquellos pacientes con cáncer y TVP aguda proximal de miembros inferiores, o con EP, que precisen un procedimiento quirúrgico o invasivo que suponga una contraindicación absoluta para la anticoagulación, sobre todo durante las primeras dos o cuatro semanas posteriores al episodio trombótico.
- Pasadas las dos o cuatro semanas posteriores al episodio trombótico, se sugiere plantear la colocación del FVCI si persiste una TVP en localización proximal (vena ilíaca o femoral).
- Se recomienda, en la medida de lo posible, utilizar al menos dosis profilácticas de HBPM mientras el FVCI permanezca insertado.
- Se recomienda reintroducir la anticoagulación plena y retirar el FVCI tan pronto como se resuelva la causa que justificó su colocación.

CUESTIÓN 5

EN LOS PACIENTES CON TEV ASOCIADO A CÁNCER EN LOS QUE SE PROLONGUE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE MÁS ALLÁ DE 6 MESES, ¿QUÉ DOSIS SE DEBE EMPLEAR SI SE CONTINÚA CON HBPM?

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con cáncer y TEV, la HBPM es actualmente el tratamiento de elección para la fase aguda del evento y durante el periodo comprendido entre los tres y seis primeros meses después de éste ⁽¹⁻⁵⁾. Esta recomendación se basa en los datos de varios ensayos clínicos aleatorizados en los que, empleando enoxaparina, dalteparina o tinzaparina, se ha comparado su eficacia y seguridad frente a antagonistas de la vitamina K (AVK), con periodos de seguimiento cuya duración máxima fue de seis meses ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾. En el estudio CLOT ⁽⁵²⁾, la dosis de HBPM (dalteparina) se reducía un 25% tras el primer mes de tratamiento. Las guías clínicas de las principales sociedades científicas recomiendan mantener el tratamiento anticoagulante más allá de seis meses en pacientes con cáncer activo y/o si se mantiene el tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, no se especifican las dosis óptimas ^(46,47).

ANTECEDENTES

Se dispone de un subanálisis de cohortes observacionales ⁽⁵⁵⁾ y de dos estudios prospectivos con una única rama de tratamiento, diseñados para evaluar la seguridad de la HBPM durante doce meses: el estudio DALTECAN ⁽⁵⁶⁾, en el que se reducía la dosis de dalteparina a partir del primer mes de tratamiento, y el estudio TICAT ⁽⁵⁷⁾, en el que

se empleó tinzaparina, que se mantuvo a dosis plenas durante todo el periodo de duración del estudio. Mientras no se disponga de mayor evidencia, en el caso de que se considere extender el tratamiento con HBPM más allá de los seis meses, las dosis se deberían individualizar según las características globales de cada paciente, que además pueden ser cambiantes en el tiempo, y, por otro lado, del evento tromboembólico que motivó el tratamiento anticoagulante. En este contexto de incertidumbre, se debería hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones ^(58,59). Otras opciones para la prolongación del tratamiento anticoagulante son los AVK (aunque mantener valores terapéuticos estables de INR puede resultar muy complicado) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Muy recientemente, dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con TEV asociado a cáncer han comparado la eficacia y seguridad de edoxaban y rivaroxaban (inhibidores directos del factor Xa), frente a dalteparina (200 UI/Kg/día el primer mes y 150 UI/Kg/día posteriormente, tal y como se empleó en el estudio CLOT) ^(60,61), durante un periodo mínimo de seguimiento de 6 meses. En el estudio Hokusai-VTE Cancer no se observaron diferencias en la variable combinada principal de eficacia (TEV recurrente y/o hemorragia mayor), aunque los pacientes del brazo edoxaban presentaban una menor tasa de recurrencias y un aumento de hemorragias mayores, sobre todo gastrointestinales ⁽⁶⁰⁾. De forma similar, en el estudio SELECT-D la incidencia acumulada de TEV recurrente era superior con dalteparina frente a rivaroxaban, aunque las hemorragias mayores aumentaban con rivaroxaban ⁽⁶¹⁾. Los resultados de otros estudios en marcha podrían apoyar un papel de los ACOD como alternativa en el tratamiento extendido del TEV asociado a cáncer. Sin embargo, las restricciones administrativas actuales en nuestro medio para el uso de los ACOD en el tratamiento del TEV hacen que las HBPM sean hoy por hoy el fármaco más usado también en dicho tratamiento extendido.

CUESTIÓN 5

SUGERENCIAS

- En aquellos casos en los que se prolongue el tratamiento con HBPM más allá de los seis meses, para decidir la dosis óptima de tratamiento se recomienda tener en cuenta las características del propio paciente, del proceso tumoral de base y de su tratamiento, y del episodio tromboembólico. La Tabla 3 sintetiza los criterios a seguir:

TABLA 3. CRITERIOS PARA DECIDIR LA DOSIS DE HBPM CUANDO EL TRATAMIENTO SE PROLONGA MÁS ALLÁ DE LOS SEIS PRIMEROS MESES

	HBPM a dosis plenas según el peso del paciente*	HBPM a dosis intermedias o profilácticas	HBPM a superiores a las recomendadas en un 25%
Características del evento tromboembólico	TEP sintomático con amenaza vital	TEP incidental TVP aislada de EEII Trombosis asociada a catéter	Recurrencia de TEV a pesar de tratamiento con HBPM a dosis adecuadas
Características del paciente	Obesidad Inmovilidad Trombofilia Insuficiencia venosa, varices, síndrome posttrombótico	Insuficiencia renal Trombocitopenia	
Características del tumor	Enfermedad metastásica Enfermedad locorregional con compresión vascular Tumores asociados a mayor riesgo trombótico: pulmón, gastroesofágico, páncreas	Tumores con menor riesgo trombótico: mama, próstata, melanoma	
Características del tratamiento oncológico activo	Quimioterapia Eritropoyetina Hormonoterapia	Inmunoterapia Terapias dirigidas	
Riesgo de sangrado	Bajo: no antecedentes de sangrado	Alto: Sangrado tumoral previo Antecedente de sangrado previo por cualquier otra causa Tratamiento concomitante con fármacos antiangiogénicos Tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios	

*En el caso de dalteparina, se entiende por dosis plena la empleada en los estudios CLOT y DALTECAN, a partir del primer mes del tratamiento tras el evento agudo (150 UI/kg/24h). TEP, tromboembolismo pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda; EEII, extremidades inferiores.

CUESTIÓN 5

CUESTIÓN 6

¿DEBE PROLONGARSE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE MÁS ALLÁ DE TRES A SEIS MESES EN PACIENTES CON TUP ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL (TUP-CVC) EN LOS QUE SE MANTIENE EL CATÉTER? ¿SE DEBE INDICAR PROFILAXIS ANTICOAGULANTE EN EL PACIENTE CON HISTORIA PREVIA DE TUP-CVC AL QUE SE VA A INSERTAR UN NUEVO CATÉTER?

INTRODUCCIÓN

Los catéteres venosos centrales (CVC) han mejorado el manejo del paciente oncológico ya que facilitan la administración de quimioterapia y otros procedimientos. Sin embargo, su uso puede asociarse a complicaciones trombóticas, especialmente de miembro superior. Las trombosis relacionadas con el CVC representan un problema de salud importante en el paciente oncológico, con una incidencia al alza debido a su uso generalizado en la práctica clínica habitual. De hecho, estos eventos constituyen entre el 3 y el 5% de los casos sintomáticos, y hasta un 30% de los asintomáticos ⁽⁶²⁾.

Pueden además desencadenar complicaciones como un EP (10-15%) o la pérdida del propio catéter (10%) ⁽⁶³⁻⁶⁶⁾. Al respecto, las recomendaciones actuales poseen una validez limitada ya que no se ven avaladas por análisis homogéneos.

ANTECEDENTES

Las recomendaciones del manejo inicial de estas trombosis en los pacientes con cáncervienen recogidas en algunas guías de consenso del TEV, con las limitaciones mencionadas anteriormente. De hecho, el uso de HBPM en estas situaciones se apoya sobre todo en ensayos clínicos generales de TEV asociada a cáncer. De forma global, se recomienda anticoagulación durante un periodo mínimo de 3 mees, incluso si el catéter es retirado con anterioridad. Sin embargo, el CVC puede mantenerse insertado mientras sea funcional, no esté infectado y la sintomatología relacionada con la TVP evoluciones de forma adecuada ^(46,47,62,67,68).

En cierto modo, si el catéter permanece insertado más allá de los primeros tres a seis meses de anticoagulación tras un episodio de TVP-CVC, la condición se podría equiparar a un TEV asociado con un factor de riesgo persistente, lo que implicaría un riesgo relativamente alto de recurrencia trombótica en ausencia de tratamiento. En un estudio del registro RIETE, la incidencia de trombosis recurrente tras la suspensión del tratamiento anticagulante en pacientes con TVP-CVC fue 3,4 episodios/100 pacientesaño, aunque el porcentaje de pacientes en los cuales se mantuvo el catéter no se especificaba ⁽⁶⁹⁾. Otro estudio restrospectivo ha sugerido que tras 3 meses de tratamiento con HBPM por un episodio de TVP-CVC, el tratamiento puede ser suspendido con seguridad en el caso de que el cáncer esté en remisión y el catéter haya sido retirado ⁽⁷⁰⁾. En 16 pacientes en quienes se mantuvo el catéter y continuaron la anticoagulación se registraron 2 episodios tardíos de TVP de extremidades inferiores. En ambos casos, los pacientes recibían solo dosis profilácticas de HBPM. No se observó ningún episodio de TVP recurrente en extremidades superiores. Dado el bajo número de pacientes y eventos, no se pueden extraer conclusiones definitivas acerca de la dosis óptima de HBPM para la prevención secundaria en este escenario.

SUGERENCIAS

- En el paciente con cáncer activo en el que no se retira el CVC después de tres a seis meses de tratamiento con HBPM por un episodio de TVP-CVC, se sugiere prolongar la duración de dicha terapia empleando dosis intermedias o profilácticas, y mantenerla de forma indefinida hasta la retirada del CVC, siempre y cuando el riesgo hemorrágico del paciente no sea alto.
- En los pacientes oncológicos con antecedentes de TVP-CVC que precisen la colocación de un nuevo CVC, se recomienda realizar profilaxis con HBPM durante un mínimo de treinta días tras la implantación, valorando prolongarla mientras el catéter permanezca insertado. No obstante, deben tenerse en cuenta tanto el riesgo hemorrágico como las preferencias del paciente.



CUESTIÓN 7

¿CÓMO DEBE TRATARSE EL TEV EN LOS PACIENTES CON AFECTACIÓN TUMORA PRIMARIA O SECUNDARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL?

INTRODUCCIÓN

La afectación tumoral cerebral conlleva un elevado riesgo de TEV ⁽⁷¹⁾. Las guías disponibles se refieren de forma global a los pacientes con TEV asociado al cáncer. En principio, la terapia anticoagulante en el ámbito del cáncer cerebral no debe diferir de la indicada en ellas, y las HBPM son el fármaco de elección ^(5,46,47).

ANTECEDENTES

La anticoagulación es efectiva y, habitualmente, bien tolerada tanto en gliomas ⁽⁷²⁾ como en pacientes con metástasis cerebrales ⁽⁷³⁾. No obstante, los datos que se presentan a continuación aconsejan matizar las pautas en una serie de circunstancias concretas:

- En un estudio retrospectivo en el que se observó, durante una mediana de tiempo de seis meses, la evolución de un total de 364 pacientes con un TEV asociado a cáncer, 182 de ellos con tumores cerebrales, primarios o metastásicos, y los otros 182 con tumores en otras localizaciones, no se observaron diferencias entre ambos grupos ni en cuanto a la incidencia de recurrencia del TEV (11,0 vs. 13,5 casos por 100 pacientes año respectivamente, $p=0,26$), ni en cuanto a la incidencia de hemorragias mayores (8,9 vs. 6,0 casos por 100 pacientes-año respectivamente, $p=0,80$) ⁽⁷⁴⁾.

- Otro estudio retrospectivo incluyó un total de 293 pacientes con metástasis cerebrales, 104 de los cuales fueron tratados con dosis terapéuticas de enoxaparina en el contexto de un TEV. No se observaron diferencias en la tasa de hemorragia cerebral en un año con respecto a los pacientes no anticoagulados (44 vs. 37% de hemorragias totales respectivamente, $p=0,13$). El riesgo de hemorragia intracraneal era cerca de cuatro veces superior si el cáncer era melanoma o renal en lugar de pulmonar, pero el incremento de dicho riesgo no estaba motivado por la enoxaparina(73).
- Un metaanálisis evaluó el riesgo de hemorragia cerebral en 1.480 pacientes con tumores cerebrales, comparando los que recibieron anticoagulación con HBPM o warfarina con pacientes sin tratamiento (75). La odds ratio (OR) para hemorragia intracraneal en los pacientes anticoagulados fue 2,13 (IC95%: 1,0-4,56). Dicho riesgo no aumentaba significativamente en el caso de las metástasis cerebrales (OR 1,07, IC95%: 0,61-1,88), pero sí en caso de glioma cerebral (OR 3,75, IC95%: 1,42-9,95). Sin embargo, el aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal no pareció relacionarse con las HBPM (OR: 0,75; IC95%: 0,24-2,33).
- Finalmente, no se debe olvidar que las hemorragias en el tronco del encéfalo revisten una especial gravedad, por lo que cualquier afectación a ese nivel debe manejarse con especial precaución.

SUGERENCIAS

- En general, en ausencia de otras contraindicaciones, se recomienda que los pacientes con TEV y afectación neoplásica primaria o secundaria del sistema nervioso central sean tratados con HBPM con arreglo a la pauta estándar. Sin embargo, deben hacerse las siguientes salvedades:
 - o En pacientes con afectación secundaria por tumor renal o melanoma, particularmente si el episodio trombótico no es grave, se podría valorar el empleo de dosis reducidas, entre un 25 y un 50%, de HBPM.
 - o En caso de afectación del tronco del encéfalo por un glioma de alto grado, se sugiere reducir la dosis inicial de HBPM entre un 25 y un 50%. En el caso de que se consiga controlar la enfermedad con tratamiento local, se puede valorar el aumento posterior de la dosis.

CUESTIÓN 8

EN LOS PACIENTES CON CÁNCER, ¿SE DEBEN TRATAR LAS TROMBOSIS VENOSAS DE CARÁCTER INCIDENTAL EN TERRITORIO ESPLÁCNICO?

INTRODUCCIÓN

No es infrecuente que procedimientos rutinarios encaminados, por ejemplo, al estadiaje tumoral o a la valoración de la eficacia de un tratamiento, desenmascaren la presencia de un TEV. Si éste se localiza en territorio esplácnico, el riesgo de una trombosis posterior es elevado a largo plazo ⁽⁷⁶⁾. Las recomendaciones de las guías acerca de cómo proceder tras el hallazgo de una trombosis esplácnica incidental están basadas en hallazgos de una calidad científica más bien limitada.

ANTECEDENTES

La información más relevante procede de los resultados del análisis de un reciente registro internacional promovido por la ISTH, que permiten entender mejor tanto las características de las trombosis venosas esplácnicas como su forma incidental de presentación ^(76,77), aunque el estudio no aborde estos eventos exclusivamente en el contexto del cáncer. Del total de 604 trombosis venosas esplácnicas incluidas consecutivamente, el 30% (177 pacientes), eran de carácter incidental. De entre éstas, 62 eventos (35%) se relacionaron con un cáncer no hematológico. Por desgracia, lo único que se puede decir de este subgrupo es que durante el seguimiento se observaron una hemorragia mayor (1,2 casos por 100 pacientes-año) y siete recidivas trombóticas (8,1 eventos por 100 pacientes-año) ⁽⁷⁷⁾. Sin embargo, otros análisis complementarios pueden ayudar en la toma de decisiones:

- Tanto el subgrupo de pacientes cuya trombosis se asociaba a un cáncer, como el subgrupo en el que el diagnóstico de la trombosis había sido incidental, tenían menor probabilidad de recibir tratamiento anticoagulante ⁽⁷⁷⁾.
 - Los tratamientos recibidos por los pacientes con trombosis esplácnica incidental fueron muy heterogéneos en duración y fármaco de elección, oscilando entre los seis meses con un anticoagulante por vía parenteral, sobre todo HBPM, hasta una mediana de 24 meses con un AVK ⁽⁷⁷⁾.
 - Los pacientes con trombocitopenia (recuento plaquetario $\leq 100 \times 10^9/L$) eran los que menos frecuentemente recibían anticoagulación y los que con mayor frecuencia presentaban una hemorragia mayor ⁽⁷⁷⁾. Los pacientes varones con trombosis incidental y con menor tiempo de tratamiento anticoagulante padecían más frecuentemente una recidiva trombótica ⁽⁷⁶⁾.
 - La tasa de recidivas trombóticas durante el tratamiento anticoagulante fue similar en los pacientes en los que el diagnóstico de la trombosis esplácnica había sido incidental y en los que ésta se confirmó a raíz de una sospecha clínica, independientemente de la existencia o no de cáncer ⁽⁷⁷⁾.
 - Durante el tratamiento anticoagulante, los pacientes con trombosis de diagnóstico incidental no padecieron más hemorragias mayores que recidivas trombóticas, aunque se desconocen los resultados específicos en los pacientes con cáncer ⁽⁷⁷⁾.
- En otro estudio reciente del grupo RIETE que incluyó 521 pacientes con TV esplácnica, 309 (59%) de carácter incidental, la mayoría de ellos recibieron anticoagulación ⁽⁷⁸⁾.

En comparación con los pacientes con TV esplácnica sintomática, aquellos con trombosis incidental tenían un mayor riesgo de TEV recurrente sintomático, aunque sin alcanzar significación estadística (HR 2,04; IC95% 0,71-5,88), mientras que el riesgo de hemorragia mayor resultaba similar (HR 1,12; IC95% 0,47-2,63). La presencia de un cáncer activo se asoció con un mayor riesgo de recurrencia (HR 3,06; IC95% 1,14-8,17). Las diferentes guías internacionales, basándose en datos de calidad científica limitada sugieren que en los pacientes con cáncer y TV esplácnica incidental se considere el tratamiento anticoagulante de forma individual, teniendo en cuenta la existencia o no de datos clínicos que sugieran que se trata de un trombo crónico, en ocasiones evidenciado por la presencia de circulación colateral como es la cavernomatosis portal^(45,68). En caso de trombosis portal que vaya a ser tratada con medicación anticoagulante, no existen recomendaciones acerca de la realización previa de un estudio endoscópico digestivo alto para valorar la presencia de varices esofágicas susceptibles de ligadura o colocación de bandas. Tampoco se hacen consideraciones especiales atendiendo a cuál sea en concreto la vena esplácnica afectada, aunque parece lógica una actitud más proclive a instaurar tratamiento anticoagulante en los pacientes con trombosis portal que son candidatos a trasplante hepático, o en aquellos con trombosis de vena mesentérica superior con afectación de una gran extensión intestinal.

SUGERENCIAS

- Ante el diagnóstico incidental de una trombosis venosa esplácnica en un paciente con cáncer, se sugiere iniciar tratamiento anticoagulante si no presenta contraindicación formal al mismo.
- El tratamiento debe individualizarse en los casos en los que existan datos clínicos sugerentes de cronicidad de la trombosis, así como en casos de trombosis aislada de rama segmentaria intrahepática.
- La duración del tratamiento anticoagulante debe ser de, al menos, tres meses.

CUESTIÓN 9

EN LOS PACIENTES CON CÁNCER Y TEV AGUDO, ¿CON QUÉ VALOR DE PLAQUETAS SE DEBE MODIFICAR, O SUSPENDER, LA DOSIS DE HBPM? ¿PUEDE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EVITAR LA REDUCCIÓN DE DOSIS DE HBPM?

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia grave puede exponer a los pacientes con cáncer a un riesgo de sangrado superior al de la población general, que puede verse acrecentado en situaciones, como el TEV, que requieran tratamiento anticoagulante. Sin embargo, prescindir de éste puede exponerlos a un riesgo mayor de recurrencia. La seguridad y la eficacia de la anticoagulación en pacientes con TEV y trombocitopenia grave no está bien definida, y no existe unanimidad ante qué decisiones adoptar.

ANTECEDENTES

Se acepta universalmente la anticoagulación a dosis plenas con recuentos plaquetarios superiores a $50 \times 10^9/L$, también en el ámbito del TEV asociado al cáncer. Sin embargo, las discrepancias afloran cuando los recuentos plaquetarios son inferiores. Tanto la ISTH en 2013 como la guía de consenso canadiense de 2015 recomendaron (37,79):

- Para el TEV de más de 30 días, reducción de la dosis de anticoagulación ante recuentos plaquetarios inferiores a $50 \times 10^9/L$.

● Para la fase aguda del TEV (periodo inferior a 30 días desde su inicio), transfusión de plaquetas para alcanzar recuentos superiores a $50 \times 10^9/L$ y mantenimiento de la dosis terapéutica de anticoagulación. Esta recomendación se basa en que el riesgo de recurrencia es mayor durante el primer mes tras el diagnóstico de TEV. Sin embargo, existen reservas a esta última recomendación (80,81):

● En primer lugar, es difícil, y en muchas ocasiones infructuoso, mantener un programa de transfusión de plaquetas intenso para alcanzar el umbral de $50 \times 10^9/L$ y mantenerlo de manera prolongada.

● En segundo lugar, pueden existir problemas de seguridad asociados a la transfusión. De hecho, en un estudio observacional de cohortes se comprobó que la transfusión de plaquetas cuyo objetivo era conseguir recuentos superiores a $50 \times 10^9/L$ para así mantener la anticoagulación, no reducía el riesgo hemorrágico y además se asociaba con efectos adversos relacionados con la propia transfusión (82). Por el contrario, existen trabajos que proponen soluciones alternativas a la citada:

● Un reciente estudio observacional del Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha validado una estrategia dinámica de reducción de dosis de enoxaparina, para así poder prescindir de la transfusión de plaquetas, que es aplicable, en principio, a cualquier periodo del TEV, incluido el primer mes (83). En este estudio, para recuentos plaquetarios superiores a $50 \times 10^9/L$ se administró la dosis terapéutica de enoxaparina, la mitad de dicha dosis con las plaquetas entre 25 y $50 \times 10^9/L$, y no se anticoagulaba en presencia de recuentos inferiores a $25 \times 10^9/L$. En 21 de los 99 pacientes estudiados fue necesaria la colocación de un FVCI.

● Asimismo, se ha propuesto también una estrategia intermedia, en la que sí se contempla la transfusión de plaquetas, pero con un umbral más bajo, $20 \times 10^9/L$ (81). En la última y muy reciente actualización de la guía del ISTH, los expertos sugieren una estrategia de modificación de dosis, reduciendo un 50% la dosis de HBPM o a dosis profilácticas en pacientes con TEV agudo y recuento plaquetario entre $25-50 \times 10^9/L$, si la trombosis es de “bajo riesgo de progresión” (por ejemplo, TVP distal, EP subsegmentario incidental o TVP-CVC). En caso de trombosis “más graves” mantienen la sugerencia de trasfudir plaquetas para mantener cifras superiores a $40-50 \times 10^9/L$ y emplear dosis plenas de HBPM (84). Finalmente, en un estudio del grupo RIETE aún no publicado, la utilización de dosis reducidas de HBPM en pacientes oncológicos con TEV agudo y trombopenia severa parece ser una estrategia eficaz y segura, con tasas bajas de recurrencias y hemorragias mayores en el seguimiento inicial, muy similares a las de los pacientes con cifras de plaquetas normales.

SUGERENCIAS

- En caso de trombocitopenia leve (recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$), se sugiere mantener la dosis terapéutica de anticoagulación.
- En caso de trombocitopenia con recuentos inferiores a $50 \times 10^9/L$, pero superiores a $20 \times 10^9/L$, se sugiere reducir un 50% la dosis de HBPM.
- En caso de trombocitopenia con recuentos igual o inferiores a $20 \times 10^9/L$: o Si han transcurrido más de 30 días desde el diagnóstico del TEV, se sugiere interrumpir transitoriamente la anticoagulación.

o Si han transcurrido menos de 30 días desde el diagnóstico (TEV agudo), se sugiere la transfusión de plaquetas con el objetivo de mantener los recuentos por encima de $20 \times 10^9/L$, y anticoagular con dosis intermedias de HBPM.

- En la fase aguda del TEV, se puede considerar la inserción de un FVCI en caso de trombocitopenia con recuentos igual o inferiores a $20 \times 10^9/L$ o pacientes con recuentos plaquetarios entre 20 y $50 \times 10^9/L$ y baja reserva cardiopulmonar, sobre todo si se prevé una duración de la trombocitopenia superior a cinco o siete días.

CUESTIÓN 10

¿EN QUÉ PACIENTES ONCOLÓGICOS QUE VAN A INICIAR ANTICOAGULACIÓN POR UN TEV Y QUE SEGUÍAN TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE, DEBE ESTE ÚLTIMO MANTENERSE?

INTRODUCCIÓN

La terapia antiagregante es eficaz en la prevención de la enfermedad coronaria, por lo que su empleo está muy extendido. Por tanto, no resulta extraño un escenario en el que un paciente con cáncer que esté siendo tratado con antiagregantes, deba iniciar terapia anticoagulante por un TEV. La combinación de ambos tratamientos implica un mayor riesgo de hemorragia, por lo que se requiere una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo.

ANTECEDENTES

No se dispone de evidencia suficiente sobre la necesidad de mantener o suspender la antiagregación en pacientes con cáncer a los que se deba anticoagular por un TEV. No obstante, sí se dispone de mayor evidencia sobre esta conveniencia en pacientes afectos de fibrilación auricular (FA) y enfermedad coronaria, que puede resultar de ayuda:

- El uso de AVK para tratar una TVP en pacientes con neoplasias malignas se asocia con un riesgo de hemorragia que es entre tres y seis veces mayor que el observado en los pacientes sin cáncer (85).

- Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que las HBPM son seguras y eficaces para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (86).
- En los pacientes con FA e indicación de anticoagulación que presentan enfermedad coronaria estable, la terapia anticoagulante oral (principalmente con AVK) proporciona protección contra accidentes cerebrovasculares y eventos coronarios ⁽⁸⁷⁾.
- En pacientes con FA y enfermedad coronaria estable, la combinación de AVK y aspirina no reduce, en comparación con AVK como único fármaco, el riesgo de ictus o infarto agudo de miocardio, y en cambio incrementa el riesgo de hemorragia grave entre 1,5 y 2 veces (88).
- La adición de clopidogrel a la combinación de warfarina más aspirina en pacientes no oncológicos que han sufrido un síndrome coronario agudo, con o sin colocación de stent, incrementa la tasa de hemorragia grave de modo relevante (4,6% a los 30 días y 10,3% a los 6-12 meses) (89).
- En los pacientes tratados por un síndrome coronario agudo y en aquellos a los que se coloca un stent coronario, la terapia triple con anticoagulación oral, clopidogrel y aspirina parece justificada siempre y cuando ésta sea de corta duración (90). Una terapia antitrombótica combinada, y muy especialmente la terapia triple, solo debe mantenerse durante un periodo limitado, equilibrando el riesgo estimado de eventos coronarios recurrentes y de sangrado. Para pacientes de elevado riesgo hemorrágico la terapia triple tras un síndrome coronario agudo podría limitarse al primer mes, seguida de terapia doble (AVK/ACOD + clopidogrel) hasta 1 año.

Por otra parte, en el campo de las neoplasias mieloproliferativas, tanto las trombosis arteriales como venosas son frecuentes. La aspirina se emplea frecuentemente como profilaxis primaria y secundaria tras un episodio arterial. El beneficio, en términos de mayor prevención de complicaciones trombóticas, de la combinación antiagregación + anticoagulación, probablemente se ve sobrepasado por el aumento del riesgo hemorrágico en comparación de la anticoagulación en solitario (91-93).

SUGERENCIAS

- Puesto que la anticoagulación a dosis terapéuticas es eficaz para prevenir la progresión de la enfermedad coronaria y que añadir antiagregantes al tratamiento anticoagulante incrementa significativamente el riesgo hemorrágico, la indicación de asociar antiagregantes al tratamiento anticoagulante del TEV ha de ser excepcional, y debe limitarse a las situaciones de muy elevado riesgo de evento coronario.
- Está justificado mantener el tratamiento antiagregante en pacientes a los que se anticoagula por un TEV cuando éstos hayan padecido un síndrome coronario agudo o la colocación de un stent coronario a lo largo del último año.
- En los pacientes portadores de stents en otras localizaciones, la continuidad del tratamiento antiagregante mientras permanezcan anticoagulados por el TEV se debe valorar de forma individualizada.

CUESTIÓN 11

EN LOS PACIENTES CON CÁNCER QUE SE TRATAN CON HBPM, ¿CUÁNDO DEBE MONITORIZARSE LA ACTIVIDAD ANTI-FACTOR Xa?

INTRODUCCIÓN

Las HBPM son en la actualidad el tratamiento de elección para el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETEV asociada a cáncer (46). No existe unanimidad acerca de qué situaciones invitan a llevar un control más estricto de la actividad anti-factor Xa (anti-Xa) de la HBPM con la intención de evitar eventos hemorrágicos o/y asegurar un nivel de anticoagulación suficiente.

ANTECEDENTES

En los principales estudios en los que se comparó HBPM frente a AVK para tratamiento del TEV asociado a cáncer, se utilizaron dosis de HBPM ajustadas al peso (52,54,94).

Los escasos datos procedentes de dichos estudios descartan la existencia de una acumulación significativa de la HBPM a lo largo del tiempo, ya que los niveles de anti-Xa permanecen estables (95). Por lo tanto, a pesar del riesgo alto de recurrencia y de hemorragia de los pacientes con cáncer, no existe evidencia para recomendar la monitorización rutinaria de la actividad anti-Xa para ajustar la dosis de HBPM.

- Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) fueron excluidos en los ensayos clínicos. Las guías de práctica clínica sugieren la monitorización de la actividad anti-Xa en caso de emplear dosis terapéuticas de HBPM en pacientes con insuficiencia renal grave, considerando también el empleo inicial de dosis reducidas en el caso de enoxaparina o bempiparina⁽⁹⁶⁾.

- Se ha sugerido asimismo la conveniencia de monitorizar la actividad anti-Xa en pacientes con pesos extremos y en mujeres embarazadas, al menos una vez por trimestre de gestación, debido a posibles variaciones en los volúmenes de distribución del fármaco (96).

- Adicionalmente, se ha planteado la posibilidad de determinar la actividad anti-Xa en situaciones de mayor riesgo hemorrágico como, por ejemplo, pacientes con trombocitopenia (97). Sin embargo, la farmacocinética de la HBPM no se vería afectada por esta circunstancia y no existiría riesgo de bioacumulación. Y lo mismo se podría aplicar a los pacientes que sufren una recurrencia trombótica a pesar de tratamiento adecuado con HBPM, en los que se recomienda aumentar empíricamente la dosis, si bien el control de la actividad anti-Xa podría ayudar a optimizar el tratamiento.

- Conviene recordar que no se ha demostrado de forma inequívoca la existencia de una asociación entre niveles de actividad anti-Xa y la eficacia clínica o el riesgo de hemorragia (98). Por lo tanto, en los últimos dos escenarios comentados, las decisiones terapéuticas acerca de la dosis de HBPM a emplear no se deberían basar solo en el resultado de la determinación anti-Xa.

Finalmente, los objetivos de actividad anti-Xa para las distintas HBPM se han establecido de forma retrospectiva. En general, cuando se administra la HBPM cada 24 horas, el objetivo de actividad anti-Xa (pico) se sitúa en torno a 1 UI/mL.

SUGERENCIAS

- En los pacientes con cáncer y TEV no se precisa la monitorización rutinaria de la actividad anti-Xa para ajustar la dosis de HBPM.
- En los pacientes que vayan a recibir dosis terapéuticas de HBPM se debe evaluar la función renal. En caso de aclaramiento de creatinina <30 mL/min se sugiere ajustar la dosis de HBPM en función de la actividad pico anti-Xa (muestra extraída a las cuatro horas de la administración subcutánea de la HBPM). Es conveniente la realización de múltiples controles a lo largo del tiempo.
- Se sugiere la monitorización de la actividad anti-Xa en pacientes con pesos extremos (una determinación tras varios días de tratamiento), y en mujeres embarazadas (una vez por trimestre).
- No se recomienda la monitorización de la actividad anti-Xa en pacientes con trombocitopenia u otros factores de riesgo hemorrágico. En estos casos, la decisión acerca de la dosis de HBPM a utilizar no se debe basar en este parámetro.
- En el caso de las dosis profilácticas de HBPM no se recomienda la monitorización de la actividad anti-Xa.

CUESTIÓN 12

EN LOS PACIENTES CON CÁNCER QUE SE TRATAN CON HBPM, ¿CUÁNDO DEBE MONITORIZARSE LA ACTIVIDAD ANTI-FACTOR XA?

INTRODUCCIÓN

El cáncer incrementa el riesgo de TEV. Determinadas anomalías hereditarias o adquiridas del ámbito de la trombofilia también lo hacen, por lo que un paciente con cáncer y alguna de estas alteraciones se encontraría particularmente expuesto.

ANTECEDENTES

Los pacientes con trombofilia se suelen caracterizar por experimentar episodios de TEV en edad joven (40-50 años), episodios idiopáticos o desencadenados por estímulos débiles, recurrencias, trombosis en localizaciones no habituales o la existencia de historia familiar de TEV (99). Las causas de trombofilia comúnmente aceptadas incluyen, entre las hereditarias, deficiencias de anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S), mutación factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina, y, entre las adquiridas, la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípido (99). No obstante, a continuación se presenta una serie de argumentos que apoyan que la utilidad clínica y los beneficios de la determinación de estas anomalías son limitados o inexistentes en el contexto del TEV en el cáncer.

- En general, el manejo de los pacientes viene determinado por las características clínicas que definen cada episodio de TEV. Las anomalías trombofílicas no modifican las decisiones clínicas, excepción hecha del síndrome antifosfolípido y el déficit de

antitrombina, en las que, debido al alto riesgo de recurrencia, se aconseja la duración indefinida del tratamiento anticoagulante. De hecho, las principales guías clínicas que abordan el manejo del TEV no contemplan la presencia de defectos trombofílicos como hechos relevantes de cara a qué decisiones adoptar sobre el tratamiento inicial o la duración del tratamiento anticoagulante (46,100,101). Tampoco existen recomendaciones validadas sobre qué pacientes evaluar, aunque es cierto que en pacientes con TEV recurrente, o con clara historia familiar, la identificación de anomalías trombofílicas sí podría influir en las decisiones relativas a la duración de la anticoagulación (102-105).

- Los pacientes con cáncer presentan un riesgo aumentado de TEV. Aunque la presencia de un factor trombofílico añade riesgo adicional, la literatura refleja de modo unánime que el manejo del TEV en los pacientes con cáncer no difiere por el hecho de que presenten una trombofilia asociada: el tratamiento inicial es similar al de los que no padecen tales anomalías, y la duración del tratamiento a largo plazo la condicionan, sobre todo, la persistencia del cáncer o el tratamiento oncológico activo (45-47,100).

En definitiva, en la literatura no existen evidencias que justifiquen, de entrada, un estudio de trombofilia en los pacientes con TEV relacionado con el cáncer, y las guías no son partidarias de su evaluación sistemática.

SUGERENCIAS

- Se recomienda no investigar de manera rutinaria la presencia de anomalías trombofílicas en pacientes con TEV asociado a cáncer.

QUESTION 12

CONCLUSIONES

El TEV constituye una importante causa potencialmente prevenible de morbilidad y mortalidad en los pacientes oncológicos, tanto ambulatorios como hospitalizados. Su influencia sobre el pronóstico y calidad de vida de los pacientes es un hecho innegable. En este contexto, la amplia y compleja diversidad de condiciones clínicas ante las que deben adoptarse decisiones terapéuticas motiva que todavía persista incertidumbre ante determinadas situaciones, a pesar de que en los últimos años se han elaborado múltiples guías y consensos nacionales e internacionales sobre el manejo de los escenarios más habituales. La idea del presente consenso surgió del profundo interés de tres sociedades científicas, la SETH, la SEOM y la SEMI, en la trombosis asociada al cáncer. A diferencia del planteamiento de otros trabajos, en éste se ha pretendido contribuir a resolver las dudas a las que se acaba de hacer referencia, abordando aspectos del manejo de la trombosis en el cáncer sobre los que todavía no existe evidencia científica más allá del consenso de expertos. La metodología empleada ha permitido que cada respuesta posea un enfoque multidisciplinar y haya sido validada en el contexto de una masa crítica sólida, lo cual es imprescindible cuando la evidencia científica es débil. Por tanto, las sugerencias que se exponen en este documento pueden servir como base para adoptar decisiones clínicas ante una serie de problemas concretos, hasta que llegue el momento en el que pueda aplicarse a éstos una medicina basada en la evidencia.

CONFLICTO DE INTERESES

Este proyecto ha contado con una financiación sin condiciones por parte de Aspen, Leo-Pharma, Laboratorios Farmacéuticos Rovi y Sanofi, para cubrir los gastos de las reuniones del panel y edición del trabajo. Ninguno de los autores ha percibido honorario alguno por su participación.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Ramón Montes su colaboración en la redacción del borrador del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-2204.
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl2): 7S-47S.
3. Mandalá M, Falanga A, Roila F, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi85-92.
4. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56-70.
5. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, et al. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 592-596.
6. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Calderon C, et al. FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 997-1009.
7. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601-609.
8. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-949.
9. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
10. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1773-1778.
11. Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, et al. Validation of the Khorana score in a large cohort of cancer patients with venous thromboembolism. *Blood* 2016; 128: 879.
12. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015; 33: 582-587.
13. Muñoz A, Ortega I, Font C, et al. A new genetic risk score for predicting venous thromboembolism events in cancer patients receiving chemotherapy. *Br J Cancer* 2018; doi.org/10.1038/s41416-018-0027-8 (in press).
14. Van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of Risk Prediction Scores for Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. OC21.2 (Oral Communication). International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Berlin 2017.
15. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razek H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: The prospective COMPASSCancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist* 2017; 22: 1222-1231.

16. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist* 2017; 22: 601-608.
17. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. Development and External Validation of a Risk Assessment Model for Cancer-associated Venous Thromboembolism. OC21.1 (Oral Communication). International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), Berlin 2017.
18. Soria JM, López S. The genetics of thrombosis in cancer. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 Suppl 1: 26-30.
19. Antic D, Biljana M, Milic N, et al. Internal and external validation of THROLY (Thrombosis lymphoma) score. *Thromb Res* 2018; 164: S187-S188.
20. Norris LA, Abu Saadeh F, Ward M, et al. Development and validation of a risk model for prediction of venous thromboembolism in gynaecological cancer patients. *Thromb Res* 2018; 164: S183-S184.
21. Harenberg J, Roebuck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasia* 1996; 26: 127-139.
22. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The PRIME Study Group. *Haemostasia* 1996; 26 (suppl 2): 49-56.
23. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
24. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
25. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-329.
26. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014; 127:82-86.
27. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
29. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.
30. Flynn PJ, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Serious bleeding events are uncommon in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab as part of a first-line regimen: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl 15): 4104.
31. Griesinger F, Laskin JJ, Pavlakakis N. Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390

BIBLIOGRAFIA

- (SAiL). *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl 15): abstract 8049.
32. Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004; 22: 252 (abstract 3528).
33. Wardley A, Lohrisch C, Joy AA, et al. Effect of anticoagulation therapy on bleeding and thromboembolic events (TEs) in the AVADO phase III study of docetaxel (D) ± bevacizumab (BV) in inoperable locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer mBC. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 2): abstract 1035.
34. Leighl NB, Bennouna J, Yis J, et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer* 2011; 104: 413-418.
35. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1757-64.
36. Prandoni P, Lensing A, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488.
37. Carrier M, Khorana A, Zwicker JI, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding; guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1760-1765.
38. Abdel-Razeq H, Mansour A, Ismael Y, et al. Inferior vena cava filters in cancer patients: to filter or not to filter. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 99-102.
39. Mansour A, Ismael Y, Abdel-Razeq H. Inferior vena cava filters in patients with advanced-stage cancer. *Hematol Oncol Stem Ther* 2014; 7: 136-141.
40. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2865-72.
41. Mikhail S, Hannan L, Pishvaian MJ, et al. Retrievable inferior vena cava filters in patients with cancer are safe but are they beneficial? *Med Oncol* 2015; 32: 622.
42. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, et al. Inferior vena cava filter usage, complications and retrieval rate in cancer patients. *Am J Med* 2014; 127: 1111-1117.
43. Brunson A, Ho G, White R, et al. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: A population-based study. *Thromb Res* 2017; 153: 57-64.
44. Coombs C, Kuk D, Devlin S, et al. Outcomes after inferior vena cava filter placement in cancer patients diagnosed with pulmonary embolism: risk for recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 489-493.
45. Lyman GH, Khorana A, Kudere N, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654-656.
46. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Chest 2016. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest Guideline and expert panel report*. *Chest* 2016; 149: 315-352.

47. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: e452-66.
48. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 3-12.
49. Pandhi M, Desai K, Ryu R, et al. The role of inferior vena cava filters in cancer patients. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 71-74.
50. American Society of Hematology/Ten things physicians and patients should question. <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/ASHChoosing-Wisely-List.pdf>
51. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013; 122: 2310-2317.
52. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
53. 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.
54. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 677-686.
55. Elalamy I, Mahé I, Ageno W, et al. Long-term treatment of cancer-associated thrombosis: the choice of the optimal anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 848-857.
56. 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: 1028-1035.
57. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thromb Res* 2017; 157: 90-96.
58. Noble SIR, Sui J. The treatment of cancer associated thrombosis: Does one size fit all? Who should get LMWH/warfarin/DOACs?. *Thromb Res* 2016; 140 Suppl 1: S154-S159.
59. 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: 3596-3599.
60. 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: 615-624.
61. 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 (ahead of print); May 10: doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
62. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71-80.
63. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-3675.

BIBLIOGRAFIA

64. Delluc A, Le Gal G, Scarvelis D, Carrier M. Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2015; 135: 298-302.
65. Oliver N, Short B, Thein M, et al. Treatment of catheter-related deep vein thrombosis in patients with acute leukemia with anticoagulation. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2082-6.
66. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD006468.
67. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2015; 13:1079-1095.
68. Pachón-Olmos V, Ramos-Gallo MJ, Antonio-Rebollo M, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (supl 1): 3-15.
69. Baumann Kreuziger L, Cote L, Verhamme P, et al. A RIETE registry analysis of recurrent thromboembolism and hemorrhage in patients with catheter-related thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3: 243-250.
70. Delluc A, Le Gal G, Scarvelis D, et al. Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2015; 135: 298-302.
71. Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, et al. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thromb Res* 2015; 135: 472-8.
72. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1992; 43: 1111- 1114.
73. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015; 126: 494-499.
74. Chai-Adisaksotha C, Linkins LA, Alkindi SY, et al. Outcomes of low-molecularweight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *Thromb Haemost* 2017; 117: 589-594.
75. Zwicker JI, Leaf RK, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1736-1740.
76. Ageno W, Riva N, Schulman S, et al. Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis. Results of an International Registry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1474-1480.
77. Riva N, Ageno W, Schulman S, et al. Clinical history and antithrombotic treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: a multicentre, international, prospective registry. *Lancet Haematol* 2016; 3: e267-275.
78. Tufano A, Ageno W, Di Micco P, et al. Outcomes during anticoagulation in patients with symptomatic vs. incidental splanchnic vein thrombosis. *Thromb Res* 2018; 164: 69-74.
79. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CM, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Current oncology* 2015; 22: 144-155.

80. Oo TH. Management of challenging cases of patients with cancer- associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 115-116.
81. Ibrahim RB, Skewes MD, Kuriakose P. 'Sailing in troubled waters': a review of the use of anticoagulation in adult cancer patients with thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 615-630.
82. Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernsheimer TB, et al. Patients treated for acute VTE during periods of treatment-related thrombocytopenia have high rates of recurrent thrombosis and transfusion-related adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 442-447.
83. Mantha S, Miao Y, Wills J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 514-518.
84. 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 (ahead of print). Apr 2. doi: 10.1111/jth.14015.
85. 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: 3078-3083.
86. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 141S-159S.
87. Macle L, Cairns J, Leblanc K, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1170-1185.
88. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e531S-575S.
89. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008; 40: 428-436.
90. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962.
91. Martin K. Risk Factors for and Management of MPN-Associated Bleeding and Thrombosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12: 389-396.
92. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350: 114-124.
93. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008; 93: 372-380.
94. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;

BIBLIOGRAFIA

162: 1729-1735.

95. Kreuziger LB, Streiff M. Anti-Xa monitoring of low-molecular-weight heparin in adult patients with cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 206-207.

96. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e24S-43S.

97. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, et al. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 1079-1090.

98. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *JThromb Thrombolysis* 2010; 29: 233-240.

99. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1177-1187.

100. 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 (2 Suppl): e419S-494S.

101. Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 698-702.

102. Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing. *Thorax* 2013; 68: 391-393.

103. Horowitz N, Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 131-6.

104. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149: 209-220.

105. van Sluis GL, Sohne M, El Kheir DY, et al. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2182-2187.



CONSENSO MULTIDISCIPLINAR

SEMI-SEOM-SETH

SOBRE TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER

MÁS ALLÁ DE LAS
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



CON LA COLABORACIÓN DE:

