

II Consenso **SEOM** sobre la
Enfermedad Tromboembólica
en pacientes con **Cáncer**



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



II Consenso **SEOM** sobre la
Enfermedad Tromboembólica
en pacientes con **Cáncer**



©Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmonpublicidad@esmonpublicidad.com
ISBN: 978-84-941074-8-1
D.L.: B. 26091-2013

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.



Índice

Presentación 5

Grupo de Trabajo 6

Capítulo 1.

Epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo y pronóstico de la ETV.

Diagnóstico de la ETV: TEP, TVP y trombosis asociada a catéter..... 9

Purificación Martínez del Prado, Dolores Isla Casado

Capítulo 2.

Profilaxis de la ETV en el paciente con cáncer..... 31

 Profilaxis del paciente oncológico médico ingresado..... 32

 Profilaxis del paciente oncológico ambulatorio en tratamiento con quimioterapia..... 33

 Profilaxis del paciente oncológico ambulatorio portador de un catéter venoso central..... 39

 Profilaxis del paciente oncológico quirúrgico..... 40

M^a Teresa Antonio Rebollo, Pilar García Alfonso

Capítulo 3.

Tratamiento inicial de la ETV en el paciente con cáncer.

Indicaciones de tratamiento trombolítico inicial y de filtro de vena cava..... 53

Pablo Borrega García



Capítulo 4.

Tratamiento a largo plazo de la ETV en el paciente con cáncer. Tratamiento de la recurrencia de la ETV. Tratamiento de la ETV incidental: TEP, TVP y trombosis visceral. Tratamiento anticoagulante y supervivencia..... 67

Gema Marín Zafra, Andrés J. Muñoz Martín

Capítulo 5.

Antiangiogénicos, tratamiento hormonal y enfermedad tromboembólica..... 95

Mercedes Salgado Fernández, Joaquim Bellmunt Molins

Capítulo 6.

Guías de cáncer y trombosis: ASCO, ESMO, NCCN, NICE, ACCP y SEOM.....111

Luis Miguel Navarro Martín, José Luis Pérez-Gracia

Capítulo 7.

Situaciones especiales:

Pacientes en tratamiento con quimioterapia sistémica y en tratamiento anticoagulante crónico por indicación no oncológica (fibrilación auricular, valvulopatía, otras indicaciones)131

Pacientes en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis133

Complicaciones del tratamiento anticoagulante.....134

Ana Isabel Ferrer Pérez, Enriqueta Felip Font

Abreviaturas..... 139

Presentación

Clásicamente se considera a la enfermedad tromboembólica como una de las complicaciones más frecuentes e importantes en los pacientes oncológicos. Esta enfermedad presenta una notable repercusión en la evolución de los pacientes con cáncer, al incrementar de manera significativa la mortalidad y la morbilidad a corto plazo. En los últimos 20 años se ha observado un importante aumento de esta complicación, tanto en los pacientes ingresados como en los ambulatorios, relacionado con la mejora de los métodos diagnósticos, la aplicación de nuevos tratamientos y la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer.

Desde el año 2009 la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha prestado especial atención a la enfermedad tromboembólica, y ha desarrollado varias iniciativas encaminadas a obtener un tratamiento óptimo de los pacientes y mejorar el conocimiento de los especialistas en oncología. La primera iniciativa consistió en la publicación, en 2009, del Primer Consenso sobre Enfermedad Tromboembólica en Pacientes con Cáncer, lo cual fue un hito al ser el primer documento específico de enfermedad tromboembólica y cáncer en nuestro país. Posteriormente, en el año 2011, se publicó en *Clinical & Translational Oncology* la primera guía clínica de trombosis y cáncer, dentro de una iniciativa de SEOM de ofrecer guías clínicas que cubrieran las situaciones más frecuentes y relevantes. También en 2011, se creó el Grupo de Trabajo SEOM Cáncer y Trombosis con la finalidad de promover la investigación de la enfermedad tromboembólica.

En los últimos 4 años hemos asistido a un aumento del número de trabajos publicados sobre trombosis y cáncer, que han cambiado la perspectiva de esta enfermedad, incluidas las indicaciones de tratamiento y profilaxis. Por este motivo se ha decidido realizar un II Consenso SEOM que recoja de forma global todos los aspectos y novedades de la enfermedad tromboembólica, al igual que se hizo en la primera edición.

Sin duda este II Consenso es realidad gracias al apoyo de SEOM y al soporte del laboratorio Sanofi. Finalmente, sólo queda agradecer a todos los participantes en el Consenso su presencia y sus aportaciones, sin las cuales esta publicación no hubiera sido posible.

Los coordinadores

Grupo de trabajo

Coordinadores

Juan Jesús Cruz Hernández.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca.

Miguel Martín Jiménez.

Servicio de Oncología Médica. HGU Gregorio Marañón. Madrid.

Andrés J. Muñoz Martín.

Servicio de Oncología Médica. HGU Gregorio Marañón. Madrid.

Jurados

Emilio Alba Conejo.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Carlos Camps Herrero.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Valencia. Valencia.

Alfredo Carrato Mena.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Eduardo Díaz-Rubio.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.



Ponentes

M^a Teresa Antonio Rebollo.

Servicio de Oncología Médica. ICO. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Joaquim Bellmunt Molins.

Servicio de Oncología Médica. Dana Farber Cancer Institute. Boston.

Pablo Borrega García.

Servicio de Oncología Médica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Enriqueta Felip Font.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

Ana Isabel Ferrer Pérez.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Pilar García Alfonso.

Servicio de Oncología Médica. HGU Gregorio Marañón. Madrid.

Dolores Isla Casado.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Gema Marín Zafra.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Purificación Martínez del Prado.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Basurto. Bilbao.

Luis Miguel Navarro Martín.

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca.

José Luis Pérez-Gracia.

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Mercedes Salgado Fernández.

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.



Capítulo 1.

Epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo y pronóstico de la ETV. Diagnóstico de la ETV: TEP, TVP y trombosis asociada a catéter

Purificación Martínez del Prado, Dolores Isla Casado

Introducción

La trombosis asociada al cáncer afecta de manera importante a la vida de los pacientes. La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo, y presenta un 12% de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas, más de un 20% de riesgo anual de recurrencia incluso con tratamiento, retrasos en el tratamiento quimioterápico, consumo de recursos sanitarios y un potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes¹.

Epidemiología

La incidencia y la distribución de la ETV en la población general, y específicamente en la población oncológica española, son poco conocidas. Según un estudio de las altas hospitalarias codificadas por el Sistema Nacional de Salud (SNS) en España entre 1999 y 2005, la ETV representó el 0,82% del total. La tasa anual de altas con el diagnóstico de ETV en el SNS con respecto a la población general fue, en el año 2005, de 103/100.000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales entre hospitalizados y no hospitalizados de 154/100.000 habitantes. El 53% fueron embolias pulmonares, con una tendencia ascendente, y el 47% trombosis venosas profundas (TVP), con una

tendencia descendente. La media de edad en los hombres fue de 65 años y en mujeres de 68 años, y se observa que la incidencia aumenta con la edad. La mortalidad por tromboembolia pulmonar (TEP) fue del 11,6%, frente al 2,3% por TVP. El 74% estaban ingresados por problemas médicos y durante el ingreso presentaron una ETV cuatro de cada 1000².

En los pacientes con cáncer la incidencia varía dependiendo de los distintos factores de riesgo, y es cinco veces más alta que en la población general³ y siete veces más en los pacientes con cáncer activo⁴.

La incidencia es mayor al diagnóstico en los pacientes con enfermedad metastásica. Otros factores de riesgo específicos que afectan a la incidencia de ETV son las neoplasias hematológicas, la neurocirugía invasiva y la comorbilidad con enfermedades crónicas. La incidencia es mayor en los primeros meses desde el diagnóstico, lo cual puede estar relacionado con una mayor agresividad biológica del tumor y también con intervenciones médicas como la realización de cirugía mayor o el inicio de la quimioterapia. El desarrollo de una ETV se asocia con menor supervivencia, y este efecto es mayor en los pacientes que en el momento del diagnóstico presentan una enfermedad localizada o localmente avanzada, en comparación con aquellos con enfermedad metastásica, probablemente porque la ETV refleja la presencia de un tumor biológicamente agresivo. Un pequeño porcentaje de pacientes con ETV idiopática y sin evidencia clínica ni de laboratorio podrían tener una neoplasia oculta, causante del desarrollo de la ETV³.

Entre un 10% y un 20% de todos los casos de ETV se producen en pacientes con cáncer, con una presencia de hasta el 50% en las autopsias de enfermos con neoplasias. La incidencia está en aumento, al parecer por la incorporación de nuevos tratamientos y por el mejor diagnóstico. El 12% de las ETV son sincrónicas con el diagnóstico del tumor, y en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer la incidencia oscila entre el 0,6% y el 18% según los estudios^{5,6}.

Etiopatogenia

El cáncer favorece la activación del sistema de la coagulación y se desarrolla un estado de hipercoagulabilidad o coagulación intravascular diseminada (CID) crónica. Son frecuentes las alteraciones en las pruebas de coagulación, incluso sin manifestaciones trombóticas o hemorrágicas.

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



Las células endoteliales y los monocitos macrófagos no expresan FT, pero podrían ser inducidos por estímulos proinflamatorios (interleucina 1 beta, factor de necrosis tumoral alfa y lipopolisacáridos bacterianos). La PC es una proteasa cisteína que activa directamente el factor X, con independencia del factor VII. Las células tumorales también segregan MP, vesículas pequeñas de membrana compuestas por lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, que están relacionadas con el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer. Parecen contribuir a la formación de trombina intravascular por exposición de fosfatidilserina y procoagulantes como el FT.

Además, las células tumorales también podrían segregar citocinas inflamatorias y factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento de los fibroblastos básicos que activan e inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por las células endoteliales, y monocitos normales.

La expresión en la superficie de las células tumorales de moléculas de adhesión o de sus receptores permite una interacción directa de estas células con las células huésped, incluyendo las células endoteliales, las plaquetas y los leucocitos. El principal suceso que promueve la activación local del trombo en la pared del vaso e inicia la formación del trombo es la capacidad de las células tumorales para adherirse a las células endoteliales vasculares, mediada por las moléculas de adhesión⁷.

Factores de riesgo de ETV en los pacientes con cáncer

El riesgo de presentar ETV no es igual en todos los pacientes con cáncer, ni incluso en cada paciente a lo largo del tiempo. Distintos factores pueden interactuar simultáneamente en el mismo enfermo. Es un proceso dinámico durante la evolución de la enfermedad, con un riesgo siempre aumentado. Estos factores de riesgo dependen del paciente, de la enfermedad neoplásica y de los tratamientos recibidos (Tabla 1).

Factores relacionados con el paciente

Entre los factores de riesgo dependientes del paciente y relacionados con la ETV se encuentran las características demográficas, la comorbilidad (enfermedad respiratoria o cardíaca, nefropatía, infecciones, obesidad), la inmovilización y los antecedentes de trombosis. En los pacientes con cáncer, el antecedente de trombosis incrementa el riesgo entre seis y siete veces en comparación con aquellos que nunca han presentado trombosis^{7,8}.

Paciente	Cáncer	Tratamiento	Biomarcadores
Edad avanzada	Localización tumor primario	Cirugía	Recuento de plaquetas ($\geq 350.000/\text{mm}^3$)
Obesidad	Estadio (peor avanzado)	Quimioterapia/hormonoterapia	Recuento de leucocitos ($> 11.000/\text{mm}^3$)
Estado general pobre	Enfermedad activa	Antiangiogénicos	Hemoglobina ($< 10 \text{ g/dl}$)
Comorbilidad médica (infección, enfermedad renal, enfermedad pulmonar, tromboembolia arterial)	Tiempo desde el diagnóstico (peor en los primeros 3-6 meses)	Agentes inmunomoduladores (talidomida, lenolidamida)	
Inmovilización	Compresión vascular	Hospitalización	
Historia de ETV	Histología (peor en adenocarcinoma que en células escamosas)	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	
Mujer / Embarazo		Catéteres venosos centrales	
Tabaco		Transfusión de sangre	
Mutaciones protrombóticas hereditarias		Radioterapia	
Raza (mayor riesgo en afroamericanos y menor en procedentes de Asia-Pacífico)			

Tabla 1. Factores de riesgo para la trombosis asociada al cáncer^{7,8}.

Factores relacionados con el cáncer

La incidencia de trombosis en los pacientes con cáncer varía dependiendo del tipo de tumor y de la extensión de la enfermedad (Tabla 2)⁷.

Los tumores sólidos con mayor riesgo de ETV son los cánceres de páncreas, estómago, cerebro, riñón, útero, pulmón y ovario, y entre las enfermedades hematológicas el mieloma, el linfoma y la leucemia aguda. La enfermedad localmente avanzada y la metastásica tienen mayor riesgo de ETV que la enfermedad localizada⁷; respecto a la recurrencia de la ETV, el riesgo es mayor en la enfermedad avanzada que en la localizada (cinco frente a dos a tres veces)⁹. El mayor riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso se observa en los primeros 3 a 6 meses tras el diagnóstico del cáncer (odds ratio [OR]: 53,5 en los primeros 3 meses), y es mayor cuando la enfermedad está activa¹⁰.



Tipo de tumor	Metastásico	Regional
Páncreas	7,5	4,0
Estómago	6,6	4,4
Riñón	6,3	6,8
Ovario	4,2	1,9
Linfoma	2,8	3,6
Pulmón	3,2	2,3
Colon	3,5	2,7
Útero	5,3	2,1
Vejiga	5,6	3,8
Mama	2,8	1,2
Próstata	1,2	1,3

Tabla 2. Incidencia (%) acumulada de ETV según el tipo y el estadio del tumor.

Factores relacionados con el tratamiento

La cirugía es un factor de riesgo para presentar una ETV en los pacientes sin cáncer, y en aquellos con cáncer el riesgo de trombosis en el postoperatorio se incrementa dos veces. Este riesgo elevado persiste más de 7 semanas¹¹. Los factores relacionados con este incremento del riesgo en el postoperatorio son la edad mayor de 60 años, el antecedente de ETV, el reposo en cama superior a 72 horas, el cáncer avanzado y un tiempo de anestesia mayor de 2 horas¹².

La administración de quimioterapia está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de ETV, como se ha demostrado en diferentes estudios, y supone un riesgo de ETV hasta 6,5 veces más alto¹³. Entre los fármacos antineoplásicos asociados a ETV destaca el cisplatino¹⁴, que incrementa el riesgo de manera significativa (riesgo relativo [RR]: 1,67; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,25-2,23; p=0,01). Sin embargo, no aumenta significativamente el riesgo de enfermedad tromboembólica arterial (RR: 1,36; IC95%: 0,86-2,17; p=0,19)¹⁵. En los pacientes no hospitalizados en tratamiento con quimioterapia el riesgo de trombosis arterial se incrementa 2,7 veces, y la mortalidad por ETV 47 veces en comparación con la población general¹⁶. El tratamiento hormonal con tamoxifeno concomitante con la quimioterapia aumenta la incidencia de ETV en pacientes con cáncer de mama, pero los inhibidores de la aromatasas de tercera generación, como el anastrozol, presentan una menor incidencia de ETV⁷.

Los agentes inmunomoduladores utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, como la talidomida y la lenalidomida, combinados con doxorubicina y dexametasona, se asocian un incremento de la incidencia de ETV del 12% y el 8%⁷.

Dentro de los tratamientos de soporte, los agentes estimuladores de la eritropoyesis, como la eritropoyetina y la darbepoetina, pueden aumentar el riesgo de ETV y muerte en los pacientes con cáncer⁷.

La presencia de catéteres venosos centrales (CVC) aumenta el riesgo de ETV en los miembros superiores como consecuencia de la estasis venosa, la agresión vascular y las infecciones relacionadas con su inserción¹⁷.

Factores pronósticos

En relación con el diagnóstico de ETV se produce una serie de consecuencias clínicas que tienen un gran impacto adverso sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer respecto a los que no presentan ETV y los que no padecen cáncer. La ETV es un factor pronóstico adverso en los pacientes con cáncer¹⁸, es la segunda causa de muerte en esta población y provoca una importante morbilidad. El riesgo de muerte tras un episodio agudo de ETV es ocho veces mayor en los enfermos con cáncer que en los que no lo tienen.

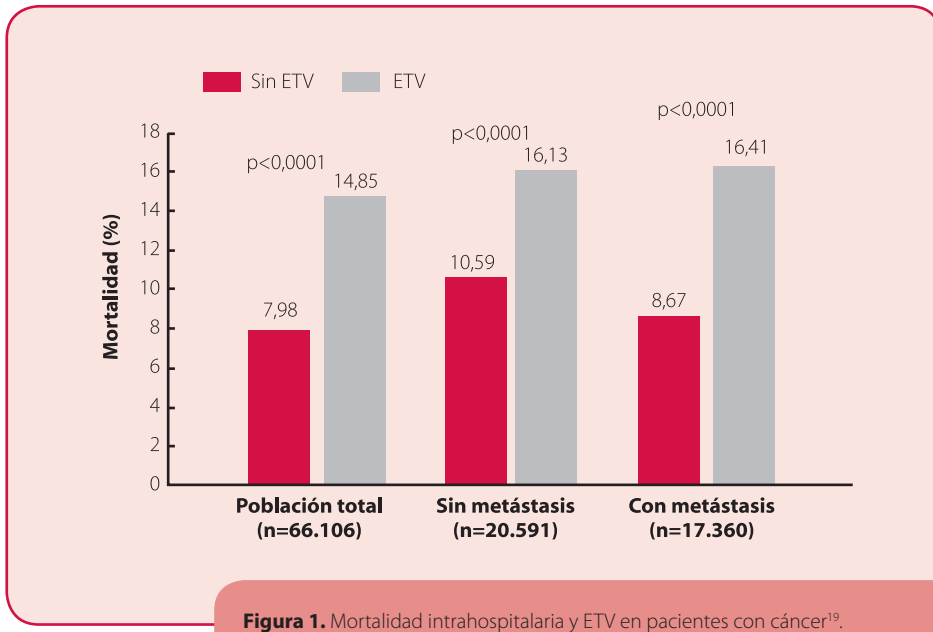
En los pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia, el 9% de las muertes se producen por ETV, y ésta es la causa más frecuente de muerte, 47 veces más que en la población general ($p = 0,03$)¹⁶. La mortalidad a 1 año es tres veces mayor en los enfermos que son diagnosticados de cáncer durante el primer año tras presentar un episodio de ETV.

La ETV reaparece con una frecuencia tres veces mayor en los pacientes con cáncer que en los que no lo padecen, y hace necesaria la anticoagulación, que a su vez da lugar a un riesgo dos veces mayor de hemorragia que en los pacientes sin cáncer.

En los pacientes hospitalizados con ETV la mortalidad es dos veces mayor ($OR = 2,01$; $p < 0,0001$), pero además también lo es en los pacientes con enfermedad tumoral localizada, y con una trascendencia todavía mayor: en un gran estudio realizado en pacientes con cáncer hospitalizados y neutropénicos¹⁹ la mortalidad fue 1,6 veces mayor ($p < 0,0001$) (Figura 1).

El riesgo de embolia pulmonar fatal en los pacientes con cáncer sometidos a cirugía es tres veces mayor que en los pacientes sin cáncer.

Se han creado modelos concebidos para identificar subgrupos de pacientes con un riesgo aumentado de ETV. Por ejemplo, Kucher *et al.*²⁰, considerando los factores de riesgo de ETV más



frecuentes en los pacientes hospitalizados en general, han elaborado un sistema de puntuación según el nivel de riesgo de cada factor (padecer cáncer era un factor de riesgo mayor), en un programa electrónico de alertas que mejora el uso de la profilaxis de ETV y reduce su incidencia.

Khorana *et al.*²¹ han publicado un modelo de valoración del riesgo de ETV para utilizar en pacientes ambulatorios con quimioterapia, basado en cinco variables predictivas: lugar del cáncer, recuento de plaquetas, cifra de hemoglobina (o uso de agentes eritropoyéticos), recuento de leucocitos e índice de masa corporal (IMC) (Tabla 3). Los pacientes con riesgo alto (≥ 3), un 13% de la población, presentaban un 7,1% de ETV sintomática en 2,5 meses; si el riesgo era intermedio (1-2) o bajo (0), lo cual se observaba en un 87% de la población, la tasa de ETV era del 1,8% y del 0,8%, respectivamente²¹. Este modelo se ha validado en diferentes estudios prospectivos, como el estudio CATS, con 819 pacientes, que halló una probabilidad acumulada a 6 meses de desarrollar ETV del 17,7% en los pacientes de alto riesgo (≥ 3). Los porcentajes de riesgo varían según los estudios por la diferente selección de los pacientes y los periodos de seguimiento¹.

Este modelo predictivo de riesgo de trombosis se ha validado en más de 10.000 pacientes con cáncer en diferentes situaciones clínicas y estudios. Es útil para la valoración clínica del riesgo de ETV asociada al cáncer. Al modelo original se han añadido dos biomarcadores, el dímero-D y la selectina P soluble, para hacerlo más robusto, pero deben ser validados en estudios futuros. La pre-

Características de los pacientes		Puntos
Localización del tumor primario:		
- Muy alto riesgo: estómago, páncreas		2
- Alto riesgo: pulmón, linfomas, ginecológico, vejiga, testículo		1
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$		1
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o uso de agentes eritropoyéticos		1
Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$		1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$		1
Puntuación total	Categoría de riesgo	Riesgo de ETV sintomática
0	Bajo	0,8-3%
1-2	Intermedio	1,8-8,4%
3 o más	Alto	7,1-41%

Tabla 3. Modelo predictivo de Khorana *et al.*²¹ para la ETV asociada a quimioterapia.

La prevención de la ETV en los pacientes con mayor riesgo podría tener un impacto en la obtención de mejores resultados oncológicos. Están en marcha estudios de trombopprofilaxis prospectivos y aleatorizados en pacientes con alto riesgo según este modelo para demostrar dicho posible beneficio.

Diagnóstico de la ETV en los pacientes con cáncer

Los eventos tromboembólicos se manifiestan como TVP y TEP. La mayoría de los estudios que han aportado evidencias científicas en relación con las pruebas diagnósticas que se utilizan en la práctica clínica se han realizado en pacientes sin cáncer o con una proporción menor del 10% de pacientes con este diagnóstico, por lo que los datos se infieren a los pacientes con neoplasias.

A continuación se describen el diagnóstico de esta enfermedad desde el punto de vista clínico y de imagen, y el diagnóstico de la trombosis asociada a CVC. Al final del capítulo se propone un algoritmo diagnóstico ante la sospecha clínica de TEP o TVP (Figura 2).



Diagnóstico de la TEP

Los signos y síntomas más comunes de la TEP son la disnea, el dolor torácico, la taquicardia, el síncope y la tos. Menos habituales son la fiebre, la hemoptisis, la cianosis, la hipotensión y el shock.

Estimación de la probabilidad clínica de TEP

Para estimar la probabilidad clínica se consideran la historia clínica, los síntomas y signos, la alteración en la saturación de oxígeno, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía (Rx) de tórax. Tanto la saturación de oxígeno como el ECG y la Rx de tórax presentan una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TEP. La hipoxemia es común, pero más del 20% de los pacientes con diagnóstico de TEP presentan una oxigenación normal. El ECG podría ser útil para el diagnóstico de TEP (inversión de la onda T en las derivaciones precordiales, bloqueo de rama derecha y el patrón poco común S1Q3T3) y diferenciarla del infarto de miocardio, pero la Rx de tórax y la saturación de oxígeno en sangre arterial no deberían usarse sistemáticamente²².

Se ha realizado un metaanálisis de todos los métodos de estimación del riesgo clínico ante la sospecha de TEP. Aunque todos son de similar precisión, no son totalmente equivalentes. La elección de uno u otro depende de la prevalencia local de TEP, de si el paciente está ingresado o no, y del test de dímero-D utilizado²³. Los más usados son el test de Wells (único validado en pacientes ingresados) (Tabla 4) y el test de Ginebra revisado (debe utilizarse en una población con una prevalencia de TEP mayor del 20%) (Tabla 5). El test de Wells es el más ampliamente utilizado, tiene un punto de corte de 4 puntos, realiza una clasificación dicotómica entre probable e improbable, y establece una clasificación con tres probabilidades de riesgo^{24,25}.

Dímero-D

El dímero-D es el resultado de la degradación de los productos del fibrinógeno. Está elevado en caso de formación de un trombo, como sucede en la TVP y la TEP. Sin embargo, también se encuentra elevado en otras situaciones diferentes del cáncer, como la CID, el embarazo y los traumatismos. En los pacientes con cáncer activo, dímero-D negativo y probabilidad de TEP baja según el test de Wells (<2), queda razonablemente descartada una TEP; si la probabilidad es media o alta, se requieren otras pruebas diagnósticas^{26,27}.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen son esenciales en el diagnóstico de TEP. Los estudios clínicos han demostrado que la TEP puede descartarse con seguridad en los pacientes con baja probabilidad clínica y un resultado normal del dímero-D. En el resto de los pacientes es necesario confirmar el diagnóstico con pruebas de imagen, ya que implica instaurar o no un tratamiento anticoagulante.

- *Rx de tórax*: los signos radiológicos sugestivos de TEP suelen ser inespecíficos y poco frecuentes. En la mayoría de los pacientes, la Rx de tórax suele ser normal. Entre los signos

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

Clasificación en tres probabilidades de riesgo: 0-1, riesgo bajo; 2-6, riesgo intermedio; ≥ 7 , riesgo alto.

Tabla 4. Puntuación de Wells para la TEP²⁵.

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

Clasificación en tres probabilidades de riesgo: <2, riesgo bajo; 2-6, riesgo intermedio; ≥ 6 riesgo alto.

Tabla 5. Puntuación de Ginebra revisada para TEP²⁵.



descritos destacan las atelectasias, el derrame pleural y las opacidades pulmonares. Signos específicos son la «joroba de Hampton» (infarto pulmonar), el signo de Westermark (reducción del tamaño de la arteria ocluida) y el aumento de tamaño del hilio pulmonar.

- *Gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q)*: la gammagrafía de V/Q fue la prueba de imagen durante años y desplazó a la angiografía pulmonar, antes de la introducción de la angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) en la práctica clínica. Se realiza con un radioisótopo marcado con tecnecio 99 intravenoso. Requiere una Rx de tórax negativa previa en todos los pacientes para disminuir el porcentaje de gammagrafías no diagnósticas. Los resultados se interpretan en tres categorías: normal, alta probabilidad y probabilidad no alta. Un resultado normal excluye el diagnóstico de TEP con un 0,9% de fallos. El resultado de alta probabilidad implica al menos un defecto de perfusión segmentario en combinación con una ventilación normal, y es diagnóstico de TEP con un valor predictivo del 85% al 90% y una especificidad del 97%. La desventaja es que en el 28% al 46% de los casos los resultados no son concluyentes y se requieren otras pruebas diagnósticas. Estaría indicada en pacientes con alergia al contraste yodado y en aquellos con insuficiencia renal²⁸.
- *Angiografía pulmonar*: considerada en el pasado como la prueba de referencia para el diagnóstico de TEP. La incidencia de ETV a los 3 meses tras una angiografía pulmonar normal se ha establecido en un 1,7%, con un 0,3% de TEP mortales. Es un método invasivo, que requiere la cateterización del corazón derecho y la inyección de contraste. La existencia de técnicas de imagen no invasivas, como la angio-TC y la gammagrafía de V/Q, la ha relegado a un papel insignificante²⁹. Debería estar restringida a los pacientes cuyo diagnóstico clínico probablemente no podría confirmarse con otras técnicas, o en aquellos en que se considere el tratamiento endovascular de la TEP²⁵.
- *Ecocardiografía transesofágica*: sirve para ver los trombos pulmonares centrales, pero los periféricos no se ven. Puede ser útil cuando un paciente se encuentra demasiado inestable como para ser trasladado al servicio donde se realizan las pruebas de imagen³⁰.
- *Angiografía pulmonar por tomografía computarizada*: la angio-TC con multidetector es la primera prueba de imagen a realizar ante la sospecha de una TEP aguda. Se realiza 4 a 6 segundos después de la administración del contraste y se diagnostica si éste se interrumpe en las venas pulmonares. Tiene unas altas sensibilidad (96% a 100%) y especificidad (97% a 98%), y ha sustituido a la angiografía pulmonar como la prueba de referencia para el diagnóstico de TEP. La sensibilidad y la especificidad dependen de la localización del trombo, y varían entre el 20% y el 30% para los pequeños trombos subsegmentarios utilizando la angio-TC de una hélice y más del 95% para los trombos centrales, lobares y segmentarios si se utiliza la multihélice. La ventaja más importante de esta prueba es que, comparada con la gammagrafía V/Q, presenta un bajo número de evaluaciones no concluyentes (entre el 0,9% y el 3%) y permite realizar diagnósticos alternativos, como neumonía, neoplasia o

diseción aórtica. Está contraindicada en personas con alergia al contraste yodado (0,7% de los pacientes, produce nefropatía en el 9% al 12% de los casos) y con insuficiencia renal²⁸. Si la angio-TC excluye una TEP aguda, es seguro suspender el tratamiento anticoagulante porque su resultado normal tiene un alto valor predictivo negativo (98,8%)³¹. El uso habitual de los modernos equipos de TC ha incrementado la detección de TEP incidentales, en particular en pacientes con cáncer, y la relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce³². En una serie de 838 pacientes (1466 TC), la prevalencia de ETV en la TC fue del 1,4%³³. En los pacientes con diagnóstico de TEP incidental, si se pregunta al paciente por la existencia de síntomas que sugieren TEP están presentes en el 75% de los casos³⁴.

- *Angio-TC más venograma de los miembros inferiores*: se trata del uso combinado de TC corporal y de los miembros inferiores sin administración de contraste adicional. Después de inyectar el contraste intravenoso, a los 3 minutos se obtienen imágenes continuas o secuenciales de la pelvis y de los miembros inferiores, que pueden visualizar las TVP.
- *Angiografía por resonancia magnética (angio-RM)*: puede ser una prueba de imagen alternativa en pacientes con sospecha de TEP aguda. No precisa contraste yodado y es una prueba no invasiva, pero requiere mayor tiempo de realización y personal entrenado. En el estudio PIOPED III se observó que entre el 11% y el 52% de las imágenes eran técnicamente inadecuadas, dependiendo del centro participante. La sensibilidad fue del 78% y la especificidad del 99%. Sin embargo, la sensibilidad fue del 50% en la TEP segmentaria y del 0% en la subsegmentaria³⁵. En el momento actual, la angio-RM no es una opción óptima en el diagnóstico de TEP aguda. Puede estar indicada en pacientes alérgicos al contraste yodado.

Diagnóstico de la TVP

La TVP en el miembro inferior puede ser distal, cuando afecta a las venas profundas de la pierna, o proximal, si afecta a la vena poplítea, la femoral o la íliaca.

La TVP proximal se asocia con enfermedades crónicas, como el cáncer activo y la insuficiencia cardíaca o respiratoria, y a los pacientes ancianos; la TVP distal está más relacionada con factores de riesgo transitorios, como cirugía reciente, viajes o inmovilización.

Presentación clínica

La presentación clínica de la TVP puede variar desde los síntomas clásicos, como hinchazón, dolor, calor, enrojecimiento del miembro afectado, hasta ser asintomática. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras afecciones que pueden presentarse con clínica similar, como traumatismos, infecciones, arteriopatía u otras enfermedades venosas²².

Estimación de la probabilidad clínica de TVP

Ante un paciente con sospecha de TVP debe realizarse una estimación de la probabilidad de TVP antes de realizar cualquier test o prueba diagnóstica. Existen varios modelos clínicos para predecir esta probabilidad, de los cuales el más conocido es el test de Wells (Tabla 6), que divide a los pacientes en tres categorías: bajo, intermedio y alto riesgo; la prevalencia de TVP es del 5%, el 17% y el 53% para estos grupos, respectivamente²⁴.

Dímero-D

En los pacientes que se presentan con sospecha clínica de TVP y se consideran de baja probabilidad clínica para tener TVP y el dímero-D es negativo, puede descartarse con seguridad el diagnóstico de TVP sin realizar otras pruebas diagnósticas como la ecografía Doppler³⁶. En los pacientes con una probabilidad clínica media o alta de TVP no debe realizarse inicialmente un test del dímero-D, porque el resultado negativo no excluye el diagnóstico y debe hacerse una ecografía de compresión venosa.

Los estudios clínicos que avalan estas indicaciones están realizados en pacientes sin cáncer, por lo que su validez diagnóstica en los pacientes con cáncer podría estar afectada, pues existe un estado de hipercoagulabilidad en los procesos neoplásicos que tiene como consecuencia la elevación del dímero-D en ausencia de trombosis. El valor predictivo negativo del dímero-D podría ser

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

Clasificación en tres probabilidades de TVP: baja, 0 puntos; intermedia, 1-2 puntos; alta, ≥3 puntos.

Tabla 6. Puntuación de Wells para la TVP²⁴.

menor debido a la mayor prevalencia de la TVP en los pacientes con cáncer. Todos los pacientes con cáncer tienen una probabilidad de riesgo intermedio en las pruebas de probabilidad de TVP, ya que el criterio clínico «cáncer activo» es una variable de puntuación, por lo que el grupo de bajo riesgo es menor. Debido a la más baja especificidad del dímero-D y a la menor proporción de pacientes en el grupo de bajo riesgo, la utilidad en la práctica clínica del dímero-D para descartar una TVP en los pacientes con cáncer es reducida, aunque el valor predictivo negativo sea alto³⁷.

Pruebas de imagen

Las técnicas de imagen que se realizan en la actualidad para el diagnóstico de la TVP son no invasivas; las invasivas, como la venografía, están limitadas a situaciones clínicas especiales.

- *Ultrasonografía por compresión-ecografía doppler*: es una técnica no invasiva, barata con una sensibilidad del 89% al 99% y una especificidad del 94% al 99% en los pacientes sintomáticos con trombosis proximal de miembros inferiores. La sensibilidad disminuye al 47% en los pacientes asintomáticos, pero la especificidad se mantiene. La TVP se ve como un defecto parcial o total de las venas con falta de compresibilidad de los vasos. La TVP se ve como un defecto parcial o total de las venas con falta de compresibilidad de los vasos. Como limitaciones cabe señalar que tiene menos sensibilidad y especificidad para la trombosis distal de la pantorrilla y la trombosis del miembro superior, que es difícil diferenciar entre un trombo antiguo y uno nuevo, que no detecta trombosis aisladas de la pelvis, y que los tumores y los abscesos pélvicos pueden producir falsos positivos. Debe ser la prueba inicial cuando la probabilidad clínica es de riesgo intermedio o alto²². Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de TVP, por lo que se recomienda determinar el dímero-D y repetir la ultrasonografía 1 semana después si resulta negativo³⁸.
- *Venografía*: es la prueba más sensible y exacta para el diagnóstico de TVP, pero tiene sus limitaciones por ser una técnica invasiva que requiere contraste yodado y personal experto, se asocia con un 5% de reacciones alérgicas y entre el 1% y el 2% de los pacientes tienen riesgo de tromboflebitis después del procedimiento. Puede reservarse para cuando la sospecha clínica es grande y las pruebas no invasivas son discordantes o equívocas, o cuando éstas no pueden realizarse²⁶.
- *Pletismografía de impedancia*: mide el cambio de volumen sanguíneo en la pantorrilla mientras se infla un manguito en el muslo. La trombosis de las venas proximales puede diagnosticarse con esta técnica con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 96%. En ocasiones presenta resultados falsos positivos en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad venosa preexistente y enfermedad arterial periférica²².

Siguiendo la 9ª edición de la Guía Clínica del *American College of Chest Physicians* sobre tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis³⁹, las recomendaciones (nivel de evidencia

1B) sobre el diagnóstico de TVP de miembros inferiores se recogen básicamente en la Figura 2. La evidencia para el diagnóstico de TVP de miembros superiores o recurrente es baja.

Diagnóstico de la trombosis asociada a catéter venoso central

Los CVC son ampliamente utilizados en los pacientes con cáncer para administrar quimioterapia y transfusiones, para extraer sangre y para facilitar los tratamientos de soporte, como sueroterapia, nutrición, control del dolor, etc.

Los catéteres permanentes y el cáncer son factores de riesgo independientes para la ETV, que pueden incrementar el potencial trombótico del paciente, siempre en riesgo como resultado de

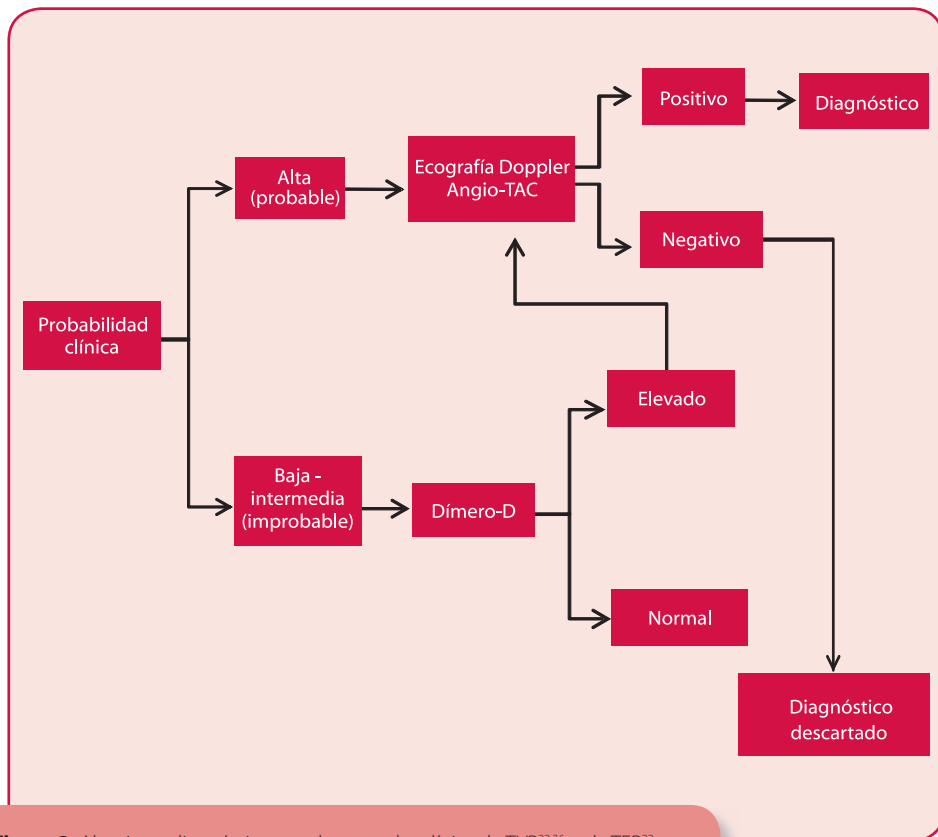


Figura 2. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha clínica de TVP^{22,36} o de TEP²².

otros factores con frecuencia asociados al cáncer, como la inmovilización, la cirugía, la quimioterapia y la propia presencia de un estado de hipercoagulabilidad⁴⁰. La TVP de un miembro superior puede clasificarse en primaria y secundaria. Las trombosis secundarias representan el 75% al 80% de todos los casos, y los CVC en los pacientes con cáncer son la causa más común¹⁷. La incidencia de trombosis asociada a CVC en los pacientes con cáncer varía según las diferentes series, entre el 27% y el 66% para los adultos y el 50% para los niños, dependiendo de la prueba diagnóstica⁴¹. Puede afectar a la punta o la longitud del catéter, o al vaso cateterizado del miembro superior, con o sin la implicación de los vasos del cuello o del mediastino.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes son asintomáticos. El porcentaje de pacientes con síntomas varía según las series, desde el 0,3% hasta el 28%. En las series más recientes el porcentaje es menor, del 4% al 8%, y esta disminución se ha relacionado con la mejora de los materiales, los avances en las técnicas de inserción y el más adecuado mantenimiento de los catéteres⁴¹. Los síntomas clásicos son dolor, edema, eritema del miembro afectado, impotencia funcional y molestias en la región escapular. La afectación de la vena cava superior puede presentar síntomas adicionales, como edema facial, cefalea, náuseas, disnea, ronquera, estridor, disfagia, vértigo y alteración de la consciencia. La disnea, el dolor torácico pleurítico o visceral, la hemoptisis y la fiebre sugieren una TEP. Pueden ser de aparición aguda o mantenida en el tiempo, son síntomas inespecíficos y es necesaria una confirmación diagnóstica objetiva. Sólo en el 30% al 50% de los pacientes que se presentan con síntomas o signos sospechosos de trombosis se confirma ésta en el diagnóstico. La exploración física revela dilatación de las venas superficiales del cuello homolateral, la región escapular o la pared torácica. Las venas subclavia, axilar, yugular interna y braquicefálica son las que con más frecuencia se ven afectadas por la trombosis¹⁷.

Probabilidad clínica y dímero-D

La probabilidad clínica pretest en los pacientes con cáncer portadores de un CVC permanente, con signos y síntomas sugestivos de trombosis asociada al catéter, es alta. Se ha desarrollado y validado un método predictivo clínico en la TVP de miembro superior que usa una puntuación de riesgo con cuatro parámetros: presencia de un catéter, edema con fovea unilateral, dolor localizado y ausencia de otro diagnóstico. Clasifica a los pacientes en dos grupos, de bajo y alto riesgo (13% y 69%, respectivamente). Los pacientes con riesgo bajo requieren otras técnicas de imagen para descartar el diagnóstico de trombosis.

En la TVP de miembro superior el dímero-D tiene un valor predictivo positivo bajo, del 32%, que puede ser menor debido a que los pacientes con tumores malignos son más propensos a tener elevado el dímero-D. La determinación del dímero-D no se recomienda porque la mayoría de estos pacientes tienen alguna comorbilidad asociada que lo eleva⁴⁰.

Pruebas de imagen

- *Venografía*: es la prueba más sensible y exacta para el diagnóstico de trombosis relacionada con un CVC. Permite la visualización directa del sistema venoso. Es invasiva y requiere la administración de contraste intravenoso y radiación ionizante.
- *Ecografía doppler*: es la prueba inicial más utilizada ante la sospecha clínica de una trombosis en un paciente oncológico portador de un CVC. Es una prueba no invasiva, de amplia disponibilidad y facilidad de uso. El criterio diagnóstico por ecografía requiere demostrar una compresibilidad incompleta del sistema venoso. Otros criterios diagnósticos son la visualización del trombo intraluminal, un patrón de flujo anormal y un segmento venoso no compresible⁴⁰. Sin embargo, la compresión de la vena subclavia proximal y de la vena braquiocefálica es imposible debido a la posición de la clavícula¹⁷. Otras limitaciones son el menor calibre de las venas de los brazos y la falta de estandarización en cuanto a qué venas constituyen el sistema venoso profundo de los brazos⁴⁰. La sensibilidad oscila entre el 56% y el 100%, y la especificidad es del 94% al 100%⁴². No hay estudios que hayan evaluado la seguridad de no administrar tratamiento a pacientes con sospecha de TVP y ecografía negativa.
- *Otros estudios de imagen*: si el estudio ecográfico es negativo o no concluyente en pacientes con sospecha clínica de TVP asociada a CVC se requieren estudios de imagen adicionales. Los datos existentes sobre la seguridad diagnóstica de la angio-RM y la angio-TC son limitados. Sin embargo, pueden proporcionar información adicional, como otros diagnósticos alternativos que producen una clínica similar, por ejemplo la compresión local de las venas torácicas centrales o de la vena subclavia por masas tumorales o por adenopatías.

Conclusiones

- Entre el 10% y el 20% de todos los casos de ETV se producen en pacientes con cáncer. Éstos tienen un riesgo aumentado de ETV, pues es hasta cinco veces más frecuente en ellos que en la población general, con diferencias interindividuales e incluso en el propio paciente a lo largo de su enfermedad neoplásica. Es un factor pronóstico adverso que condiciona consecuencias negativas en cuanto a morbimortalidad, y constituye la segunda causa de muerte en estos pacientes.
- La patogénesis de la ETV asociada al cáncer es multifactorial e incluye factores clínicos (relacionados con el paciente, el cáncer y el tratamiento) y factores biológicos (estado de hipercoagulabilidad originado por el cáncer).
- El modelo de Khorana identifica subgrupos con riesgo aumentado de ETV entre los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia ambulatoria, los cuales podrían beneficiarse de un

tratamiento anticoagulante profiláctico para disminuir los episodios de ETV y mejorar su pronóstico, aunque está pendiente de ser demostrado en estudios prospectivos y aleatorizados.

- Respecto al diagnóstico, debe considerarse valorar la probabilidad clínica de presentar una ETV (test de Wells) antes de realizar cualquier prueba de imagen. La determinación del dímero-D es útil porque un resultado negativo, asociado a una baja probabilidad clínica, evitaría pruebas de imagen y descartaría una ETV (en los pacientes con cáncer está elevado en un porcentaje importante de los casos). Las dos pruebas de imagen fundamentalmente indicadas son la ecografía-Doppler de miembros para la TVP y la angio-TC para la TEP.

Bibliografía

1. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012. 2012:626-30.
2. Guijarro R, Montes J, San Román CM. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(2):2-9.
3. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2007;120(Suppl. 2): S41-50.
4. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:9-23.
5. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339-46.
7. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl 1):S59-S62.
8. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
9. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-8.
10. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-22.
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
12. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS Project. *Ann Surg*. 2006;243:89-95.
13. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy induced thrombosis. *Thromb Res*. 2006;118:555-68.
14. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30:4416-26.
15. Proverbs-Singh T, Chiu SK, Liu Z, Seng S, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Arterial thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1837-40.
16. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-4.

17. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa*. 2012;41:319-32.
18. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50.
19. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:484-90.
20. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-77.
21. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
22. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86:913-9.
23. Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemos*. 2010;8:957-70.
24. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350:1795-8.
25. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
26. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1203-4.
27. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2012;345:e6564.
28. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, de Roos A, Huisman MV. Imaging test in the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:138-43.
29. Kuiper JW, Geleijns J, Matheijssen NA, Teeuwisse W, Pattynama PM. Radiation exposure of multi-row detector spiral computed tomography of the pulmonary arteries: comparison with digital subtraction pulmonary angiography. *Eur Radiol*. 2003;13:1496-500.
30. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363:266-74.
31. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1491-8.
32. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011;29:2405-9.
33. Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res*. 2010;125:e306-9.
34. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, Caton A, Mark LS, Vigen C, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*. 2006;24:4928-32.



35. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, *et al.* PIOPED III. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010;152:434-43.
36. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, *et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-35.
37. Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Aplicabilidad clínica de la determinación de dímero D en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc).* 2011;137:453-8.
38. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, *et al.* Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:438-45.
39. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, *et al.* Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2Suppl):e351S-e418S.
40. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol.* 2009;27:4858-64.
41. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, *et al.* Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31:1357-70.
42. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2002;162:401-4.



Capítulo 2.

Profilaxis de la ETV en el paciente con cáncer

M^a Teresa Antonio Rebollo, Pilar García Alfonso

Los datos epidemiológicos indican que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes con cáncer es extremadamente alto, y demuestran la necesidad de desarrollar estrategias profilácticas eficaces. Una adecuada tromboprofilaxis es de particular importancia en relación con el impacto de la ETV en la supervivencia y la morbilidad. Las estrategias de profilaxis de la ETV se dividen en dos amplias categorías: prevención mecánica y prevención farmacológica. Se dispone de poca evidencia sobre la eficacia de los métodos mecánicos específicamente en la población de pacientes con cáncer. Los métodos mecánicos suelen utilizarse en combinación con los farmacológicos en los pacientes ingresados; sólo se utilizan como monoterapia cuando los métodos farmacológicos están contraindicados. En pacientes ambulatorios también hay pocos datos. Las distintas estrategias farmacológicas incluyen el empleo de heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF), fondaparinux, ácido acetilsalicílico (AAS) y antagonistas de la vitamina K (AVK). Actualmente se considera a la HBPM como el fármaco de elección en las principales indicaciones de profilaxis en pacientes oncológicos. A continuación se revisan las indicaciones de profilaxis de la ETV en los cuatro grupos de pacientes oncológicos clásicamente reconocidos:

- Pacientes oncológicos médicos ingresados.
- Pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento con quimioterapia.
- Pacientes oncológicos ambulatorios portadores de un catéter venoso central.
- Pacientes oncológicos quirúrgicos.

Profilaxis del paciente oncológico médico ingresado

En el paciente médico ingresado convergen diferentes tipos de factores de riesgo para el desarrollo de ETV: los relacionados con el propio paciente, los relacionados con la enfermedad cancerosa y su tratamiento, y los relacionados con el proceso agudo y la falta de movilidad que suele suponer el ingreso.

Diversos estudios aleatorizados han evaluado el beneficio de la profilaxis de la ETV en los pacientes hospitalizados, aunque ninguno se ha realizado de forma específica en pacientes con cáncer. En el estudio *PREVENT*¹, que comparaba la dalteparina frente a placebo en 3.706 pacientes (5% de ellos con cáncer), la incidencia de ETV se redujo del 5% al 2,8% ($p = 0,0015$) (Tabla 1). El estudio *ARTEMIS*², con 849 pacientes (15,4% con cáncer), comparó el fondaparinux con placebo y también

Estudio	Nº pacientes	Pacientes con cáncer	Tratamiento	Resultados	Reducción del riesgo	Sangrados mayores	NNT
<i>MEDENOX</i> ³	1.102	12,4%	Enoxaparina 20 mg frente a enoxaparina 40 mg frente a placebo	Enoxaparina 40 mg se asoció a una menor incidencia de TVP y TEP que el placebo (5,5% frente a 14,9%). El análisis de pacientes con cáncer del grupo de 40 mg frente a placebo mostró una reducción de ETV del 19,5% frente al 9,7%, sin diferencias significativas	0,37	1,7% frente a 1,1%, $p = NS$	11
<i>PREVENT</i> ¹	3.706	5,1%	Dalteparina frente a placebo	La incidencia de ETV se redujo del 5% al 2,8% con dalteparina; $p = 0,0015$	0,55	0,5% frente a 0,2%, $p = NS$	45
<i>ARTEMIS</i> ²	849	15,4%	Fondaparinux frente a placebo	Reducción significativa de eventos con fondaparinux (10,5% frente a 5,6%; $p = 0,029$)	0,47	0,2% frente a 0,2%, $p = NS$	20

NNT: número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento; NS: no significativo.

Tabla 1. Profilaxis de la ETV en pacientes hospitalizados. Ensayos aleatorizados.

halló una reducción significativa de eventos, del 10,5% frente al 5,6% ($p = 0,029$). En el estudio *MEDENOX*³ se aleatorizó a 1.102 pacientes (14% con cáncer) para recibir profilaxis con enoxaparina (20 mg y 40 mg) o placebo. La dosis de 40 mg de enoxaparina se asoció a una menor incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y de tromboembolia pulmonar (TEP) que el placebo (5,5% frente a 14,9%; $p < 0,001$). Un subanálisis de este estudio, centrado exclusivamente en pacientes con cáncer, objetivó una reducción de la incidencia de ETV del 19,5% frente al 9,7%, sin que ésta llegara a ser significativa, probablemente por el reducido número de pacientes ($n = 72$)³.

Aunque los datos de la población hospitalizada general no pueden extrapolarse a los pacientes con cáncer, en ausencia de estudios aleatorizados específicos, y teniendo en cuenta que en los pacientes oncológicos se añaden factores de riesgo adicionales que aumentan el riesgo de padecer ETV, se ha asumido el beneficio de la profilaxis en este grupo de pacientes. Así, las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2013⁴, del *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2012⁵, de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) de 2011⁶, de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2013⁷, de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) de 2013⁸ y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de 2011⁹ recomiendan la tromboprofilaxis con anticoagulantes en los pacientes con cáncer hospitalizados con enfermedad médica aguda o movilidad reducida en ausencia de sangrado y de otras contraindicaciones.

Los agentes recomendados son HBPM, fondaparinux o HNF. Aunque la HNF y la HBPM se han mostrado igualmente eficaces en la reducción de la ETV, la HNF es poco utilizada en profilaxis debido a la mayor complejidad de su manejo y al mayor índice de efectos secundarios. La tromboprofilaxis debe mantenerse durante toda la hospitalización, y puede continuar tras el alta en función de las características del paciente.

Profilaxis del paciente oncológico ambulatorio en tratamiento con quimioterapia

La mayor parte de los eventos tromboembólicos en el contexto oncológico se produce en pacientes que están recibiendo tratamiento oncoespecífico sistémico de forma ambulatoria. La quimioterapia incrementa el riesgo de padecer un evento tromboembólico venoso, que puede ser hasta 6,5 veces mayor (Figura 1).

En las últimas décadas se han realizado diversos estudios aleatorizados con HBPM y warfarina en pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia, con resultados dispares y poco concordantes. Sin embargo, cuatro estudios recientes han permitido demostrar el beneficio de la tromboprofilaxis con heparinas de bajo o ultrabajo peso molecular en la prevención de la ETV (Tabla 2):

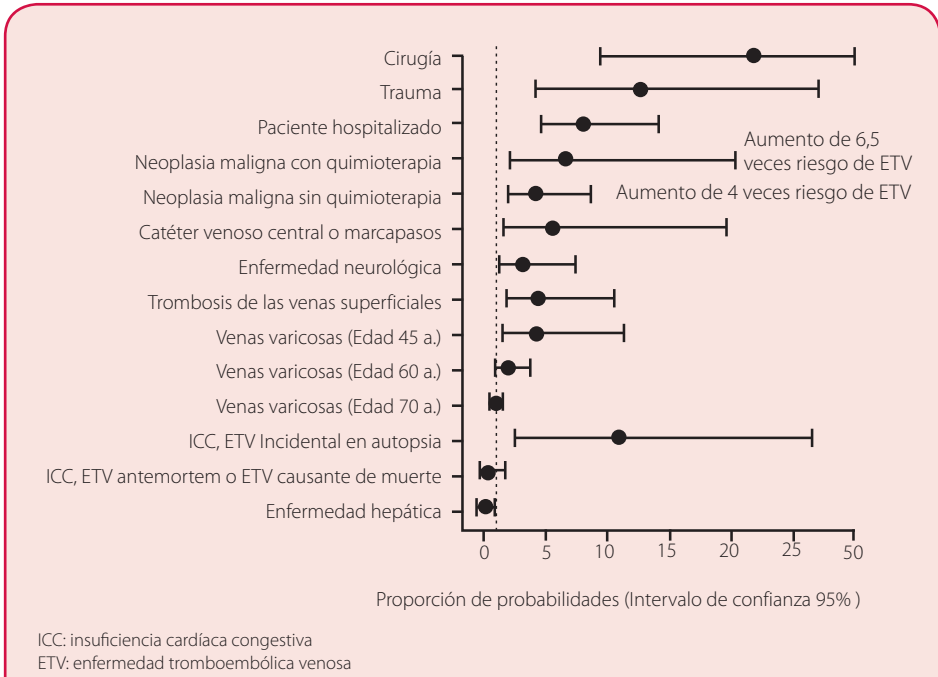


Figura 1. Riesgo de ETV asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer. (Adaptada de Heit *et al.* 2000⁵³).

- El estudio *FRAGEM-UK*¹⁰, realizado en pacientes con cáncer de páncreas, comparaba el tratamiento profiláctico con dalteparina asociada a gemcitabina frente a gemcitabina sola. La inclusión de 123 pacientes fue suficiente para demostrar una reducción de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos (25% con gemcitabina frente a 3,5% con dalteparina-gemcitabina-; $p = 0,002$) y una desaparición de los eventos tromboembólicos mortales a los 100 días en la rama de estudio (0% con dalteparina-gemcitabina frente a 9% con gemcitabina).
- El estudio *CONKO-004*¹¹ seleccionó 312 pacientes con cáncer de páncreas avanzado o localmente avanzado, que fueron aleatorizados para recibir quimioterapia estándar con o sin enoxaparina. Se demostró una reducción significativa de los eventos tromboembólicos venosos a los 3 meses (9,87% con quimioterapia frente a 1,25% con quimioterapia-enoxaparina) y a los 12 meses (15% con quimioterapia frente a 5% con quimioterapia-enoxaparina).
- El estudio *PROTECH*¹² evaluó la eficacia de la tromboprolifaxis con nadroparina frente a placebo en 1150 pacientes con tumores sólidos avanzados o localmente avanzados. Se objetivó una reducción significativa de los eventos trombóticos arteriales o venosos (incidencia

del 3,9% con placebo frente al 2% con nadroparina; $p = 0,02$), sin aumentos significativos en la tasa de sangrados mayores.

- El estudio *SAVE-ONCO*¹³ comparó, en 3.212 pacientes con diagnóstico de tumor sólido avanzado o localmente avanzado, el tratamiento con quimioterapia más placebo frente a quimioterapia más semuloparina (una heparina de ultrabajo peso molecular), y demostró un beneficio significativo en la reducción de todo tipo de eventos tromboembólicos (3,4% con placebo y 1,2% con semuloparina; $p < 0,001$), sin diferencias significativas en la incidencia de sangrado.

Ninguno de estos estudios observó diferencias significativas en la supervivencia global.

Un metaanálisis de la Colaboración Cochrane publicado en 2012¹⁴, que incluye nueve estudios y 3.538 pacientes, analiza la tromboprofilaxis primaria en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia en un medio ambulatorio. Las HBPM, cuando se comparan con la observación, reducen significativamente la incidencia de ETV sintomática (riesgo relativo [RR]: 0,61; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,41-0,93), sin diferencias en la mortalidad a 1 año. El número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento tromboembólico sintomático fue 60. Se demostró un incremento no significativo del riesgo de sangrado mayor, del 60% con HBPM en comparación con la observación (RR: 1,57; IC95%: 0,69-3,60).

Otro metaanálisis¹⁵ realizado tras la publicación del estudio *SAVE-ONCO*, que incluye más de 6.000 pacientes, demuestra una reducción del riesgo de ETV sintomática (TEP más TVP), con un RR de 0,57 (IC95%: 0,40-0,81) y con una evidencia considerada de alta calidad. En cuanto al riesgo de sangrados, no hay diferencias significativas en los mayores (RR: 1,06; IC95%: 0,71-1,57) ni en los menores (RR: 1,18; IC95%: 0,89-1,55). Este metaanálisis describe un pequeño beneficio en la supervivencia (RR: 0,94; IC95%: 0,88-1,00) que no se había observado en los estudios aleatorizados ni en el metaanálisis previo.

Hasta la publicación de estos estudios, las guías internacionales recomendaban realizar profilaxis ambulatoria sólo en los pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida más quimioterapia o dexametasona (o ambas). Los resultados obtenidos en los mencionados estudios han hecho que la ESMO incluya, por primera vez en sus guías sobre trombosis⁶, la recomendación de valorar la tromboprofilaxis en todos aquellos pacientes en tratamiento con quimioterapia sistémica en un medio ambulatorio considerados de alto riesgo, pero no define el concepto de «alto riesgo». De igual manera, la última actualización de la guía de trombosis de la ACCP⁵ recoge la recomendación de valorar la tromboprofilaxis en los pacientes con «factores de riesgo adicional», que define como antecedentes de ETV, inmovilización, terapia hormonal y tratamiento con inhibidores de la angiogénesis, talidomida o lenalidomida. Más recientemente, en 2013, emitieron sus recomendaciones la ASCO y la ISTH. La guía ASCO⁴ no recomienda la tromboprofilaxis sistemática, pero sugiere valorar de manera individualizada esta estrategia en pacientes muy seleccionados.

Estudio	Nº de pacientes	Tipo de tumor	Riesgo de trombosis según neoplasia	HBPM
<i>PROTECHT</i> ³	1.150	Pulmón, páncreas, estómago, colon-recto, mama, ovario, cabeza y cuello	Alto (páncreas, estómago) Bajo (mama, cabeza y cuello)	Nadroparina
<i>FRAGEM UK</i> ¹¹	123	Páncreas	Alto	Dalteparina
<i>CONKO 004</i> ¹²	312	Páncreas	Alto	Enoxaparina
<i>SAVE ONCO</i> ¹⁴	3.212	Pulmón, colon-recto, estómago, páncreas, ovario y riñón	Moderado - Alto	Semuloparina
Análisis conjunto ¹⁶	» 6.000	Múltiples neoplasias	No definido	--

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ATE: enfermedad tromboembólica arterial; QT: quimioterapia; HBPM: heparina de bajo peso molecular; NR: no reportado; NS: no significativo; sc: subcutánea; UI: unidades internacionales.

Tabla 2. Estudios aleatorizados de tromboprofilaxis ambulatoria en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia.

La guía ISTH⁸ tampoco recomienda la profilaxis sistemática, pero indica que puede estar indicada la tromboprofilaxis primaria farmacológica en los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico (nivel de evidencia 1B) o de pulmón (nivel de evidencia 2B) en tratamiento con quimioterapia y bajo riesgo de sangrado (ver resumen de las guías en la Tabla 5 del Capítulo 6).

La baja incidencia de eventos detectados en los estudios, junto al riesgo hemorrágico que todo tratamiento anticoagulante lleva asociado, probablemente son el motivo de que no se recomiende la tromboprofilaxis de manera sistemática. Sería útil disponer de un modelo predictivo de riesgo que permitiera seleccionar aquellos pacientes de mayor riesgo, en quienes la tromboprofi-



Dosis	Duración de la profilaxis	ETV (%) QT + HBPM vs QT	Sangrados mayores QT + HBPM vs QT	Sangrados menores QT + HBPM vs QT
3.800 UI/24 horas	4 meses	2,0% vs 3,9% *(ETV+ATE) p = 0,02	0,7% vs 0% p = 0,18	7,4% vs 7,9%
200 UI/kg/24 horas sc x 4 semanas seguido 150 UI/kg/24 horas sc x 8 semanas (dosis terapéuticas)	12 semanas	23,0% vs 3,4,0% RR 0.145 (IC 95%) 0,035 - 0,612), p = 0,002	3,4% vs 3,2%	9,0% vs 3,0%
1 mg/kg/24 horas x 3 meses, seguido de 40 mg/24 horas sc	Durante el tratamiento con QT	5,0% vs 14,5% p < 0,05	No diferencia p = NS	NR
20 mg/24 horas sc	Hasta cambio de QT	1,2% vs 3,4% HR 0,36 (IC 95% 0,21-0,60) p = 0,001	1,2% vs 1,2%	1,6% vs 0,9%
--	--	Heparina vs no tratamiento		
		0,57 (0,40-0,81)	1,06 (0,71-1,57)	1,18 (0,89-1,55)

laxis supondría un mayor beneficio. Actualmente la única herramienta validada que permite analizar el riesgo de un paciente oncológico individual en tratamiento con quimioterapia en un medio ambulatorio es la escala clínica de Khorana. Esta escala considera cinco variables clínicas y asigna una puntuación en función de los resultados obtenidos: tipo de tumor, índice de masa corporal, hemoglobina y uso de eritropoyetina, cifra de leucocitos y cifra de plaquetas en el momento del diagnóstico. Se establecen tres categorías según la puntuación obtenida, que determinan el riesgo de padecer un evento tromboembólico. En un subestudio del SAVE-ONCO, la aplicación del índice de Khorana (ver Tabla 3 del Capítulo 1) sólo aumentó ligeramente la incidencia de trombosis en los pacientes clasificados de alto riesgo, por lo que su empleo no supuso un aumento del riesgo/

beneficio suficiente como para establecer su uso como herramienta decisoria. Este modelo se ha intentado mejorar con la adición de biomarcadores, como la selectina-P soluble y el dímero-D, pero su uso se ve limitado por el escaso número de pacientes encuadrados en la categoría de alto riesgo y la dificultad de la determinación de la selectina-P. No obstante, las guías de la NCCN⁷ sugieren la posibilidad de plantear la profilaxis en aquellos pacientes con una puntuación de Khorana ≥ 3 , e implicar al paciente o la familia en la decisión tras una evaluación conjunta de los riesgos y los beneficios del tratamiento anticoagulante.

Mieloma múltiple tratado con talidomida o lenalidomida

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida, asociado a quimioterapia o corticosteroides, alcanza cifras superiores al 20-25%^{16,17}. Cuando se emplea cualquier estrategia de trombopprofilaxis farmacológica, esta cifra desciende por debajo del 10%. Sin embargo, la talidomida en monoterapia no parece incrementar de forma significativa el riesgo de ETV. No hay estudios aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida en combinación con quimioterapia o dexametasona que comparen la profilaxis de la ETV frente a la observación. Básicamente, dos estudios retrospectivos^{18,19}, dos metaanálisis^{20,21} y un estudio aleatorizado prospectivo²², y un subestudio de un ensayo de fase III²³, han evaluado de manera adecuada la eficacia de la trombopprofilaxis sin incluir grupo de placebo. El único estudio aleatorizado fue publicado en 2011 por Palumbo *et al.*²² en *Journal of Clinical Oncology*, y en él se aleatorizó a 667 pacientes que recibían tratamiento de talidomida en combinación con 40 mg/día de enoxaparina, 100 mg/día de AAS o una dosis fija de 1,25 mg/día de warfarina (manteniendo un *International Normalized Ratio* [INR] < 3). El objetivo primario del estudio fue la combinación de TVP, TEP, trombosis arterial, evento cardiovascular agudo o muerte súbita no explicada por otras causas durante los 6 meses siguientes a la aleatorización. El objetivo primario se demostró en el 5% de los pacientes tratados con HBPM, el 6,4% de los que recibieron AAS y el 8,2% de los asignados a warfarina, sin diferencias estadísticamente significativas. En comparación con la HBPM, la diferencia absoluta fue de un 1,3% (IC95%: 3-5,7%; $p=0,544$) para los pacientes tratados con AAS y de un 3,2% (IC95%: 1,5-7,8%; $p=0,183$) para los tratados con warfarina. Aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una tendencia a favor de la enoxaparina en comparación con el AAS en relación con un menor riesgo de eventos tromboembólicos de grado 3-4 y un riesgo más alto de sangrado mayor. En cambio, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la enoxaparina en comparación con la warfarina en cuanto a eventos tromboembólicos de grado 3-4 (diferencia +5%; $p=0,024$). En el subgrupo de pacientes de 65 años y más de edad se demostró una menor eficacia de la warfarina en comparación con la HBPM (diferencia absoluta +11,3%; IC95%: 3,4-19,2%; $p=0,006$).

El subestudio de un ensayo clínico de fase III con lenalidomida en combinación con quimioterapia o dexametasona aleatorizó a 342 pacientes para recibir HBPM profiláctica (enoxaparina, 40 mg/día) o AAS (100 mg/día)²³. Con un objetivo primario similar al descrito en el estudio de fase III previo, de nuevo se demostraron una ligera reducción no significativa del objetivo primario a favor de la enoxaparina (1,2% con HBPM frente a 2,3% con AAS) y una reducción del riesgo de TEP (0% con HBPM frente a 1,7% con AAS).

En relación con los datos procedentes de los dos estudios anteriores, algunos autores han sugerido una mayor eficacia de las HBPM en comparación con el AAS, y recomiendan profilaxis con HBPM para los pacientes con factores de riesgo y AAS como opción alternativa para aquellos que no los presenten. La guía NCCN 2013⁷ recomienda una aproximación a la tromboprofilaxis de los pacientes con mieloma en tratamiento con talidomida o lenalidomida en combinación según el riesgo de trombosis individual de cada paciente, basado en el modelo del *International Myeloma Working Group*¹⁶. En los pacientes sin factores de riesgo la NCCN recomienda profilaxis con AAS (81-325 mg/día), y en los pacientes con factores de riesgo o tratados con combinaciones de alto riesgo (doxorubicina, dexametasona a altas dosis o poli quimioterapia) HBPM (enoxaparina, 40 mg/día) o warfarina, con un INR de 2-3.

Los dos metaanálisis^{20,21} concluyen que la tromboprofilaxis farmacológica reduce el riesgo de ETV de manera significativa.

Profilaxis del paciente oncológico ambulatorio portador de un catéter venoso central

La colocación de un catéter venoso central (CVC), cada vez más habitual en oncología, se asocia a un aumento de la incidencia de episodios tromboembólicos localizados en los miembros superiores. Debido a la heterogeneidad de la población incluida en los estudios, así como de los métodos empleados para el diagnóstico, la incidencia publicada varía entre el 2% y el 5% en los casos sintomáticos, y se desconoce en las formas asintomáticas. No obstante, parece que en los últimos años se está observando una reducción en la aparición de nuevos casos, probablemente por la utilización de materiales menos trombogénicos.

En los años 1990 se realizaron diversos ensayos clínicos encaminados a evaluar la profilaxis antitrombótica en los pacientes con cáncer portadores de un CVC. La mayoría de estos estudios eran abiertos, con reducido tamaño de muestra y con diversidad en los criterios de valoración. Los ensayos más recientes, con diseño doble ciego, han obtenido resultados más controvertidos. Verso *et al.*²⁴ distribuyeron aleatoriamente a 385 pacientes para recibir tratamiento con enoxaparina o pla-

cebo. La incidencia de TVP, detectada mediante venografía, fue del 14,1% frente al 18% (diferencia no significativa). En otro estudio que comparaba dalteparina con placebo tampoco se encontraron diferencias significativas (3,7% frente a 3,4%)²⁵. En un estudio multicéntrico realizado con 1.590 pacientes, la warfarina tampoco aportó beneficio en cuanto a prevención de trombosis respecto al no tratamiento (6% frente a 6%) y sí aumentó la incidencia de sangrado (17%)²⁶.

Puesto que la tasa de complicaciones sin profilaxis es baja, sería importante identificar los factores que se asocian a un mayor riesgo de trombosis del CVC. En una serie de Lee *et al.*²⁷, el grupo global de pacientes presentó un 4,3% de complicaciones sintomáticas. Se identificaron como factores de riesgo el cáncer de ovario, la presencia de más de un acceso venoso y los antecedentes de cateterismo venoso central previo.

Hasta la fecha no hay evidencias de que el tratamiento con warfarina o con HBPM sea eficaz para reducir las trombosis sintomáticas asociadas a catéteres. Aunque los pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse de la profilaxis, no se han establecido los criterios de selección ni el régimen anticoagulante óptimo. Las guías ASCO⁴, ESMO⁶, NCCN⁷ SEOM⁹ y ACCP⁵ no recomiendan el uso sistemático de profilaxis en los pacientes con cáncer portadores de un CVC.

En 2013 la ISTH publicó una guía específica sobre profilaxis y tratamiento de la trombosis asociada a CVC en pacientes con cáncer²⁸. Esta guía, con un nivel de evidencia 1A, no recomienda la tromboprofilaxis sistemática. En cuanto a la localización del catéter, recomienda que se inserte en el lado derecho, en la vena yugular, y que el extremo distal se encuentre en la unión de la vena cava con la aurícula derecha (nivel de evidencia 1A).

Profilaxis del paciente oncológico quirúrgico

La ETV es una complicación frecuente en los pacientes sometidos a cirugía por cáncer. La elevada incidencia viene dada por el estado protrombótico asociado al cáncer y por la gran complejidad y frecuente morbilidad de las intervenciones quirúrgicas oncológicas. La presencia de enfermedad maligna dobla el riesgo de ETV, con una incidencia de trombosis venosa distal asintomática del 40% al 80% y de trombosis venosa proximal del 10% al 20%. La incidencia de TEP es del 4% al 10%, y la de TEP mortal del 1% al 5%; llega a ser la causa del 10% de la mortalidad preoperatoria temprana.

Los pacientes quirúrgicos tienen en general, sólo por la cirugía, un riesgo aumentado de desarrollar ETV. Sin embargo, varios estudios, como el *ENDORSE*²⁹, han detectado que a menudo estos pacientes no reciben profilaxis para la ETV. En este estudio sólo el 58,5% de los pacientes con riesgo, según las guías, recibieron la profilaxis recomendada para la ETV.



El riesgo de ETV depende de los factores propios del paciente y de la neoplasia, y de los factores relacionados con el acto quirúrgico, como son el grado de agresión, el tipo y la duración de la anestesia, y la necesidad de inmovilización³⁰. Según las guías de la ACCP de 2012⁵ podemos dividir a los pacientes que van a recibir cirugía en cuatro categorías de riesgo:

- Muy bajo riesgo: incidencia de ETV <0,5%.
- Bajo riesgo: incidencia de ETV ~1,5%.
- Moderado riesgo: incidencia de ETV ~3,0%.
- Alto riesgo: incidencia de ETV ~6,0%.

Estas categorías se fundamentan en dos escalas de riesgo, la de Caprini³¹ y la de Rogers³². La más utilizada en nuestro medio es la escala de Caprini (Tabla 3), que incluye los factores de riesgo más importantes y es sencilla de manejar. Esta escala ha sido validada³³ en un amplio estudio retrospectivo que incluía pacientes sometidos a distintas cirugías (general, vascular, urológica, gastrointestinal) y en otro estudio con pacientes sometidos a cirugía plástica y reconstructiva. En lo relativo a las pacientes ginecológicas, los autores de las guías ACCP consideran que son bastante similares a los pacientes de cirugía abdomino-pélvica como para permitir la generalización. La escala de Rogers se ha utilizado de una manera más limitada. Su empleo es más complejo porque requieren datos de laboratorio y sólo ha sido validada internamente. En la Tabla 4 se recogen las recomendaciones del ACCP de 2012 según las categorías de riesgo tras la valoración con la escala de Caprini.

La guía ASCO 2013⁴, de manera directa y sin emplear ninguna escala de riesgo, recomienda que todos los pacientes oncológicos intervenidos quirúrgicamente deberían ser considerados para tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o HNF, a no ser que haya alguna contraindicación. La tromboprofilaxis farmacológica debe iniciarse en el preoperatorio y pueden añadirse métodos mecánicos. Éstos no deben emplearse como estrategia única de tratamiento a no ser que existan contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica (sangrado activo o alto riesgo de sangrado).

Los factores que parecen tener más impacto en el riesgo de ETV en los pacientes oncológicos que se someten a cirugía son la edad avanzada, la enfermedad residual tras la intervención, la obesidad, los estadios de enfermedad avanzados, la duración prolongada de la anestesia, inmovilidad prolongada (mayor de tres días) y los antecedentes de tromboembolia³⁴.

Todos los pacientes que se someten a cirugía mayor oncológica se consideran de alto riesgo para desarrollo de ETV. Una revisión de 16 ensayos clínicos de tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos con cáncer encontró que la incidencia media de ETV sin tromboprofilaxis era del 29%, cifra que se corresponde con el subgrupo de pacientes de muy alto riesgo³⁵. En estos casos, además, la cirugía se asocia con más frecuencia a complicaciones hemorrágicas y a necesidad de transfusión sanguínea.

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41-60 años	Edad 61-74 años	Edad ≥ 75 años	Ictus (<1 mes antes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Antecedentes de ETV	Artroscopia electiva
Índice de masa corporal > 25 kg/m ²	Cirugía abierta importante (>45 min)	Antecedentes familiares de ETV	Fractura de cadera, pelvis o extremidad inferior
Edema	Cirugía laparoscópica (>45 min)	Factor V Leiden	Traumatismo agudo de médula espinal (<1 mes antes)
Varices	Neoplasia	Mutación 20210A de la protrombina	
Embarazo o posparto	Paciente encamado (>72 horas)	Anticoagulante lúpico	
Antecedentes de aborto espontáneo o recidivante inexplicado	Inmovilización con escayola	Anticuerpos anticardiolipina	
Anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva	Acceso venoso central	Hiperhormocisteinemia	
Sepsis (< 1 mes antes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Neumonía grave, incluyendo neumonía (<1 mes antes)		Otras trombofilias congénitas o adquiridas	
Pruebas funcionales respiratorias alteradas			
Infarto agudo de miocardio			
Insuficiencia cardiaca congestiva (< 1 mes antes)			
Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal			
Patología médica que exige reposo en cama			

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla 3. Escala de evaluación del riesgo de Caprini.

La tromboprolifaxis puede realizarse con dosis bajas de HNF, HBPM, fondaparinux, AVK o medidas físicas:

- HNF: las dosis bajas de HNF para la profilaxis de la ETV son usualmente de 5.000 UI 2 horas antes del preoperatorio y cada 8 o 12 horas en el postoperatorio. Los datos conjuntos de

Puntuación Caprini	Nivel de riesgo	Recomendaciones
0	Riesgo muy bajo	Para pacientes de cirugía general y abdominal-pélvica con riesgo muy bajo de ETV (<0,5%; puntuación de Rogers <7; puntuación de Caprini 0), recomendamos no utilizar ninguna profilaxis farmacológica (Grado 1B) ni mecánica (Grado 2C) específicas, aparte de la deambulacion precoz .
1-2	Riesgo bajo	Para pacientes de cirugía general y abdominal-pélvica con riesgo bajo de ETV (~1,5%; puntuación de Rogers 7-10; puntuación de Caprini 1-2), sugerimos que es mejor utilizar la profilaxis mecánica , preferiblemente con compresión neumática intermitente (CNI), que no emplear profilaxis (Grado 2C).
3-4	Riesgo moderado	<p>Para pacientes de cirugía general y abdominal-pélvica con riesgo moderado de ETV (~3,0%; puntuación de Rogers >10; puntuación de Caprini 3-4), que no tienen riesgo alto de complicaciones importantes por hemorragia, sugerimos que la HBPM (Grado 2B), la HNF en dosis bajas (Grado 2B) o la profilaxis mecánica, preferiblemente con CNI (Grado 2C), son alternativas mejores que la ausencia de profilaxis.</p> <p>Para pacientes de cirugía general y abdominal-pélvica con riesgo moderado de ETV (3,0%; puntuación de Rogers >10; puntuación de Caprini 3-4) que tienen riesgo alto de complicaciones importantes por hemorragia o para aquellos en quienes se cree que las consecuencias de la hemorragia son especialmente graves, sugerimos que la profilaxis mecánica, preferiblemente con CNI, es mejor que no aplicar profilaxis.</p>
≥5	Riesgo alto	<p>Para pacientes de cirugía general y abdominal-pélvica con riesgo alto de ETV (~6,0%; puntuación de Caprini 5), que no tienen riesgo alto de complicaciones importantes por hemorragia, recomendamos usar profilaxis farmacológica con HBPM (Grado 1B) o HNF en dosis bajas (Grado 1B), mejor que no usar ninguna profilaxis. Sugerimos que a la profilaxis farmacológica debería añadirse profilaxis mecánica con medias elásticas o CNI (Grado 2C).</p> <p>Para pacientes de cirugía general y abdominal-pélvica con riesgo alto de ETV que tienen riesgo alto de complicaciones importantes por hemorragia o para aquellos en quienes se cree que las consecuencias de la hemorragia son especialmente graves, sugerimos que la profilaxis mecánica, preferiblemente con CNI, es mejor que no aplicar profilaxis hasta que el riesgo de hemorragia disminuya y pueda iniciarse la profilaxis farmacológica (Grado 2C).</p> <p>Para pacientes con riesgo alto de ETV tratados con cirugía abdominal o pélvica para un cáncer y que por lo demás no tienen riesgo alto de complicaciones importantes por hemorragia, recomendamos profilaxis farmacológica de duración prolongada (cuatro semanas) con HBPM mejor que la profilaxis de duración limitada (Grado 1B).</p>

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

Tabla 4. Recomendaciones de profilaxis de la ETV en cirugía no ortopédica de la ACCP (2012) según categorías de riesgo de ETV (puntuación de Caprini)⁵.

un metaanálisis confirman que las dosis bajas de heparina reducen la incidencia de TVP, las trombosis proximales y todas los TEP, incluidas las mortales³⁶.

- **HBPM:** las HBPM se han evaluado en la tromboprofilaxis del paciente quirúrgico con cáncer. Los estudios aleatorizados que han comparado HBPM con HNF en pacientes quirúrgicos «generales» han constatado una eficacia similar o superior en cuanto a prevenir la trombo-sis^{28,37,38}, sin un aumento de la incidencia de hemorragia mayor. Los estudios que comparan los efectos de la HNF y la HBPM en pacientes con cáncer también indican una eficacia profi-láctica antitrombótica similar para los dos tipos de heparina. En el estudio *ENOXACAN*³⁹, 631 pacientes oncológicos que debían de ser sometidos a cirugía abdominal o pélvica fueron aleatorizados para recibir enoxaparina (40 mg día) o HNF (5.000 UI tres veces al día). No se detectaron diferencias significativas respecto a la reducción de ETV (14,7% con enoxaparina y 18,2% con HNF) ni a los eventos hemorrágicos u otras complicaciones. En un extenso me-taanálisis de ensayos aleatorizados, que comparaba HBPM con HNF y placebo o no trata-miento, la HBPM mostró ser tan eficaz como la HNF, tanto en la población general como en el importante subgrupo de pacientes con cáncer⁴⁰. En otro estudio se compararon las dosis de 2.500 UI y 5.000 UI de dalteparina en 2.000 pacientes quirúrgicos (el 65% de ellos habían sufrido una laparotomía por cáncer). Las tasas de TVP disminuyeron del 14,9% detectado en los pacientes que recibieron 2.500 UI al 8,5% en los que recibieron 5.000 UI (p <0,001). Este estudio es el primero en demostrar que el aumento de la dosis de HBPM puede mejorar la eficacia antitrombótica en los pacientes con cáncer, sin incrementar las complicaciones hemorrágicas⁴¹.
- **Fondaparinux:** en un estudio con 2.048 pacientes⁴², de los cuales el 68% tenían cáncer, el inhibidor selectivo del factor inhibidor X, fondaparinux, ha demostrado ser al menos tan eficaz como la dalteparina en la prevención de la ETV en los pacientes sometidos a cirugía abdominal de alto riesgo. Un estudio *post hoc* con el subgrupo de pacientes con cáncer sugirió que incluso podría ser más eficaz que la dalteparina para reducir la ETV (4,6% frente a 6,1%, respectivamente; p = 0,14). En la última edición de la guía ACCP 2012⁵ sólo se reco-mienda el fondaparinux en profilaxis quirúrgica no ortopédica cuando la HNF y HBPM estén contraindicadas (nivel de evidencia 2C).
- **Warfarina:** la mayoría de los estudios constatan un mayor beneficio con HBPM respecto a la warfarina^{43,44}. Su eficacia y su seguridad son inferiores a las de otros tratamientos, por lo que no se recomienda para la profilaxis de la ETV⁵.
- **Métodos físicos:** la compresión intermitente de las piernas previene la trombosis venosa al aumentar el flujo sanguíneo y prevenir la estasis, y además se reduce el inhibidor del ac-tivador del plasminógeno de tipo 1 y aumenta la actividad fibrinolítica endógena⁴⁵. Esta técnica está libre de complicaciones y es una alternativa en los pacientes con alto riesgo

de hemorragia. No debe utilizarse en pacientes con isquemia vascular periférica. Entre los sistemas de compresión están las medias de compresión ascendente y de compresión neumática distal intermitente, y las bombas de pie mecánicas. La compresión mecánica reduce la incidencia de TVP en los pacientes quirúrgicos de moderado riesgo⁴⁶. Las medias de compresión gradual sólo reducen la incidencia de trombosis venosa postoperatoria en los pacientes con bajo riesgo quirúrgico⁴⁷. Un análisis de varios estudios con los tres métodos mecánicos de tromboprofilaxis evaluados en diferentes poblaciones de pacientes indica que, empleados como monoterapia para prevenir la ETV, reducen la frecuencia de TVP en un 66%, pero sólo consiguen una insignificante reducción del 31% en la frecuencia de TEP⁴⁸.

Un régimen combinado de profilaxis mecánica y farmacológica puede mejorar la eficacia, especialmente en los pacientes de muy alto riesgo. Una revisión de 16 estudios realizada por la Colaboración Cochrane reveló que las dosis bajas de HNF combinada con medias de compresión gradual fueron cuatro veces más eficaces en la prevención de la ETV que las dosis bajas de HNF solas⁴⁹.

El esquema más utilizado en profilaxis es la inyección en el preoperatorio de HNF o HBPM, seguida de inyecciones subcutáneas hasta 12 o 24 horas después de la cirugía. La HNF se administra cada 8 a 12 horas, y la HBPM una vez al día.

Duración de la profilaxis

El 40% de las ETV ocurren en los 21 días siguientes a la cirugía y son causa del 46% de la mortalidad en los 30 días posteriores a la intervención. La tromboprofilaxis debe mantenerse después de la hospitalización. La eficacia de la anticoagulación prolongada ha quedado demostrada en dos estudios aleatorizados^{50,51}.

En el estudio *ENOXACAN II*, multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo, 332 pacientes candidatos a cirugía abierta abdominal o pélvica curativa fueron tratados con enoxaparina durante 1 semana y luego aleatorizados para recibir enoxaparina o placebo durante 3 semanas⁵⁰. La evaluación mediante venografía al finalizar 1 mes de tratamiento de la ETV encontró una incidencia significativamente menor en los pacientes que recibieron enoxaparina durante un periodo prolongado (4,8% frente a 12%, $p = 0,02$; con una reducción del riesgo del 60% y un IC95% de 10-82%), y una incidencia de hemorragia similar.

En un segundo estudio, los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor (>50% con cáncer) fueron aleatorizados para recibir profilaxis con dalteparina durante 4 semanas o 1 semana. La tasa de ETV fue del 16,3% en el brazo de una semana y del 7,3% en el de 4 semanas ($p < 0,012$)⁵¹, sin incremento en las complicaciones asociadas a una profilaxis prolongada.

Un tercer estudio con bemiparina, el estudio *CANBESURE*⁵², comparó la profilaxis durante 4 semanas con la profilaxis estándar de 8 días en pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal

o pélvica. El objetivo primario del estudio fue la suma de TVP, TEP no mortal y muerte por cualquier causa. No se demostró una reducción significativa del objetivo primario al final del estudio, con un 13,3% para la pauta estándar de 8 días frente a un 10% con la pauta de 4 semanas (reducción del RR: 24,4%; IC95%: -23,7-53,8%; $p = 0,26$). Se encontró una reducción significativa de un objetivo secundario, la ETV mayor, con un 4,6% para la profilaxis de 8 días frente a un 0,8% con la de 4 semanas (reducción del RR: 82,4%; IC95%: 21,5-96,1%; $p = 0,010$). No hubo diferencias en cuanto a los sangrados mayores.

Las mismas conclusiones se obtuvieron en el estudio prospectivo de cohortes en que los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 30 días después de la cirugía²⁶. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibieron profilaxis después del alta hospitalaria. De los 2.373 pacientes, el 2,1% desarrollaron ETV sintomática y el 40% de los casos ocurrieron 21 días después de la intervención; además, el 47% de las muertes durante el seguimiento se debieron a TEP.

Todos estos resultados indican que prolongar la profilaxis después de la hospitalización reduce la frecuencia de eventos tromboembólicos y la mortalidad tras la cirugía.

Las guías recomiendan que todos los pacientes que se someten a cirugía mayor (laparotomía, laparoscopia o toracotomía de duración superior a 30 minutos) deben recibir tromboprofilaxis con bajas dosis de HNF o con HBPM, a no ser que esté contraindicada por riesgo de hemorragia o de sangrado activo. La profilaxis tiene que iniciarse en el preoperatorio o tan pronto como sea posible en el postoperatorio. Los métodos mecánicos pueden añadirse a los métodos farmacológicos, pero no deben utilizarse como tratamiento único para la profilaxis a menos que los métodos farmacológicos estén contraindicados por sangrado activo. Un método combinado de profilaxis mecánica y farmacológica puede mejorar la eficacia, en especial en los pacientes de muy alto riesgo. La profilaxis debe mantenerse durante al menos 7 a 10 días en el postoperatorio. La profilaxis prolongada durante 4 semanas puede considerarse en los pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica por cáncer con datos de alto riesgo de enfermedad residual después de la cirugía, en pacientes obesos y en los que tienen antecedentes de ETV.

Conclusiones

- A pesar de la falta de datos específicos en pacientes con cáncer, se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM en los pacientes oncológicos ingresados por una complicación médica, en ausencia de contraindicación.
- No se recomienda la tromboprofilaxis sistemática en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia sistémica en un medio extrahospitalario. Si bien en aquellos con factores de



alto riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado se recomienda valorar la tromboprofilaxis con HBPM.

- No se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica de los pacientes portadores de un CVC.
- Se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM, AAS o AVK en los pacientes con mieloma múltiple que reciben tratamiento con talidomida o lenalidomida en combinación con dexametasona o quimioterapia. Se sugiere la profilaxis con AAS para los pacientes sin factores de riesgo, y con HBPM para los que tengan factores de riesgo o reciban combinaciones de tratamiento de alto riesgo.
- Se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes oncológicos sometidos a intervención quirúrgica mayor en ausencia de contraindicación. La tromboprofilaxis debe comenzar en el preoperatorio y su duración recomendada es de al menos 7 a 10 días, pero debe extenderse hasta 4 semanas en los pacientes con factores de alto riesgo.

Bibliografía

1. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9.
2. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, *et al.* ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9.
3. Alikhan R, Cohen AT, Combe S. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:341-6.
4. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
5. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, 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(2 Suppl):7S-47S.
6. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
7. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#vte (29 de Julio 2013).
8. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56-70.
9. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:592-6.
10. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, *et al.* Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2012;9:1238-92.
11. Riess H, Pelzer U, Optiz B. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: final results of CONKO 004. Proceedings ASCO, abstract 4033. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s.
12. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, *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;10:943-9.
13. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, *et al.* Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:601-9.
14. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008500.
15. Akl EA, Schünemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med*. 2012;366(7):661-2.

16. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, *et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in mieloma. *Leukemia*. 2008;22:414-23.
17. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29-37.
18. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghaffar F, Eddlemon P, Jacobson J, *et al.* Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004;126:715-21.
19. Ikhlague N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2006;81:420-2.
20. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, *et al.* Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:442-52.
21. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;97:1031-6.
22. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, *et al.* Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:986-93.
23. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, *et al.* Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119:933-9.
24. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W, *et al.* Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:4057-4062.
25. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, *et al.* Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2006;17:289-96.
26. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, *et al.* Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomized trial. *Lancet*. 2009;373:567-74.
27. Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404-8.
28. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, *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.
29. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387.
30. Zurawska U, Parasuraman S, Goldhaber SZ. Prevention of pulmonary embolism in general surgery patients. *Circulation*. 2007;115(9): e302-7.
31. Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17(Suppl 3):304-12.

32. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204:1211-21.
33. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010;251:344-50.
34. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243:89-95.
35. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119:1325.
36. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, et al. Low molecular weight heparin in the prophylaxis of venous thrombosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1992;340:152.
37. Liezorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. HBPM Research Group. *Br J Surg*. 1991;78:412-6.
38. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet*. 1993;341:259.
39. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997;84:1099-1103.
40. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2008;168:1261-9.
41. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallböök T, Hedberg M, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg*. 1995;82:496-501.
42. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92:1212.
43. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs. warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med*. 2000; 60: 2199.25.
44. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Totterman S, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79:1365.
45. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg*. 1997;226:306.
46. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hiparthroplasty. *N Engl J Med*. 2000;343:1758-64.

47. Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91:588.
48. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, *et al.* Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia and thromboprophylaxis. *Health Technol Assess.* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-78.
49. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, *et al.* Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD001217.34.
50. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, *et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975.35.
51. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, *et al.* Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2384.
52. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, *et al.* CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1223-9.
53. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160: 809-15.



Capítulo 3.

Tratamiento inicial de la ETV en el paciente con cáncer. Indicaciones de tratamiento trombolítico inicial y de filtro de vena cava

Pablo Borrega García

El cáncer constituye un factor de riesgo independiente para desarrollar tromboembolia venosa (ETV)^{1,2}, y el hecho de padecerlo conlleva un mayor riesgo de ETV, un mayor riesgo de ETV recurrente, un aumento de las complicaciones hemorrágicas y, por tanto, una mayor morbimortalidad^{3,4}. La ETV, definida como trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP)⁵, en los pacientes con cáncer conlleva el riesgo de un aumento de dos a cinco veces en la tasa de recurrencia y de dos a seis veces en la de hemorragia grave con respecto a la población general, y suele correlacionarse con etapas avanzadas de la enfermedad³.

El objetivo del tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer es mejorar los síntomas, evitar la progresión del trombo, prevenir la embolia de pulmón, reducir el riesgo de recurrencia y disminuir el riesgo de síndrome postrombótico e hipertensión pulmonar. La anticoagulación es la base del tratamiento, y éste debe iniciarse tan pronto como se confirme el diagnóstico; si la sospecha clínica es alta, el tratamiento debe iniciarse de inmediato⁶.

Fases del tratamiento anticoagulante

En el tratamiento anticoagulante de la ETV, como esquema general, se definen dos fases:

- La fase aguda, que comprende los primeros 5 a 10 días desde el diagnóstico y pretende mejorar los síntomas, evitar la progresión del trombo y prevenir la embolia pulmonar mortal.

- La fase de tratamiento a largo plazo (profilaxis secundaria), que tiene como objetivo prevenir la recurrencia de la ETV y disminuir las complicaciones a largo plazo (síndrome posttrombótico e hipertensión pulmonar). La duración de esta fase es de al menos 3 a 6 meses.

Establecido el diagnóstico de ETV es obligatorio conocer las contraindicaciones para la anticoagulación, que pueden ser relativas o absolutas, y temporales o permanentes. Las contraindicaciones absolutas son la hemorragia reciente del sistema nervioso central, la lesión espinal con alto riesgo de sangrado, la hemorragia mayor activa que requiere la transfusión de más de dos unidades de sangre en 24 horas, y la anestesia epidural o la punción lumbar recientes. Las contraindicaciones relativas deben considerarse de manera individual: sangrados crónicos, hemorragia clínicamente significativa (>48 h), cirugía mayor reciente asociada con un alto riesgo de sangrado, trombocitopenia (plaquetas <50,000/ml), disfunción grave de las plaquetas y coagulopatía sistémica⁷.

Ensayos y guías clínicas

No existen ensayos clínicos aleatorizados específicos en población oncológica que evalúen el tratamiento inicial de la ETV. La evidencia existente procede de análisis de subgrupos de estudios aleatorizados desarrollados en población general, que incluían pacientes con y sin cáncer. En la población global, el tratamiento de elección en la fase inicial de la ETV es la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Entre los estudios específicos publicados destaca el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de 2011⁸, que valora el tratamiento inicial de la ETV en pacientes oncológicos. Incluye pacientes con cáncer procedentes de 16 ensayos clínicos aleatorizados y no observa diferencias significativas entre la HBPM y la heparina no fraccionada (HNF) en cuanto a la recurrencia de la ETV (riesgo relativo [RR]: 0,78; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,29-2,08) (Figura 1) ni la incidencia de sangrados. Sin embargo, sí se objetiva una reducción significativa de la mortalidad a 3 meses a favor de la HBPM en comparación con la HNF (RR: 0,71; IC95%: 0,52-0,98) (Figura 2). Este metaanálisis sugiere la superioridad de la HBPM sobre la HNF para el tratamiento inicial de la ETV.

En el pasado se publicaron diversas directrices nacionales e internacionales sobre la prevención y el tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer^{9,10}, pero su calidad metodológica varía ampliamente. En vista de estas dificultades se constituyó un grupo multidisciplinario de trabajo, internacional, para elaborar unas directrices armonizadas para los pacientes con cáncer, utilizando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹¹, una puesta al día en la evidencia práctica basada en el enfoque de desarrollo de guías clínicas, con el apoyo metodológico del *Institut National du Cancer* francés, que constituyen las guías de referencia de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*.

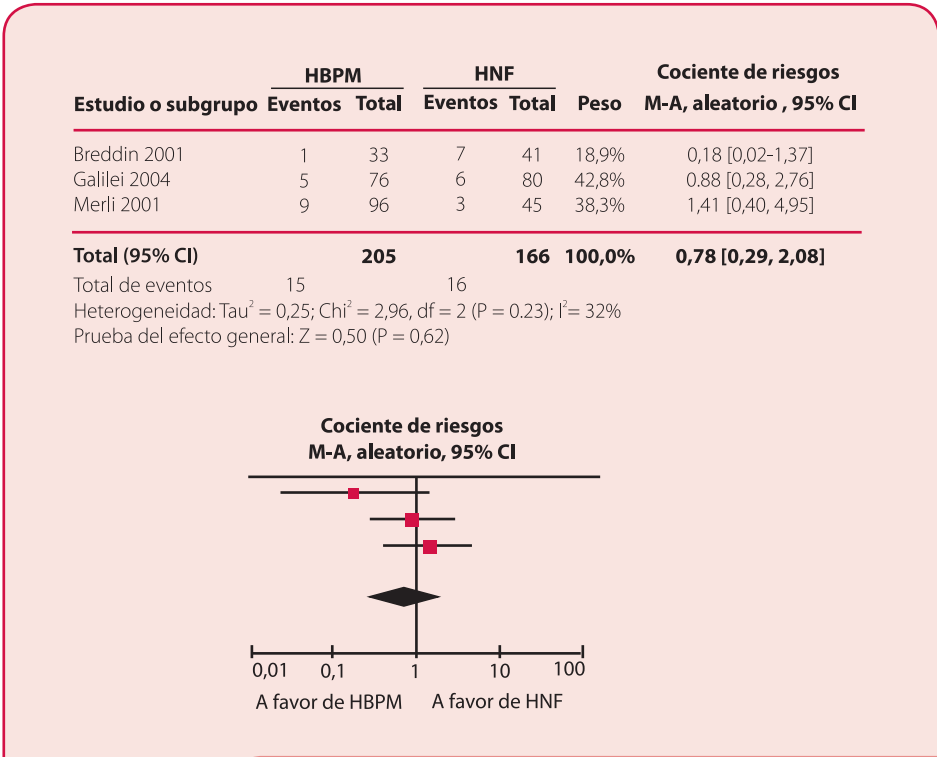


Figura 1. Recurrencia de la ETV tras el tratamiento inicial. (Adaptada del metaanálisis de la Colaboración Cochrane⁹).

Se consideraron para el análisis aquellos estudios realizados en población general de pacientes con ETV, pero incluyendo pacientes con cáncer. En este caso, los resultados fueron extrapolables a los pacientes con cáncer y se tuvieron en cuenta los sesgos metodológicos. Para la inclusión en el análisis, los estudios tenían que centrarse en el tratamiento de la ETV confirmada en pacientes con cáncer. El nivel de evidencia (Tabla 1) dependía del diseño del estudio, así como de sus limitaciones, incoherencia, imprecisión y sesgo de publicación^{12,13}. Se clasificaron como fuerte (directriz de grado 1) o débil (directriz grado 2) según el grado de confianza en cuanto a que los efectos deseables de la adhesión a una recomendación superan a los efectos indeseables siguiendo el sistema de evaluación GRADE (Tabla 2)^{14,15}. En ausencia de cualquier evidencia científica clara, el juicio se basó en la experiencia profesional y el consenso de los expertos en el marco del grupo de trabajo adaptado a las guías de mejor práctica clínica. Se evaluaron:

Estudio o subgrupo	HBPM		HNF		Peso	Cociente de riesgos M-A, aleatorio, 95% CI
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Columbis 1997	20	119	27	113	38,5%	0,70 [0,42-1,18]
Duroux 1991	0	6	2	12	1,2%	0,37 [0,02, 6,71]
Galilei 2004	3	76	5	80	5,3%	0,63 [0,16, 2,55]
Hull 1992	7	46	14	49	15,6%	0,53 [0,24-1,20]
Koopman 1996	3	34	3	36	4,4%	1,06 [0,23, 4,89]
Levine 1996	11	46	14	57	21,8%	0,97 [0,49,1,94]
Lindmaker 1994	2	7	2	9	3,6%	1,29 [0,24-6,99]
Lopaciuk 1992	0	7	0	2		No estimable
Prandoni 1992	1	15	6	18	2,6%	0,20 [0,03, 1,48]
Simmoneau 1993	2	7	1	2	3,1%	0,57 [0,09-3,51]
Simmoneau 1997	2	26	4	34	3,9%	0,65 [0,13, 3,30]
Total (95% CI)		389		412	100,0%	0,71 [0,52, 0,98]
Total de eventos	51		78			
Heterogeneidad: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 3,38$, $df = 9$ ($P = 0,92$); $I^2 = 0\%$						
Prueba del efecto general: $Z = 2,07$ ($P = 0,04$)						

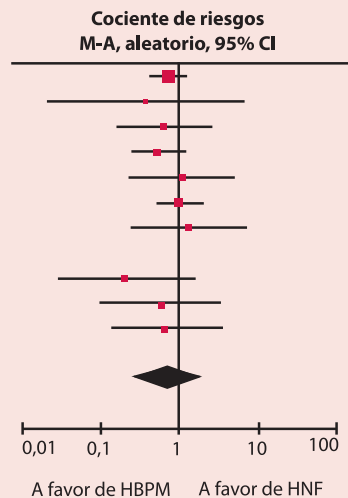


Figura 2. Mortalidad a los 3 meses tras el tratamiento inicial de la ETV.
(Adaptada del metaanálisis de la Colaboración Cochrane[®]).



- HNF seguida de antagonistas de la vitamina K (AVK).
- HBPM a corto plazo seguida de AVK.
- HBPM a corto plazo frente a HNF a corto plazo seguida de AVK.
- Fondaparinux a corto plazo frente a HBPM a corto plazo frente a HNF seguidas de AVK.

Alto (A)	La investigación adicional es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
Bajo (B)	Más investigación muy probablemente tenga un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto.
Bajo (C)	Más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto.
Muy bajo (D)	Cualquier estimación del efecto es sumamente incierta.

Tabla 1. Definición de los niveles de evidencia según el sistema GRADE.

Fuerte (grado 1)	El panel está convencido de que los efectos deseables de la adhesión a la recomendación son mayores que los efectos indeseables.
Débil (grado 2)	El panel concluye que los efectos deseables de la adhesión a la recomendación probablemente superan a los efectos indeseables, pero no es seguro. Recomiendan la mejor práctica clínica.

Tabla 2. Clasificación de las recomendaciones.

Tratamiento de la TVP establecida

El tratamiento inicial corresponde a los 10 primeros días de anticoagulación. Tras el diagnóstico de la TVP, el panel recomienda comenzar el tratamiento de inmediato (por lo menos 5-7 días de duración), ya sea con HNF intravenosa en función del peso, HBPM o, en determinados casos, fondaparinux en pacientes con cáncer y sin contraindicaciones para la anticoagulación (Tabla 3).

Heparina no fraccionada	80 UI/kg i.v. en bolo, posteriormente 18 UI/kg i.v. por hora, ajuste de dosis según el TTPA
Enoxaparina	1,5 mg/kg cada 24 horas o 1 mg/kg cada 12 horas s.c.
Dalteparina	200 UI/kg cada 24 horas o 100 UI/kg cada 12 horas s.c.
Nadroparina	171 UI/kg cada 24 horas o 85,5 UI/kg cada 12 horas s.c.
Tinzaparina	175 UI/kg cada 24 horas s.c.
Bemiparina	115 UI/kg cada 24 horas s.c.
Fondaparinux	<50 kg: 5 mg cada 24 horas s.c. 50-100 kg: 7,5 mg cada 24 horas s.c. >100 kg: 10 mg cada 24 horas s.c. *Contraindicado en insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina >20 ml/h

Tabla 3. Tratamiento inicial de la ETV. Fármacos y dosis.

Puesto que el tratamiento crónico con HBPM se asocia a mejores resultados en los pacientes con cáncer y ETV, debe plantearse su uso en la fase aguda del tratamiento, a menos que haya contraindicaciones. Sin embargo, en esta decisión deben considerarse cuestiones tales como la preferencia y el coste por paciente^{14,15}. El tratamiento con HBPM presenta ciertas ventajas respecto a la HNF: habitualmente no requiere monitorización (la HNF necesita un estricto control con determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA]), permite el tratamiento ambulatorio precoz y presenta una menor incidencia de trombocitopenia asociada a heparina y osteoporosis en los tratamientos más prolongados. Una vez que se ha iniciado el tratamiento anticoagulante y el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y los síntomas (dolor, inflamación) están controlados, se recomienda la deambulación precoz en lugar del reposo absoluto.

Tratamiento del TEP

Cuando se ha realizado el diagnóstico del TEP, el panel recomienda que los pacientes sean estratificados según su riesgo vital para determinar el mejor tratamiento y la forma inicial de seguimiento^{16,17}. Se recomienda el tratamiento anticoagulante para todos los pacientes con TEP aguda

que no tengan contraindicaciones para recibirlo. En los pacientes con alguna contraindicación para la anticoagulación debe considerarse el filtro de vena cava inferior (VCI), sobre todo si la TEP tiene su origen en los miembros inferiores.

Si la evaluación del estado del paciente con TEP lo considera de alto riesgo, se planteará el uso de tratamiento trombolítico, embolectomía pulmonar o ambos tras sopesar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de sangrado. Aunque los filtros de VCI en general se reservan para los pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, a veces también se colocan en pacientes con una función cardiopulmonar gravemente afectada¹⁶⁻¹⁸. En el *MAPPET-3*, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes hemodinámicamente estables con TEP submasiva aguda e hipertensión pulmonar, o evidencia de disfunción del ventrículo derecho, que recibieron heparina junto con trombólisis con alteplasa o heparina más placebo, la adición de la trombólisis se asoció con una disminución significativamente mayor de la incidencia de mortalidad intrahospitalaria y de deterioro clínico (criterio de valoración principal, 11% frente a 25%; $p = 0,006$); la diferencia se debió a una mayor incidencia de inestabilidad clínica en el grupo de placebo¹⁹. Un metaanálisis de nueve estudios aleatorizados y controlados con pacientes no seleccionados con TEP no demostró que el tratamiento trombolítico sea superior a la anticoagulación con heparina intravenosa en la reducción de la mortalidad o la repetición de la TEP, y se asoció con un riesgo significativamente mayor de sangrado²⁰. Otro metaanálisis de los mismos nueve ensayos clínicos indica que los pacientes con tratamiento trombolítico fueron menos propensos a presentar TEP recurrente en comparación con los que recibieron heparina. Sin embargo, la diferencia en las tasas de recurrencia de la TEP por sí sola no fue estadísticamente significativa, y el riesgo de hemorragia en general resultó ser significativamente más alto en los pacientes que recibieron trombolíticos²¹. En un metaanálisis actualizado que incluye 11 ensayos aleatorizados que compararon la heparina y el tratamiento trombolítico en pacientes con TEP aguda no se hallaron diferencias significativas en cuanto a disminución de TEP recurrente, muerte o sangrado mayor. Sin embargo, en una evaluación de un subconjunto que incluyó pacientes con importante inestabilidad hemodinámica se observó una disminución significativa de la TEP recurrente y de la muerte con el tratamiento trombolítico.

Informes de varios estudios que han evaluado la embolectomía pulmonar en pacientes con TEP aguda proporcionan evidencia para su uso en pacientes hemodinámicamente estables o inestables con riesgo de disfunción ventricular^{22,23}. Una consideración importante es que ninguno de estos estudios sobre el uso de trombolíticos o embolectomía quirúrgica para tratar a los pacientes con TEP aguda aborda específicamente el tratamiento de los pacientes con cáncer. Sin embargo, en una reciente serie retrospectiva de casos consecutivos, comparando la seguridad de la trombólisis percutánea dirigida por catéter en TVP sintomática aguda de miembros superiores o inferiores en pacientes con o sin cáncer, no se observó una diferencia significativa en el riesgo de sangrado.

El *American College of Chest Physicians* se ha pronunciado en contra del uso del tratamiento trombolítico o de la embolectomía pulmonar en la mayoría de los pacientes con TEP. La trombólisis

lisis se aconseja en pacientes seleccionados, como aquellos con TEP asociada con hipotensión o inestabilidad hemodinámica, y sin un alto riesgo de hemorragia¹⁶. El uso del catéter quirúrgico o la embolectomía puede considerarse en los pacientes con TEP masiva y contraindicaciones para el tratamiento trombolítico, o que permanecen estables después de la trombólisis.

Trombolíticos

Las mejoras en la tecnología y el mayor número de trombolíticos disponibles han hecho que aumente el uso de este tratamiento para la TVP. La trombólisis se asocia con mayores tasas de lisis del coágulo y una tendencia hacia un menor número de complicaciones posttrombóticas, en comparación con la anticoagulación sola. En los últimos años, el tratamiento trombolítico administrado por catéter directamente en el coágulo ha permitido una mayor focalización del fármaco y el empleo de dispositivos de trombectomía basados en catéteres para acelerar la eliminación del coágulo²³. El uso de trombolíticos en pacientes con cáncer y ETV sólo se ha evaluado en un estudio. Se trata de un estudio de cohortes multicéntrico retrospectivo que incluye pacientes de cinco estudios aleatorizados. En él, 57 pacientes con cáncer y TEP fueron tratados primero con activador tisular del plasminógeno, o urocinasa, y después con HNF intravenosa. La tasa de ETV recurrente en los 14 días siguientes a la administración del tratamiento fue del 6%, y la tasa de hemorragia mayor en las primeras 72 horas fue del 12%. Actualmente, dos grandes ensayos aleatorizados y controlados están poniendo a prueba la hipótesis de que la trombólisis dirigida por catéter farmacomecánico se asocia con mejores resultados posttrombóticos. El panel considera que la trombólisis a través de catéter y la trombectomía deberían considerarse una opción terapéutica en pacientes seleccionados con una gran TVP sintomática, en particular si no están respondiendo a la anticoagulación y hay riesgo de pérdida del miembro¹⁷. La utilización sistemática de estos dispositivos queda pendiente de los resultados de los ensayos en marcha.

Filtros en la vena cava inferior

La colocación de filtros en la VCI debe considerarse en los pacientes con TVP aguda proximal de miembros inferiores o con TEP que presenten contraindicaciones absolutas para la anticoagulación. Sin embargo, la colocación de un filtro en la VCI no impide la TVP y se ha asociado con un mayor riesgo de TVP recurrente^{17,24}. Tampoco está claro el posible beneficio de la colocación de un filtro en la VCI en ausencia de TVP en los miembros inferiores. Debe considerarse igualmente en

los pacientes con TEP con fracaso tras la anticoagulación para la ETV, en pacientes no cumplidores con el tratamiento anticoagulante y en aquellos con disfunción cardíaca o pulmonar, o con hipertensión pulmonar documentada lo suficientemente graves como para que cualquier nuevo TEP recurrente sea una amenaza para la vida.

Las evidencias sobre el uso de filtros de VCI en los pacientes con cáncer y ETV son escasas. Se han identificado 14 estudios de cohortes retrospectivos, incluyendo de 29 a 308 pacientes²⁵⁻²⁷. Entre estos estudios, 11 eran no comparativos y tres comparaban la eficacia de los filtros de VCI con la de la heparina seguida de AVK. La heterogeneidad de los resultados probablemente puede atribuirse a las diferencias en el tipo de ETV recurrente analizada y en el tratamiento concomitante con anticoagulantes (si se especifica). Sólo existe un ensayo clínico aleatorizado, el estudio *PREPIC*²⁶, que valora la adición de un filtro de VCI permanente al tratamiento anticoagulante estándar, pero menos del 20% de los sujetos incluidos eran pacientes oncológicos. Este estudio demuestra una reducción del riesgo de TEP en la rama de anticoagulación más filtro en comparación con la anticoagulación sola, aunque con un incremento del riesgo de TVP y sin impacto en la supervivencia.

Entre los filtros de VCI los hay recuperables y permanentes; sin embargo, el tiempo de recuperación de un filtro es limitado^{28,29}. Un estudio de cohortes retrospectivo con 702 pacientes portadores de un filtro de VCI demostró que la recuperación se intentó sólo en el 15,5% de los pacientes con un filtro recuperable, y en el 70% de esos intentos no fue posible extraerlo. En resumen, no hay diferencias significativas en la protección frente a la TEP ni en las tasas de complicaciones entre los dos tipos de filtros. Hasta que se disponga de más datos, la experiencia señala la importancia de colocar filtros sólo en aquellos pacientes en que los beneficios sean mayores que los riesgos, y que los filtros puedan recuperarse siempre que sea posible.

Situaciones especiales

Tratamiento de la ETV establecida en pacientes con un tumor cerebral

Cuatro estudios no aleatorizados, uno prospectivo y tres retrospectivos, han informado del uso de anticoagulantes para el tratamiento de la ETV establecida en pacientes con un tumor cerebral³⁰⁻³³. En general son pocos los pacientes incluidos en estos estudios (entre 11 y 51), y sus características eran heterogéneas. El tratamiento anticoagulante varió entre los estudios: HNF más AVK, sólo tinzaparina o filtro de VCI. Las tasas de recurrencia de la ETV y los eventos hemorrágicos variaron entre el 0% y el 12%, y entre el 0% y el 17,4%, respectivamente (hemorragia intracerebral, 0-7%)^{32,33}.

Otras situaciones

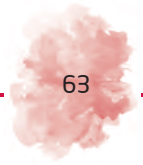
Para el tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer y trombocitopenia o insuficiencia renal, y en las mujeres embarazadas con cáncer, la búsqueda bibliográfica no encontró ningún estudio. Como base de discusión para llegar a un consenso, en la trombocitopenia y la insuficiencia renal se consideraron los factores que generalmente constituyen criterios de exclusión en los ensayos clínicos.

En los pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] >40 kg/m²), el fondaparinux y la HBPM deben emplearse con precaución ante la incertidumbre sobre la dosificación adecuada, y valorar la monitorización con factor anti-Xa. No existen ensayos clínicos específicos en esta población oncológica.

Conclusiones

Recomendaciones generales

- La HBPM se recomienda para el tratamiento inicial de la ETV establecida en los pacientes con cáncer [Grado 1B]. *Valores y preferencias: las HBPM son más fáciles de usar que las HNF.*
- El fondaparinux y la HNF también pueden utilizarse para el primer tratamiento de la ETV establecida en los pacientes con cáncer [Grado 2D]. *Valores y preferencias: el fondaparinux es más fácil de usar que la HNF.*
- La trombólisis en los pacientes con cáncer y ETV establecida sólo puede considerarse caso por caso, con una atención particular a las contraindicaciones, sobre todo al riesgo de hemorragia mayor [Mejor práctica clínica basada en la evidencia de muy baja calidad y el alto riesgo de sangrado del tratamiento trombolítico]. *Valores y preferencias: antes de usar trombolíticos se recomienda un dictamen de expertos.*
- En el tratamiento inicial de la ETV los filtros de VCI pueden considerarse en los pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación y en caso de recurrencia de TEP bajo anticoagulación óptima. Se recomienda una reevaluación periódica de las contraindicaciones para la anticoagulación, y ésta debe reanudarse cuando sea segura. Los filtros de VCI no se recomiendan para la profilaxis de la ETV primaria en los pacientes con cáncer [Mejor práctica clínica basada en la evidencia de muy baja calidad y un equilibrio desconocido entre los efectos deseados y no deseados].



Recomendaciones en situaciones especiales

- Un tumor cerebral en sí mismo no es una contraindicación para la anticoagulación ante una ETV establecida [Grado 2C]. *Valores y preferencias: basada en la evaluación clínica individual.*
- Para el tratamiento de la ETV establecida en los pacientes con cáncer con un tumor cerebral se recomienda HBPM [Mejor práctica clínica basada en la evidencia de muy baja calidad y el equilibrio entre los efectos deseados y no deseados para ser evaluado individualmente; riesgo alto de hemorragia]. *Valores y preferencias: esta opinión refleja los puntos de vista del grupo de expertos.*
- En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se sugiere el uso de HNF, o de HBPM ajustada según el factor anti-Xa para el tratamiento de la ETV establecida [Mejor práctica clínica, en ausencia de datos y un equilibrio desconocido entre los efectos deseados y no deseados].
- En los pacientes con cáncer y trombocitopenia y ETV establecida pueden utilizarse dosis completas de anticoagulante si el recuento de plaquetas es >50.000/ml y no hay evidencia de sangrado. Los pacientes con un recuento de plaquetas <50.000/ml, las decisiones sobre el tratamiento y la dosis deben valorarse caso por caso con la máxima cautela [Mejor práctica clínica, en ausencia de datos y un equilibrio entre los efectos deseados y no deseados en función del riesgo de sangrado en comparación con el riesgo de ETV].
- En las pacientes embarazadas con cáncer debería considerarse de elección el tratamiento estándar con HBPM para la ETV establecida [Mejor práctica clínica, a falta de datos y por la contraindicación de los AVK durante el embarazo].
- En los pacientes con obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²), la HBPM y el fondaparinux deben emplearse con precaución ante la incertidumbre en cuanto a la dosificación, y valorar la monitorización con factor anti-Xa [Mejor práctica clínica, en ausencia de datos y un equilibrio desconocido entre los efectos deseados y no deseados].

Bibliografía recomendada

- Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, *et al.* Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;15(6):CD006649.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemostas.* 2013;11:56-70.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, *et al.* American College of Chest Physicians. 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.

- Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6): vi85-92.
- Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, *et al*. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:592-6.
- NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. (Consultado el 29 de julio de 2013.) Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.

Bibliografía

1. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, *et al*. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78: 285–91.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160: 809-15.
3. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, *et al*. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484–8.
4. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L, *et al*. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:1653–61.
5. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166: 458–64.
6. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol* (2011);13:592-6.
7. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, *et al*. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.
8. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, *et al*. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD006649.
9. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, *et al*, Working group AIOM. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59:194–204.
10. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 6): vi85–92.
11. Farge D, Debordeau P, Beckers M. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56–70.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, *et al*; GRADE Working Group. Rating quality of evidence of and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049–51.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al*; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6.
14. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al*; American College of Chest Physicians. 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 Feb;141(2 Suppl):e419S-494S.
15. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, *et al*; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788-830.

16. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, *et al.* Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):75-81.
17. Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2010;151:415-24.
18. Fanikos J, Goldhaber SZ. Risk factors for the assessment of patients with pulmonary embolism. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:871-80.
19. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-50.
20. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162:2537-41.
21. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744-9.
22. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 20026;105:1416-9.
23. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#vte (último acceso 29 de julio 2013).
24. 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;112:416-22.
25. Calligaro KD, Bergen WS, Haut MJ, Savarese RP, DeLaurentis DA. Thromboembolic complications in patients with advanced cancer: anticoagulation versus Greenfield filter placement. *Ann Vasc Surg*. 1991;5:186-9.
26. Cohen J, Tenenbaum N, Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery*. 1991;109:12-5.
27. Schunn C, Schunn GB, Hobbs G, Vona-Davis LC, Waheed U, *et al.* Inferior vena cava filter placement in late-stage cancer. *Vasc Endovasc Surg*. 2006;40:287-94.
28. Getzen TM, Rectenwald JE. Inferior vena cava filters in the cancer patient: current use and indications. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Oct;4(9):881-8.
29. Millward SF, Grassi CJ, Kinney TB, Kundu S, Becker GJ, Cardella JF, *et al.* Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Reporting standards for inferior vena caval filter placement and patient follow-up: supplement for temporary and retrievable/optional filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:441-3.
30. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, Fine HA, Black PM, Wen PY. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology*. 1993;43:1111-4.
31. Schiff D, De Angelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer*. 1994;73:493-8.
32. Schmidt F, Faul C, Dichgans J, Weller M. Low molecular weight heparin for deep vein thrombosis in glioma patients. *J Neurol*. 2002; 249:1409-12.
33. Altschuler E, Moosa H, Selker RG, Vertosick FT Jr. The risk and efficacy of anticoagulant therapy in the treatment of thromboembolic complications in patients with primary malignant brain tumors. *Neurosurgery*. 1990;27:74-6.

Capítulo 4.

Tratamiento a largo plazo de la ETV en el paciente con cáncer. Tratamiento de la recurrencia de la ETV. Tratamiento de la ETV incidental: TEP, TVP y trombosis visceral. Tratamiento anticoagulante y supervivencia

Gema Marín Zafra, Andrés J. Muñoz Martín

Introducción

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes con cáncer. La evolución de la ETV en el paciente oncológico es más agresiva que en los pacientes sin cáncer, y se triplica el riesgo de recurrencia a 12 meses durante el tratamiento anticoagulante. Además, se ha demostrado un incremento de las complicaciones asociadas a la anticoagulación duplicándose el riesgo de sangrado¹. En los últimos años es frecuente en la práctica habitual del oncólogo médico que se planteen cuestiones clínicas con escaso soporte científico e importantes implicaciones terapéuticas, derivadas de la mejora en las técnicas diagnósticas, durante el seguimiento y el tratamiento de los pacientes. Una de ellas, en el contexto de la ETV, es el tratamiento de los eventos incidentales diagnosticados en pruebas de imagen solicitadas por otras indicaciones.

Tratamiento a largo plazo de la ETV en el paciente con cáncer

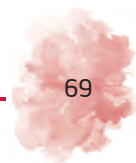
Se considera tratamiento a largo plazo a partir de 5 a 10 días desde el diagnóstico del evento. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados²⁻⁵ han comparado la tasa de recurrencia, sangrado y muerte con antagonistas de la vitamina K (AVK), abordaje clásico, frente a heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como tratamiento a largo plazo de la ETV en pacientes con cáncer.

El estudio *CLOT*² evaluó el tratamiento anticoagulante a largo plazo con dalteparina frente a warfarina en 672 pacientes con ETV y cáncer (Tabla 1). Los pacientes recibieron dalteparina a dosis de 200 UI/kg al día durante el primer mes seguido de 150 UI/kg/día los 5 meses siguientes. El 17% de los pacientes tratados con warfarina presentaron recurrencia, en comparación con el 9% de la rama experimental (*hazard ratio* [HR]: 0,48; intervalo de confianza del 95% (IC95%): 0,30-0,77; $p=0,002$) (Figura 1). Esto se traduce en una reducción del riesgo absoluto del 8%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sangrados totales (14% con dalteparina y 19% con warfarina; $p=0,09$), sangrados mayores (6% frente a 4%; $p=0,27$) y muerte en ambos grupos (mortalidad a 6 meses: 39% frente a 41%; $p=0,53$). Sin embargo, en un análisis de subgrupos se demostró una reducción de la mortalidad a 12 meses con dalteparina en comparación con AVK en los pacientes sin metástasis (20% frente a 25%; $p=0,04$), mientras que no había diferencias en los pacientes con metástasis.

Ensayo clínico, año	Fármaco	Nº pacientes	Recurrencia ETV (AVK frente a HBPM)
<i>CLOT</i> , 2003 ²	Dalteparina	672	17% frente a 9%
<i>ONCENOX</i> , 2006 ⁴	Enoxaparina	122	10% AVK frente a 6,9% EOD frente a 6,3% EBD
<i>CANTHANOX</i> , 2002 ⁵	Enoxaparina	146	21,1% frente a 10,5% ^a
<i>LITE</i> , 2006 ³	Tinzaparina	200	10% frente a 6%, $p = NS^b$

EOD: enoxaparina 1 mg/kg cada 24 horas; EBD: enoxaparina 1,5 mg/kg cada 24 horas; ^aObjetivo primario: combinación de recurrencia de ETV y sangrados mayores; ^bEn el estudio LITE no se observaron diferencias significativas en la recurrencia a 3 meses (objetivo primario del estudio), pero sí a 12 meses.

Tabla 1. Estudios aleatorizados sobre tratamiento a largo plazo de la ETV en pacientes con cáncer.



En el ensayo *LITE*³ se aleatorizaron 200 pacientes con cáncer para recibir HBPM a dosis terapéuticas (tinzaparina, 175 UI/kg/día) como tratamiento a largo plazo durante 3 meses o warfarina. La dosis se mantuvo durante toda la duración del tratamiento. El objetivo primario del estudio era la recurrencia a 3 meses, y como objetivos secundarios la recurrencia a 12 meses, los sangrados mayores y menores, y la mortalidad. La recurrencia a 3 meses fue del 6% en el grupo de tinzaparina y del 10% en el de warfarina, sin diferencias estadísticamente significativas, no alcanzándose el objetivo primario del estudio. Sí hubo diferencias significativas en la recurrencia a 12 meses, que fue del 7% con tinzaparina y del 16% con el tratamiento estándar ($p=0,044$), con una reducción absoluta del 9%. En cuanto al objetivo primario de seguridad, la incidencia de sangrados a 12 semanas, no se observaron diferencias (27% con tinzaparina frente a 24% con warfarina). Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a sangrados mayores (7% en ambos grupos) y mortalidad a 3 y 12 meses (20%-47% con tinzaparina frente a 19%-47% con warfarina).

Los otros dos estudios compararon enoxaparina frente a warfarina. El estudio *ONCENOX*⁴, publicado en 2006, aleatorizó a 122 pacientes, tras un período inicial de 5 días con enoxaparina (1 mg/kg/12 h), en tres grupos: a) tratamiento habitual con warfarina, b) enoxaparina en dosis de 1 mg/kg/día, y c) enoxaparina en dosis de 1,5 mg/kg/día, hasta completar 6 meses de tratamiento. Se observó una reducción del 32% del riesgo de recurrencias de eventos a favor de enoxaparina, sin diferencias en la mortalidad ni en los sangrados. El estudio *CANTHANOX*⁵, con un diseño similar, también aleatorizó a 146 pacientes con cáncer para recibir warfarina o enoxaparina a dosis de 1,5 mg/kg/día durante 3 meses (tras una fase aguda con enoxaparina a esta misma dosis). El objetivo primario

Reducción del riesgo	HR	Sangrado mayor	Mortalidad
52%	0,48 (0,30-0,77) p = 0,002	4% frente a 6% p = 0,27	41% frente a 39% p = 0,53
32%	0,68 (0,16-2,85) p = NS	2,9% AVK frente a 6,5% EOD frente a 11,1% EBD p = NS	32,4% AVK frente a 22,6% EOD frente a 41,7% EBD p = NS
30%	0,70 (0,12-4,08) p = 0,09	16% frente a 7% p = 0,09	22,7% frente a 11,3% p = 0,07
40%	0,60 [0,23, 1,59] p = NS	7% frente a 7% p = NS	47% frente a 47% p = NS

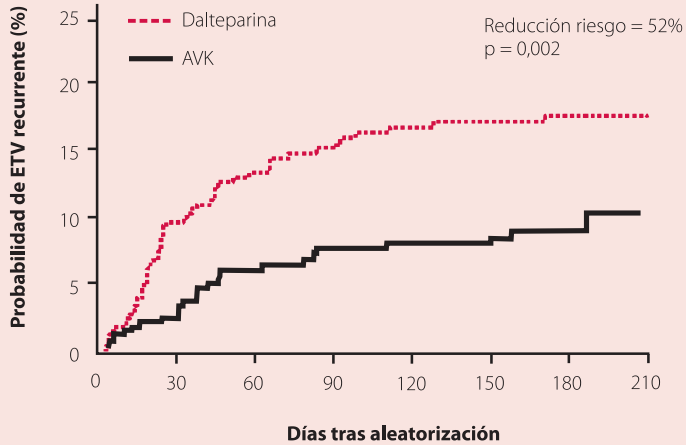


Figura 1. Recurrencia de la ETV en el estudio *CLOT*.
(Adaptada de ref. 2.)

del estudio fue la combinación de recurrencia de eventos tromboembólicos y sangrados mayores. Se observó una reducción del 30% de alcanzar el objetivo primario a favor de enoxaparina (HR: 0,70; IC95%: 0,12-4,08; $p=0,09$). Hubo una tendencia a una mayor incidencia de sangrados mayores (16% frente a 7%; $p=0,09$) y de mortalidad (22,7% frente a 11,3%; $p=0,07$) en la rama de tratamiento con warfarina. Cuando se analizó el tiempo hasta el evento del objetivo primario, enoxaparina fue significativamente más eficaz que warfarina ($p=0,04$) (Figura 2). El tratamiento a largo plazo con enoxaparina resultó por lo tanto eficaz y una alternativa segura a la warfarina.

Al menos dos metaanálisis han comparado el tratamiento a largo plazo de la ETV con AVK frente a HBPM. El último, publicado en 2011 por la Colaboración Cochrane⁶, incluye nueve estudios aleatorizados (entre ellos los cuatro estudios antes comentados) y 1.908 pacientes. Este estudio demuestra una reducción significativa de la recurrencia de ETV con HR 0,47, IC95% 0,32-0,71 sin encontrarse diferencias significativas entre los AVK y la HBPM en la incidencia de sangrados totales y de sangrados mayores (Figuras 3 y 4). El segundo metaanálisis, publicado por Louzada *et al.* en 2009⁷, incluye cinco estudios aleatorizados y de nuevo describe una reducción del riesgo de recurrencia de ETV con HBPM, del 47% (riesgo relativo [RR]: 0,53; IC95%: 0,36-0,76; $p=0,0007$), en comparación con los AVK (Figura 5). La incidencia de sangrados mayores fue similar en ambos grupos de tratamiento, al igual que la mortalidad (Figura 6). A pesar de la reducción en la recurrencia de ETV

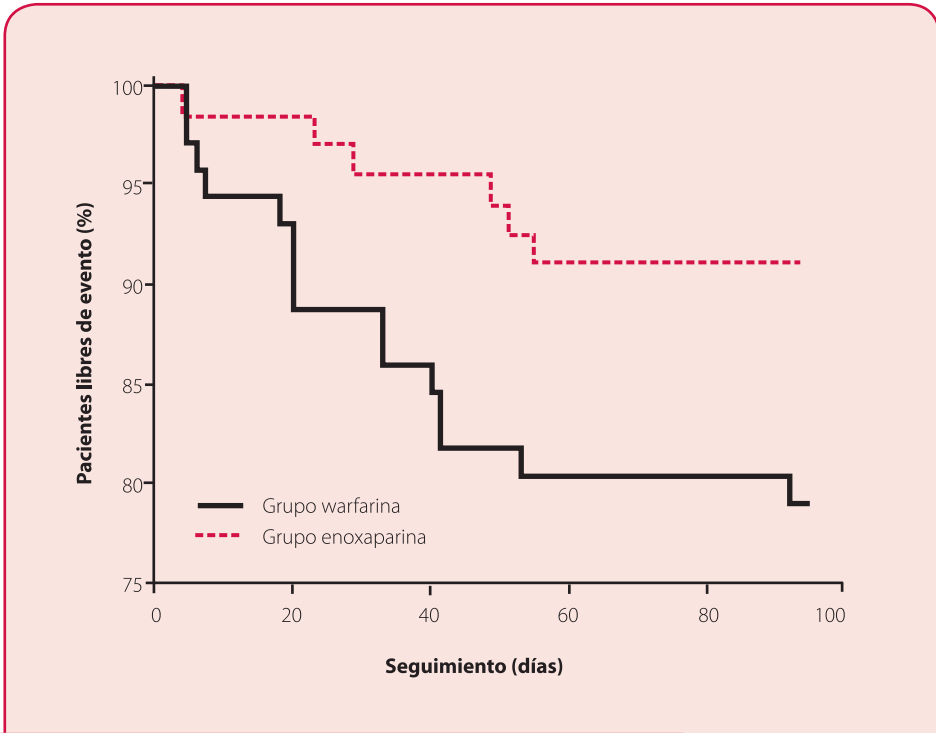


Figura 2. ETV recurrente o hemorragia mayor durante el periodo de tratamiento de 3 meses en 138 pacientes con cáncer y ETV tratados con warfarina y enoxaparina ($p=0,04$ test de log-rank). (Adaptada de ref. 5).

observada en todos los ensayos aleatorizados y metaanálisis, paradójicamente no se observa una reducción significativa en la mortalidad, como sería esperable.

La evidencia sugiere que el tratamiento con HBPM es superior a la warfarina en la anticoagulación a largo plazo en los pacientes con cáncer, en términos de prevención de las recurrencias. Esto puede explicarse en parte por la vía de administración de la HBPM (subcutánea) frente a la vía oral, en pacientes con toxicidades secundarias a tratamientos recibidos (quimioterapia) y enfermedad de base, en periodos de náuseas, vómitos e intolerancia oral, muy habituales durante los tratamientos oncológicos. Por otra parte, la dificultad del control del intervalo terapéutico y las numerosas interacciones medicamentosas asociadas a la warfarina pueden justificar estos resultados. La HBPM raramente requiere ajuste de dosis, lo que facilita el cumplimiento terapéutico en comparación con la warfarina. En el momento actual, todas las guías terapéuticas, incluidas las del *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁸, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)⁹, la *European Society of*

Estudio o subgrupo	HBPM		AVK		Peso	Cociente de riesgos M-A, aleatorio, 95% IC
	Eventos	Total	Eventos	Total		
Deitcher 2006	39	67	17	34	31,7%	1,16 [0,79-1,72]
Hull 2006	20	100	17	100	24,9%	1,18 [0,66, 2,11]
Lee 2003	28	338	51	335	30,1%	0,54 [0,35, 0,84]
Meyer 2002	5	71	9	75	13,4%	0,59 [0,21-1,67]
Total (95% CI)		576		544	100,0%	0,85 [0,53, 1,35]
Total eventos	92		94			
Heterogeneidad: $Tau^2 = 0,14$; $Chi^2 = 8,57$, $df = 3$ ($P = 0,04$); $I^2 = 65\%$						
Prueba del efecto general: $Z = 0,70$ ($P = 0,48$)						

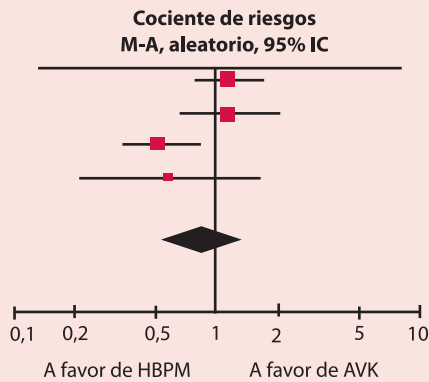


Figura 3. Sangrados totales en el tratamiento a largo plazo de la ETV.
(Adaptada de ref. 6.)

Medical Oncology (ESMO)¹⁰, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)¹¹, la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)¹² y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)¹³ recomiendan HBPM como tratamiento de elección a largo plazo de la ETV en los pacientes oncológicos. No existen estudios que hayan comparado las diferentes HBPM en el tratamiento de la ETV en estos pacientes.

Dosis en el tratamiento a largo plazo

No está claro si la dosis de HBPM en el tratamiento a largo plazo debería ser la terapéutica utilizada en los eventos agudos. En este sentido, el estudio *CLOT²* trató a los pacientes de la rama

Estudio o subgrupo	HBPM		AVK		Peso	Cociente de riesgos
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-A, aleatorio, 95% IC
Deitcher 2006	6	67	1	34	9,4%	3,04 [0,38-24,28]
Hull 2006	7	100	7	100	26,4%	1,00 [0,36, 2,75]
Lee 2003	19	338	12	335	37,2%	1,57 [0,77, 3,18]
Meyer 2002	5	71	12	75	27,0%	0,44 [0,16-1,19]
Total (95% CI)		576		544	100,0%	1,05 [0,53, 2,10]
Total de eventos	37		32			
Heterogeneidad: $Tau^2 = 0,21$; $Chi^2 = 5,20$, $df = 3$ ($P = 0,16$); $I^2 = 42\%$						
Prueba del efecto general: $Z = 0,14$ ($P = 0,89$)						

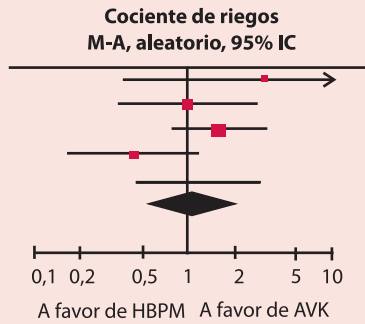


Figura 4. Sangrados mayores en el tratamiento a largo plazo de la ETV. (Adaptada de ref. 6).

experimental con dosis terapéuticas durante el primer mes, y a continuación con un 75% de la dosis terapéutica los 5 meses siguientes. Este diseño fue seleccionado por el incremento del riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante en los pacientes oncológicos en comparación con los pacientes sin cáncer. Sin embargo, los otros tres ensayos aleatorizados³⁻⁵ emplearon dosis completas durante toda la duración del estudio. La suma de los pacientes de estos tres estudios es inferior al número de los incluidos en el estudio CLOT. Las dos estrategias de dosis utilizadas no incrementaron el riesgo de sangrados totales ni de sangrados mayores. En la actualidad no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados diseñados para comparar distintas posologías y duraciones del tratamiento en estos pacientes, y es probable que nunca se disponga de datos al respecto. Por

Estudio o subgrupo	HBPM n/N	AVK n/N	Peso %	Cociente de riesgos M-A, aleatorio, 95% IC
López-Beret	1/17	4/18	3,14	0,26 [0,03, 2,141]
Meyer	2/71	3/75	4,43	0,70 [0,12, 4,09]
Lee	27/338	53/338	71,36	0,51 [0,33, 0,79]
Deitcher	4/67	3/34	6,62	0,68 [0,16, 2,85]
Hull	6/100	10/100	14,46	0,60 [0,23, 1,59]
Total (95% CI)	593	565	100,0%	0,53 [0,36, 0,76]

Total de eventos: 40 (HBPM), 73 (AVK)

Prueba de heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0,73$, $\text{df} = 4$ ($P = 0,95$); $I^2 = 0\%$

Prueba del efecto general: $Z = 3,38$ ($I^2 = 0,0007$)

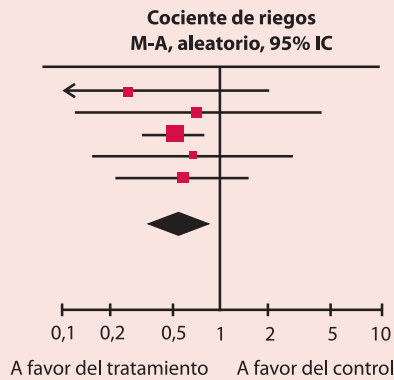


Figura 5. Recurrencia de la ETV en el tratamiento a largo plazo de la ETV.
(Adaptada de ref. 7.)

el momento ambas pautas de dosificación pueden considerarse adecuadas en un contexto asistencial, valorando de forma específica el riesgo de sangrado (Tabla 2).

Otro aspecto relevante en relación con la dosis de los anticoagulantes es el tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inducida por la quimioterapia. Es escasa la evidencia en este sentido. En el estudio *CLOT²*, un recuento de plaquetas <50.000 era motivo de suspensión del tratamiento anticoagulante. Si las cifras se encontraban entre 50.000 y 99.000 se recomendaba una reducción de un nivel de dosis en función del peso. Algunos estudios no aleatorizados han recomendado otros ajustes de dosis, manteniendo las dosis completas hasta 50.000 plaquetas, reduciéndolas al

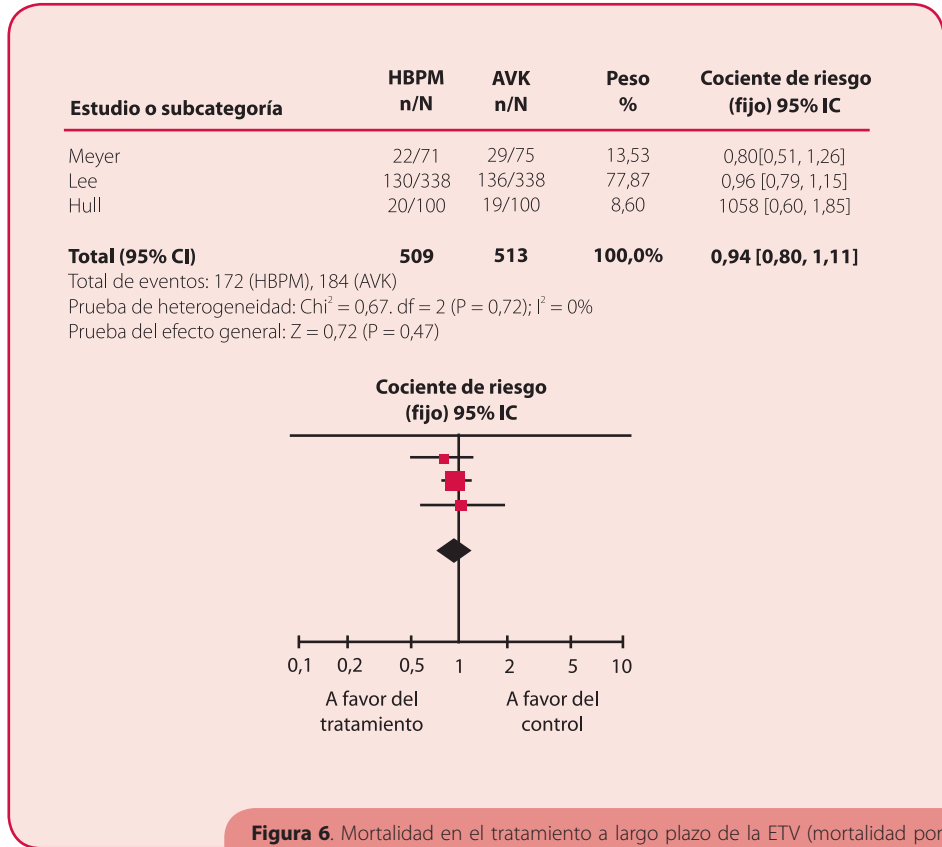


Figura 6. Mortalidad en el tratamiento a largo plazo de la ETV (mortalidad por todas las causas-modelo de efectos aleatorio) (Adaptada de ref. 7).

50% o utilizando dosis profilácticas con recuentos entre 20.000 y 50.000, y suspendiendo el tratamiento con cifras por debajo de 20.000¹⁴.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento anticoagulante no está bien establecida en los pacientes con cáncer. En dos de los cuatro estudios aleatorizados^{2,4} ya comentados la duración del tratamiento fue de 6 meses, y en los otros dos fue de 3 meses^{3,5}. No existen datos acerca de la duración del tratamiento más allá de 6 meses, ni hay evidencia suficiente para estratificar el riesgo de recurrencia de un paciente individual con ETV y cáncer, pero sí se ha establecido que a mayor duración de la anticoagulación mayor riesgo de sangrado (Tabla 3)¹⁵.

Enoxaparina	1,5 mg/kg cada 24 horas o 1 mg/kg cada 12 horas s.c.
Dalteparina	200 UI/kg cada 24 horas s.c. x 1 mes, seguido de 150 UI/kg cada 24 horas x 5 meses
Nadroparina	85,5 UI/kg cada 12 horas o 171 UI/kg cada 24 horas s.c.
Tinzaparina	175 UI/kg cada 24 horas s.c.
Bemiparina	115 UI/kg cada 24 horas s.c.
Fondaparinux	<50 kg: 5 mg cada 24 horas s.c. 50-100 kg: 7,5 mg cada 24 horas s.c. >100 kg: 10 mg cada 24 horas s.c. *Contraindicado en insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina >20 ml/h
Acenocumarol y warfarina	Ajustar dosis para alcanzar un INR de 2 -3

Tabla 2. Tratamiento a largo plazo de la ETV. Fármacos y dosis.

Como consenso de expertos recogido en las distintas guías se recomienda continuar la anticoagulación mientras se mantengan los factores de riesgo o el alto riesgo de recurrencia, como es el caso del cáncer activo y del tratamiento con quimioterapia. La relación entre riesgo y beneficio de esta práctica es desconocida, por lo que se recomienda una reevaluación frecuente de la indicación de continuar con el tratamiento anticoagulante.

Monitorización del tratamiento

Schulman 1997 ¹⁵	Seis meses de terapia	Tratamiento indefinido
TVP recurrente	20,7%	2,6%
Hemorragia mayor	2,7%	8,6%

Tabla 3. Duración del tratamiento anticoagulante y riesgo de sangrado y recurrencia.

El tratamiento con HBPM puede controlarse mediante la determinación de anti-Xa. Actualmente no se dispone de datos específicos en cáncer sobre la monitorización con anti-Xa de la anticoagulación con HBPM. Como consenso de expertos y recogido en las guías clínicas se recomienda la utilización del anti-Xa en los pacientes de alto riesgo de sangrado o con complicaciones por la terapia anticoagulante. Entre estas circunstancias se encuentran clásicamente la trombocitopenia, la insuficiencia renal (eliminación renal de la HBPM), la obesidad mórbida, los tumores con alto riesgo de sangrado, los tumores cerebrales y la edad avanzada (incremento del riesgo de sangrado).

Heparinas de bajo peso molecular

Características de las HBPM

Las HBPM son mezclas de polisacáridos sulfatados, de diferentes pesos moleculares, que se obtienen de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo. Su acción anticoagulante se basa en la activación de la antitrombina III, una enzima que inhibe los factores de la coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa. Se obtienen a partir de la fragmentación de la heparina no fraccionada (HNF) por métodos de despolimerización enzimática o química, que dan lugar a mezclas de polisacáridos de menor longitud y más bajo peso molecular. Se ha determinado claramente que las HBPM ofrecen claras ventajas sobre la HNF en el tratamiento de la ETV. Las HBPM permiten una dosificación ajustada al peso, se administran por vía subcutánea y tienen una mayor biodisponibilidad, por lo que la relación entre dosis y respuesta es más predecible^{16,17} y causan menos osteopenia que la HNF¹⁸. En este sentido, las HBPM tienen una semivida prolongada, por lo que pueden administrarse una vez al día por vía subcutánea¹⁹. El tratamiento con HBPM es muy seguro y puede utilizarse de forma ambulatoria^{20,21}, además de ser efectivo^{22,23}. Las HBPM actualmente comercializadas en España son cinco:

- Enoxaparina (Clexane®, Sanofi).
- Nadroparina (Fraxiparina®, GlaxoSmithkline).
- Dalteparina (Fragmin®, Pfizer).
- Bemiparina (Hibor®, Rovi).
- Tinzaparina (Innohep®, Leo Pharma).

En España está comercializada una sustancia anticoagulante sintética, con un mecanismo de acción diferente al de las HBPM mediante la inhibición del factor Xa, el fondaparinux (Arixtra®, Glaxo Smithkline).

Pautas de dosificación de las HBPM

La terapia puede ser pauta una vez día o dos veces día, ambas pautas son eficaces para todas las HBPM (ver Tabla 2). Las dosis se deben modificar según la función renal.

Diferencias entre las HBPM

Entre las HBPM que existen en el mercado se aprecian algunas diferencias respecto a su biodisponibilidad, vida media, relación anti-II/anti-Xa y peso molecular. A pesar de las diferencias farmacocinéticas y farmacológicas entre las distintas HBPM, hasta el momento no hay evidencia procedente de ensayos clínicos que demuestre la superioridad de alguna de ellas frente a las demás.

Tratamiento de la recurrencia de la ETV

Hay evidencia de que los pacientes con cáncer tienen un riesgo de recurrencia de la ETV tres a cuatro veces mayor que los pacientes con ETV sin enfermedad oncológica de base¹². En una cohorte prospectiva de 842 pacientes con cáncer y ETV tratada con warfarina¹ se observó que tenían una incidencia acumulada a 12 meses de recurrencia de ETV del 20,7% (IC95%: 15,6-25,8), frente al 6,8% (IC95%: 3,9-9,7) en los pacientes sin cáncer. En otro estudio²⁴ retrospectivo con 1303 pacientes se demostró un incremento significativo de la incidencia global de recurrencia de ETV en los pacientes oncológicos en comparación con los pacientes sin cáncer: 27,1 y 9,0, respectivamente, por 100 pacientes-año. En los ensayos clínicos más recientes en pacientes con cáncer tratados con HBPM como tratamiento a largo plazo, las cifras de recurrencia son próximas al 10%²⁻⁵.

La evidencia existente en relación con los factores de riesgo de recurrencia es limitada. Una revisión sistemática²⁵ ha encontrado que los pacientes con enfermedad metastásica tienen un mayor riesgo de recurrencia que los pacientes con enfermedad localizada (riesgo relativo [RR]: 1,36; IC95%: 1,06-1,74), y el riesgo de recurrencia también parece superior en caso de cáncer de pulmón, tumores gastrointestinales, pacientes jóvenes, tiempo de diagnóstico de cáncer y ETV menor de 3 meses, y adenocarcinoma^{26,27}.

Pocos datos hay publicados respecto a los pacientes que presentan recurrencias de eventos tromboembólicos durante el tratamiento anticoagulante, y la mayoría proceden de estudios re-

trospectivos con un número limitado de pacientes. Ninguna de las recomendaciones recogidas se basa en ensayos clínicos aleatorizados, ni están estandarizadas. Ante la aparición de una recurrencia hay que:

- Descartar la progresión o una recidiva de la enfermedad tumoral.
- Valorar el cumplimiento terapéutico del paciente.
- Valorar el rango de anticoagulación (anti-Xa o *International Normalized Ratio* [INR]).
- Descartar complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante: trombocitopenia asociada a heparina.
- Descartar una compresión mecánica vascular originada por las lesiones tumorales.

Clásicamente se establecen tres estrategias en el tratamiento de la recurrencia de la ETV:

1. Aumentar la dosis del fármaco empleado.
2. Iniciar un fármaco anticoagulante alternativo.
3. Colocar un filtro de vena cava inferior (VCI).

En los pacientes que presentan una recurrencia de ETV durante el tratamiento con HBPM a dosis reducidas (reducción del 25% tras el primer mes de tratamiento), éstas pueden aumentarse hasta alcanzar dosis plenas (Figura 7). Si el paciente se encuentra con dosis plenas de HBPM y no hay riesgo de sangrado significativo, puede escalarse la dosis de HBPM²⁸ un 20% a 25% con monitorización de anti-Xa, o cambiar a un AVK. En los pacientes que sufren una recurrencia durante el tratamiento con AVK inicialmente debe valorarse el INR²⁹, y si se encuentra en un rango infraterapéutico (INR<2) pueden tratarse con HBPM hasta alcanzar el rango terapéutico (INR 2-3) y continuar luego con AVK. Alternativamente puede plantearse un cambio a HBPM²⁵. Si la recurrencia ocurre con un valor de INR en el rango terapéutico, pueden considerarse válidas dos estrategias: cambio a HBPM o aumento de la dosis de AVK con INR en rango óptimo de 2,5-3,5.^{2,3,5}

No hay evidencia que sustente el uso de un filtro de VCI en los pacientes con cáncer. Únicamente se dispone de un ensayo abierto, aleatorizado, sobre esta indicación en una población global de pacientes. Este estudio (*PREPIC 2005*³⁰) evaluó la eficacia de la colocación de un filtro de VCI permanente en adición al tratamiento anticoagulante para prevenir la recurrencia en pacientes con ETV aguda. A los 8 años de seguimiento halló una reducción significativa de la tromboembolia pulmonar (TEP) (HR: 0,37; IC95%: 0,17-0,79) en los pacientes con filtro de VCI permanente. Sin embargo, no hubo reducción en la mortalidad global y se objetivó un incremento de la trombosis venosa profunda (TVP) en los pacientes con filtro de VCI permanente. Un estudio de cohortes retrospectivo también reportó unas cifras de TVP del 32% en los pacientes con cáncer y filtro de VCI³¹. Esta alta incidencia de trombosis asociada al filtro es esperable al no tratar la causa subyacente (estado de

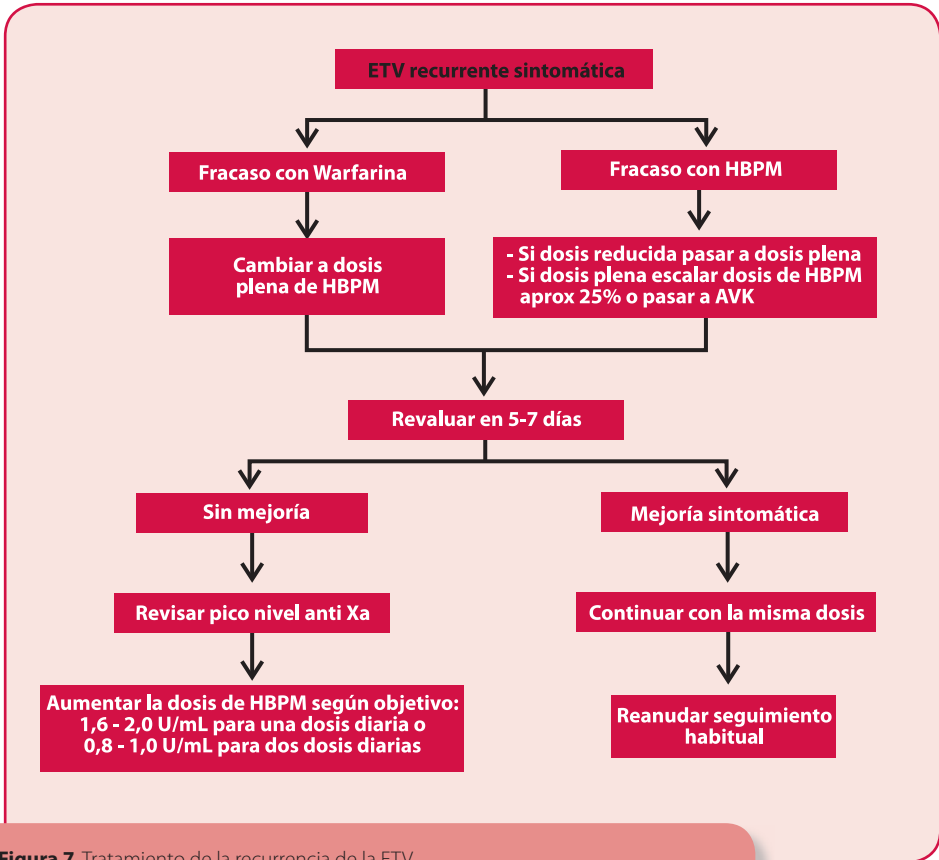


Figura 7. Tratamiento de la recurrencia de la ETV.

hipercoagulabilidad). Los filtros de VCI deben ser considerados cuando el tratamiento anticoagulante está contraindicado o se demuestra TEP recurrente a pesar de un tratamiento anticoagulante correcto. Se recomienda asociar tratamiento anticoagulante al filtro de VCI, y en el caso de que estuviera contraindicado debe reiniciarse tan pronto como desaparezca la causa que lo contraindique.

Recientemente se ha publicado una puntuación clínica que valora el riesgo de recurrencia de forma específica en pacientes con cáncer (Ottawa)³². El estudio, que se desarrolló en 543 pacientes con cáncer, incluye cuatro predictores independientes: edad, sexo, tipo de tumor primario y estadio. Con estas cuatro variables se elaboró una escala con una puntuación mínima de -3 y máxima de 3 (Tabla 4), estableciendo dos grupos de riesgo de recurrencia: ≤ 0 bajo riesgo (4,5% de riesgo

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

Tabla 4. Puntuación de Ottawa: riesgo de recurrencia de ETV asociada a cáncer.

de recurrencia) y >1 alto riesgo (19% de riesgo de recurrencia). Posteriormente esta escala se validó de manera retrospectiva en una población de 819 pacientes oncológicos procedentes de dos estudios aleatorizados que comparaban HBPM con AVK³². Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar la imposibilidad de valorar la leucocitosis, la leucocitopenia, la trombocitosis o el dímero-D como predictores de riesgo independientes. La puntuación se comportó igual con independencia del tratamiento empleado (AVK o HBPM). Si con esta escala somos capaces de identificar correctamente el riesgo de recaída de los pacientes con cáncer, se podrá diseñar una estrategia individualizada de anticoagulación en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento. En 2013, el grupo holandés³³ validó la escala de Ottawa en una población independiente de 419 pacientes procedente de un estudio de cohortes observacional multicéntrico, demostrando resultados similares. En cambio, también durante 2013, un segundo estudio coreano de validación independiente³⁴ que incluyó más de 500 pacientes con cáncer activo no consiguió demostrar la validez de las puntuaciones de Ottawa.

Síndrome posttrombótico

El síndrome posttrombótico ocurre en el 20% al 50% de los pacientes tras una TVP sintomática en los 2 años siguientes³⁵. En ocasiones puede ser indistinguible de un nuevo episodio de TVP. Las características clínicas más destacadas de este síndrome son dolor, inflamación, edemas y altera-

ciones tróficas de la piel. El único método que ha demostrado ser eficaz en la prevención de esta complicación es el uso de medias de compresión, con una reducción aproximada del 50% del síndrome postrombótico grave³⁶. Una revisión sistemática no específica de pacientes con cáncer³⁷ demostró que el tratamiento a largo plazo con HBPM reduce o previene de forma significativa el desarrollo de signos y síntomas asociados con el síndrome postrombótico en comparación con la anticoagulación oral después de una TVP.

ETV incidental: TEP y TVP

Epidemiología de la ETV incidental

Se entiende por enfermedad tromboembólica incidental el hallazgo casual de ETV al realizar una prueba complementaria (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM], etc.) por otra indicación durante el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad tumoral. La nomenclatura es variable y no está consensuada. Así, este hecho se describe en la literatura como ETV incidental, ETV no sospechada o ETV asintomática; esta última definición es cuestionable ya que no todos los eventos tromboembólicos incidentales son necesariamente asintomáticos³⁸. De hecho, en una serie de casos retrospectiva de 59 pacientes con cáncer y diagnóstico de TEP incidental se observó que el 75% de ellos había presentado clínica de astenia y disnea no atribuida al evento embólico³⁹.

En los últimos años se ha observado un significativo incremento del diagnóstico de eventos trombóticos incidentales en relación con la mejora de las pruebas de imagen empleadas, principalmente la TC, en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con cáncer. La prevalencia estimada de TEP incidental en los pacientes oncológicos ha sido evaluada en pequeños estudios no aleatorizados, y de forma global se sitúa entre el 1,9% y el 4,4%⁴⁰⁻⁴⁵. Un metaanálisis de 12 estudios, con un total de 10.000 pacientes incluidos (con cáncer y sin cáncer), objetivó que la prevalencia de TEP incidental era del 2,6% (IC95%: 1,9-3,4). La hospitalización, en el momento de la realización de la TC, y la presencia de cáncer, se asociaron a un incremento en la prevalencia (*odds ratio*: 4,27 y 1,80, respectivamente)⁴⁶.

La frecuencia relativa de la TEP incidental en comparación con la TEP sintomática en los pacientes con cáncer se ha evaluado en varios estudios de cohortes retrospectivos:

- En un estudio de la Universidad de Rochester se analizó la incidencia de ETV en 220 pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento con quimioterapia. El 35% de las TEP y el 50% de las TVP fueron diagnosticadas incidentalmente⁴⁷.

- En un estudio del grupo holandés se identificaron 195 pacientes con TEP establecida, de los cuales 51 fueron clasificados como incidentales y 144 como sintomáticos⁴⁸.
- Otro estudio evaluó de manera prospectiva una cohorte de 340 pacientes con ETV y cáncer, de los cuales en 113 la ETV fue incidental y 227 fueron sintomáticos. De los 113 con ETV incidental, un 17% (19 pacientes) tenían clínica inespecífica (astenia) en la evaluación clínica⁴⁹. Este hecho pone de manifiesto que la ETV incidental no siempre es asintomática. Desafortunadamente, en la literatura científica las publicaciones no han reportado información sobre la existencia de síntomas y en el análisis de los resultados incluyen tanto enfermos sintomáticos como asintomáticos.
- En un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de pulmón y TEP⁵⁰, en una cohorte de 77 pacientes, se objetivó que 32 presentaron TEP incidental y 45 TEP sintomática.
- En un estudio del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*⁵¹ con 932 pacientes tratados con cisplatino, el 44% de todos los eventos tromboembólicos fueron incidentales.
- Por último, en un análisis de pacientes con cáncer de páncreas, los eventos tromboembólicos incidentales constituyeron el 33,3% de las TEP y el 100% de los episodios tromboembólicos viscerales⁵².

Recurrencia de la ETV incidental

Las características clínicas y la recurrencia de los eventos incidentales son similares a las descritas para los eventos sintomáticos^{42,53}. Tras el diagnóstico de ETV y durante el tratamiento anti-coagulante se producen aproximadamente un 10% de recurrencias en los 3 a 6 meses siguientes al inicio del tratamiento². A diferencia de los eventos tromboembólicos sintomáticos, los datos en la literatura médica sobre la recurrencia de la ETV son escasos. La incidencia de recurrencia de la ETV incidental no está bien definida. Diversos estudios retrospectivos y de pequeño tamaño han descrito recurrencias similares a las observadas en los eventos sintomáticos:

- El estudio holandés⁴⁸ no encuentra diferencias en las recurrencias a 12 meses entre las TEP incidentales y las sintomáticas (13,3% frente a 16,9%; $p=0,77$) (Figura 8).
- El análisis retrospectivo del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE)⁵³ demuestra hallazgos similares, sin diferencias en las cifras de recurrencia.

Impacto en la supervivencia de la ETV incidental

Sabemos que los eventos tromboembólicos sintomáticos en los pacientes con cáncer tienen implicaciones pronósticas desfavorables, lo que se traduce en una menor supervivencia⁵⁴. En este sentido tampoco se observan diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los even-

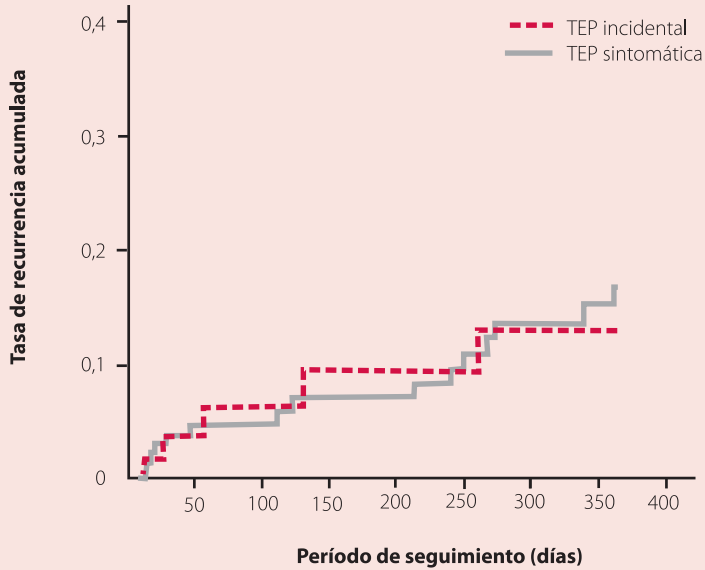


Figura 8. Recurrencia de la TEP incidental en comparación con la sintomática. (Adaptada de ref. 48).

tos incidentales y los sintomáticos. El estudio holandés describe una mortalidad a 12 meses del 53,3% para los fenómenos sintomáticos y del 52,9% para los incidentales (diferencia no significativa; $p=0,77$)⁴⁸ (Figura 9).

Con el objetivo de evaluar el impacto de la TEP incidental en la supervivencia, O'Connell *et al.*⁵⁵ diseñaron un ensayo de cohortes emparejado con 70 pacientes con TEP incidental y 137 sin ETV. En comparación con el grupo control, los pacientes con TEP incidental tuvieron una HR de muerte de 1,51 (IC95%: 1,01-2,27; $p=0,048$). Este estudio también analizó el impacto en la supervivencia de la TEP incidental en función de la localización del trombo (TEP subsegmentaria frente a TEP central o no subsegmentaria). En los pacientes con TEP no subsegmentaria se duplica la mortalidad a 6 meses (HR: 2,28; IC95%: 1,20-4,33; $p=0,011$) en comparación con los pacientes sin TEP, con un impacto negativo en la supervivencia global (HR: 1,70; IC95%: 1,06-2,74; $p=0,027$). Sin embargo, cuando se analizan los eventos subsegmentarios de forma aislada su diagnóstico no aumenta la mortalidad (HR: 1,04; IC95%: 0,44-2,39; $p=0,92$) en comparación con los pacientes sin diagnóstico de TEP (Figura 10). Este estudio sugiere que no todos los eventos incidentales se asocian a una peor supervivencia.

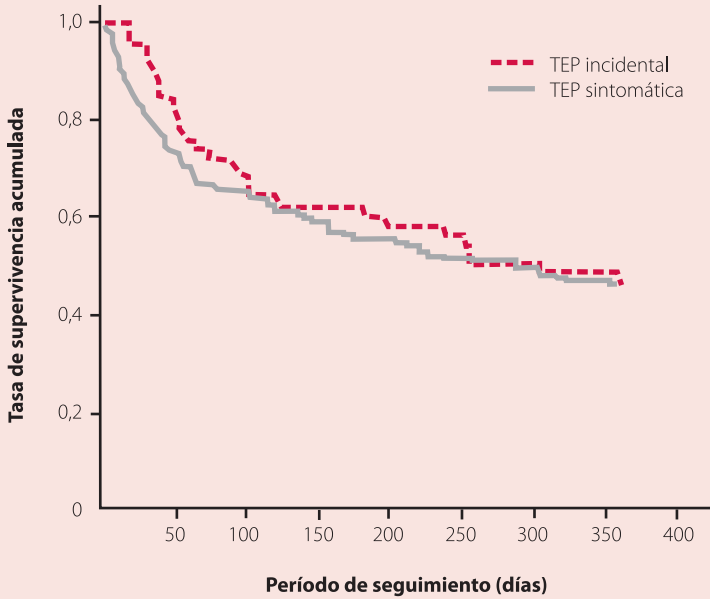


Figura 9. Supervivencia en la TEP incidental en comparación con la sintomática. (Adaptada de ref. 48).

Un tercer estudio⁵⁶ objetivó que las cifras de mortalidad a 6 meses en los pacientes con cáncer y ETV incidental no fueron diferentes respecto al grupo de pacientes con ETV sintomática (45% para la ETV incidental y 47,5% para la ETV sintomática; $p=0,75$).

Tratamiento de la ETV incidental

La cuestión central para los clínicos en el contexto de la ETV no sospechada es si iniciar el tratamiento anticoagulante mejora el pronóstico de estos enfermos. La evolución natural del grupo de pacientes con ETV incidental sin tratamiento anticoagulante raramente ha sido investigada y, por tanto, es complicado establecer conclusiones y recomendaciones firmes en este sentido.

Hasta el momento no se han diseñado ensayos prospectivos aleatorizados que evalúen el papel de la anticoagulación en estos enfermos. Sin embargo, curiosamente, los pacientes con ETV incidental a menudo son excluidos de los ensayos aleatorizados diseñados para definir estrategias

de tratamiento. Por esta razón, el tratamiento de la ETV incidental se extrapola de datos obtenidos en pacientes con ETV sintomáticos. Basándose en el consenso de los expertos, la ETV incidental debe tratarse de forma semejante a la ETV sintomática.

Los estudios observacionales revelan que el tratamiento anticoagulante, principalmente con HBPM, es de elección al diagnosticar una ETV incidental^{50,57}.

Según lo hasta aquí descrito, probablemente el objetivo principal del tratamiento sea la prevención de la recurrencia, que puede ser mortal en estos pacientes. En este sentido es importante la evaluación individual de los riesgos (sangrado) y los beneficios en función de las características clínicas (edad, subtipo histológico, tumor primario, estadio tumoral, comorbilidad). Hasta que no podamos sustentarnos en ensayos clínicos aleatorizados diseñados para dar respuesta a las cuestiones expuestas previamente, la recomendación por parte de las guías de práctica clínica (ESMO, SEOM, ASCO, NCCN, ACCP e ISTH) es el tratamiento anticoagulante (HBPM de elección) desde el momento del diagnóstico de la ETV incidental, como si se tratara de un evento sintomático, durante 3 a 6 meses. Alargar el tiempo de tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses también es extrapolable a la enfermedad incidental si persisten factores de riesgo de ETV (cáncer activo o tratamiento con quimioterapia).

La incidencia de sangrados parece ser similar durante el tratamiento anticoagulante de la ETV incidental y la ETV sintomática⁴⁴.

Tratamiento de la ETV incidental: trombosis visceral

No existen ensayos clínicos aleatorizados que analicen de manera específica el tratamiento anticoagulante en las trombosis viscerales incidentales. Las recomendaciones se basan en el consenso de expertos⁸. Debe valorarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de cada paciente, analizando en particular el riesgo de sangrado y la localización de la trombosis. Se prefiere el tratamiento con HBPM sobre los AVK, como en el resto de las indicaciones del paciente con cáncer. Se recomiendan una duración y una intensidad del tratamiento anticoagulante similares a las de otros episodios de ETV.

En la trombosis visceral esplácnica hay que valorar la existencia de signos de hipertensión portal. Una de las posibles complicaciones a largo plazo de esta trombosis es la hipertensión portal y el desarrollo de varices esofágicas, con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado. En los pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas importantes se recomienda el tratamiento con beta-bloqueantes y la ligadura de las varices para minimizar el riesgo de sangrado¹⁰. La hipertensión portal también puede condicionar trombocitopenia por esplenomegalia, lo que dificulta el manejo del tratamiento anticoagulante.

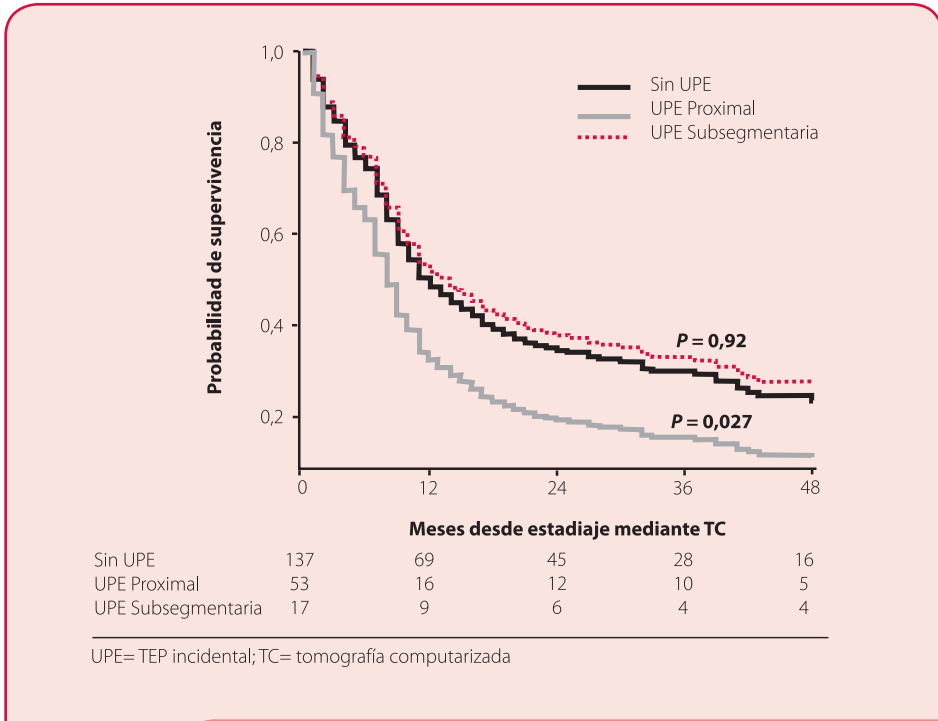


Figura 10. Impacto en la supervivencia de la TEP subsegmentaria en comparación con la central. (Adaptada de ref. 55).

Tratamiento anticoagulante y supervivencia

Desde hace más de una década se ha especulado con un posible efecto antitumoral del tratamiento anticoagulante. Los agentes anticoagulantes con mayor evidencia en este sentido son las heparinas. Las HBPM tienen un efecto antitumoral bien conocido en modelos *in vitro*. Se han propuesto diversos mecanismos para el efecto antitumoral de las HBPM, entre ellos la inhibición de la angiogénesis, la inhibición de la adhesión celular mediante las selectinas, la inhibición de las proteasas de la matriz extracelular, la inhibición de la proliferación celular y la modulación de la respuesta inmunitaria.

Este posible efecto antitumoral de las heparinas podría traducirse en un beneficio en cuanto a la supervivencia de los pacientes sin indicación para recibir tratamiento anticoagulante. Algunos ensayos clínicos han valorado el efecto antitumoral de los anticoagulantes, tanto heparinas como

AVK, con resultados no concluyentes. En los últimos 6 años, diversos metaanálisis han analizado el impacto del tratamiento anticoagulante en la supervivencia:

- El primero, publicado en 2007⁵⁸, valora el efecto de la HBPM en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Se incluyeron cuatro ensayos aleatorizados que comparaban HBPM frente a no tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer, con la supervivencia global como objetivo primario de todos los estudios. El metaanálisis encuentra un significativo beneficio en la supervivencia global con las HBPM (HR para la población global: 0,83; IC95%: 0,70-0,99; $p=0,03$), y cuando se analizó exclusivamente la población de pacientes con enfermedad avanzada el beneficio se mantuvo (HR: 0,86; IC95%: 0,74-0,99; $p=0,04$) (Figura 11).

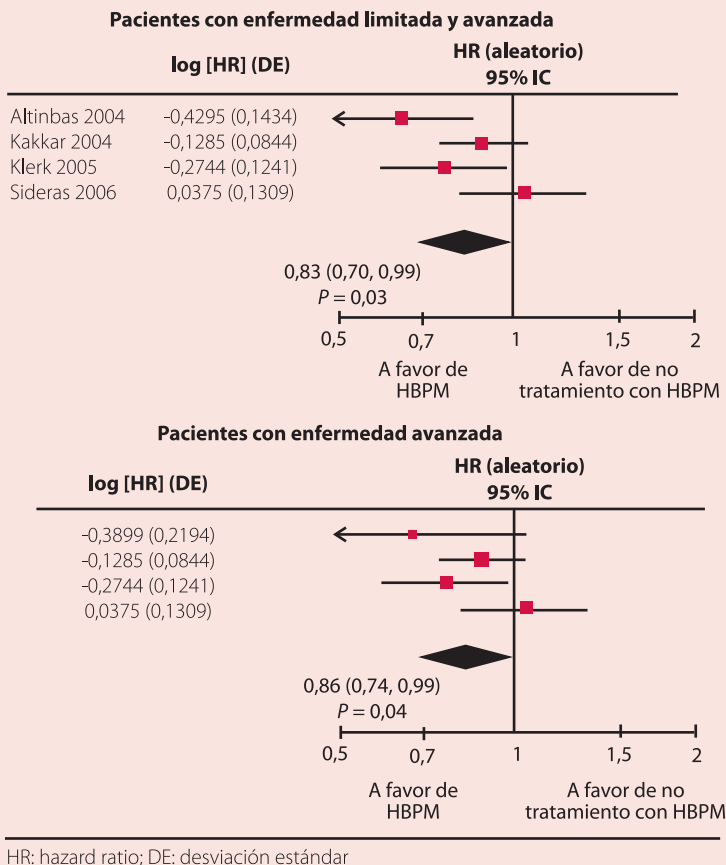


Figura 11. Impacto de las HBPM en la supervivencia. (Adaptada de ref. 58).

- El segundo metaanálisis, también publicado en 2007⁵⁹, analiza la eficacia y la seguridad de la anticoagulación como tratamiento del cáncer en 11 estudios, y concluye que la anticoagulación redujo significativamente la mortalidad a 1 año (RR: 0,905; IC95%: 0,847-0,967; p=0,003). El RR de mortalidad con HBPM fue de 0,87 (IC95%: 0,789-0,975; p=0,015) y con warfarina de 0,942 (IC95%: 0,854-1,040), con una diferencia de riesgo absoluta a 1 año del 8% para HBPM frente al 3% con warfarina. Este beneficio en la supervivencia observado con los anticoagulantes no parece ser el resultado de una disminución de los eventos tromboembólicos. El metaanálisis sugiere que el beneficio en la supervivencia puede ser dependiente del tipo de tumor. La incidencia de sangrados mayores aumentó con la anticoagulación de manera significativa (RR: 2,598; IC95%: 1,936-3,488; p<0,0001). Cuando se analizaron los sangrados mayores en función del tipo de anticoagulante, sólo la warfarina alcanzó la significación estadística (RR: 2,979; IC95%: 2,134-4,157; p<0,0001). Sin embargo, los tratados con HBPM experimentaron un incremento no significativo de los sangrados mayores (RR: 1,678; IC95%: 0,861-3,269; p=0,128). El aumento neto del riesgo de sangrados mayores en los pacientes tratados con anticoagulantes fue del 1% para los que recibieron HBPM y del 11,5% para los tratados con warfarina, en comparación con los controles. Los sangrados mortales fueron muy infrecuentes, del 0,49% con anticoagulante frente al 0,17% en los controles (RR: 1,422; IC95%: 0,459-4,412; p=0,542).
- Dos metaanálisis de la Colaboración Cochrane publicados en 2011 evalúan la anticoagulación oral⁶⁰ y la anticoagulación parenteral⁶¹ en pacientes con cáncer que no tienen indicación para una anticoagulación profiláctica ni terapéutica. La anticoagulación oral no proporciona ningún beneficio significativo en cuanto a la mortalidad a 6 meses ni a 1 y 5 años en los pacientes con cáncer⁶⁰, mientras que incrementa el riesgo de sangrados mayores (RR: 4,24; IC95%: 1,85-9,68; p<0,05) y menores (RR: 3,34; IC95%: 1,66-6,74; p<0,05). El tratamiento anticoagulante con heparinas⁶¹ reduce significativamente la mortalidad a 24 meses (RR: 0,92; IC95%: 0,88-0,97), pero no a 12 meses (RR: 0,93; IC95%: 0,85-1,02), sin que se observen incrementos significativos en los sangrados mayores y menores, ni deterioro de la calidad de vida. Además, el tratamiento con heparina reduce de forma clínica y estadísticamente significativa la incidencia de ETV (RR: 0,55; IC95%: 0,37-0,82).
- Por último, en 2013 se ha publicado el último metaanálisis que valora la eficacia de las HBPM como tratamiento contra el cáncer⁶². No encuentra ningún beneficio en la mortalidad a 1 año para las HBPM en comparación con placebo o no tratamiento (RR: 0,97; IC95%: 0,92-1,02), y sí demuestra una reducción significativa de eventos de ETV (RR: 0,53; IC95%: 0,42-0,67), pero a expensas de un incremento del riesgo de sangrado (RR: 1,32; IC95%: 1,08-1,62) y de sangrados mayores (RR: 1,22; IC95%: 0,87-1,71).

Actualmente ninguna guía clínica recomienda la anticoagulación como tratamiento antitumoral con el objetivo de mejorar la supervivencia en los pacientes con cáncer sin ETV^{8,13}. Se recomienda desarrollar ensayos clínicos específicos para evaluar el efecto antitumoral de la terapia anticoagulante, específicamente con HBPM.

Conclusiones y recomendaciones

- El tratamiento de elección de la ETV a largo plazo en los pacientes con cáncer es la HBPM.
- Se recomiendan 6 meses de tratamiento anticoagulante para la ETV en los pacientes con cáncer. Debe valorarse de manera individualizada el mantener el tratamiento más allá de 6 meses en los pacientes en quienes persistan factores de riesgo (enfermedad oncológica activa o quimioterapia).
- El control de la anticoagulación con HBPM puede realizarse mediante la determinación de los niveles anti-Xa.
- No existe un tratamiento estándar para la recurrencia de la ETV en los pacientes con cáncer. Entre las medidas terapéuticas propuestas se incluyen el incremento de la dosis de anticoagulante, el cambio a otro fármaco anticoagulante alternativo y el filtro de VCI solo o asociado a anticoagulación.
- Los nuevos anticoagulantes orales no están recomendados como tratamiento a largo plazo de la ETV.
- Los eventos tromboembólicos incidentales deben ser tratados de forma similar a los eventos sintomáticos.
- En ausencia de indicación de profilaxis o de ETV establecida no se recomienda la anticoagulación como tratamiento antitumoral con la finalidad de incrementar la supervivencia.

Bibliografía

1. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
2. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, *et al.* Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.
3. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, *et al.* Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119:1062-72.
4. Deitcher SR, Kessler CM, MerliG, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:389-96.
5. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, *et al.* Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-35.
6. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, *et al.* Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD006650.
7. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2009;123:837-44.
8. Guyatt GH, Akl EA, CrowtherM, Gutterman DD, Schünemann HJ, 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(2 Suppl):7S-47S.
9. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2189-204.
10. Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;(22 Suppl 6):vi85-92.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (Consultado el 29 de julio 2013.) Disponible en:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#vte
12. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56-70.
13. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:592-6.
14. Falanga A, Rickles FR. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 165-171; doi: 2007/1/165 [pii] 10.1182/asheducation-2007.1.165.

15. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, *et al.* The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anti-coagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:393-8.
16. Young E, Cosmi B, Weitz J, Hirsh J. Comparison of the non-specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin (enoxaparin) to plasma proteins. *Thromb Haemost.* 1993;70:625-30.
17. Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. *Thromb Haemost.* 1994;71:300-4.
18. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood.* 1995;86:1368-73.
19. Hull RD, Pineo GF. Therapeutic use of low-molecular-weight heparins. *Haemostasis.* 1993;23(Suppl 1):2-9.
20. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:677-81.
21. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, *et al.* Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:682-7. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997;337:1251.
22. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, *et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparineou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med.* 1997;337:663-9.
23. Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337:657-62.
24. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR, *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;18:3078-83.
25. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:86-91.
26. Lee AY. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:144-9.
27. Lee AY, Parpia S, Julian J, F. Rickles, M. Prins, M. Risk factors for recurrent thrombosis and anticoagulant-related bleeding in cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):9565.
28. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009;7:760-5.
29. Streiff MB. Long-term therapy of venous thromboembolism in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:903-10.

30. 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;112:416-22.
31. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, Hamblin L *et al*. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004;164:1653-61.
32. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, *et al*. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;126:448-54.
33. Den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:998-1000.
34. Ahn S, Lim KS, Lee YS, Lee JL. Validation of the clinical prediction rule for recurrent venous thromboembolism in cancer patients: the Ottawa score. *Support Care Cancer*. 2013;21:2309-13.
35. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol*. 2006;134:357-65.
36. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, *et al*. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349:759-762.
37. Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review. *Am J Med*. 2011;124:756-65.
38. Trujillo-Santos J, Monreal M. Management of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(1):83-9.
39. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, Caton A, Mark LS, Vigen C, *et al*. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4928-32.
40. Boswell WD, Pierce J, Fahimi A, Paddon AJ. Incidental pulmonary emboli detected by multi-detector row spiral CT in cancer patients. *Cancer Imaging*. 2005;5:25-6.
41. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, Sabloff BS, Broemeling LD, Munden RF. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history. *Radiology*. 2006;240:246-55.
42. Larici A, Calandriello L, Maggi F, Torge M, Bonomo L. Prevalence of incidental pulmonary emboli in oncology patients. *Radiology*. 2007;245:921-2.
43. Sebastian AJ, Paddon AJ. Clinically unsuspected pulmonary embolism-an important secondary finding in oncology CT. *Clin Radiol*. 2006;61:81-5.
44. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *Am J Roentgenol*. 2007;189:162-70.
45. Browne AM, Cronin CG, English C, NiMhuirheartaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. *J Thorac Oncol*. 2010;5:798-803.
46. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, *et al*. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125:518-22.
47. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1879-81.

48. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011;29:2405-9.
49. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, *et al.* Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2011;22:2101-6.
50. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, Dipiro PJ, Johnson BE, Hatabu H, *et al.* Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer.* 2012;78:161-6.
51. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, *et al.* High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29:3466-73.
52. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):371-8.
53. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Malý R, Babalis D, *et al.* Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2012;129(Suppl 1):S16-9.
54. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-64.
55. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasan S, Mark L, *et al.* Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost.* 2011;9:305-11.
56. Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, Imberti D, Malato A, Nitti C, *et al.* Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1081-3.
57. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:153-8.
58. Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5:729-37.
59. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer.* 2007;110:1149-61.
60. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Terrenato I, *et al.* Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD006466.
61. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Kuipers S, *et al.* Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD006652.
62. Che DH, Cao JY, Shang LH, Man YC, Yu Y. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):433-9.

Capítulo 5.

Antiangiogénicos, tratamiento hormonal y enfermedad tromboembólica

Mercedes Salgado Fernández, Joaquim Bellmunt Molins

Antiangiogénicos y riesgo de enfermedad tromboembólica

Introducción

El reconocimiento de la importancia de la angiogénesis en el desarrollo tumoral y la introducción en clínica de fármacos dirigidos a su inhibición, en diferentes receptores, han supuesto un gran avance en el tratamiento de los tumores sólidos y hematológicos. Los fármacos antiangiogénicos pueden actuar sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por diferentes mecanismos, o inhibir de forma simultánea distintas rutas moleculares involucradas en la angiogénesis^{1,2}. Numerosos fármacos con capacidad de inhibir la angiogénesis han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense y la *European Medicines Agency* (EMA) para su utilización en monoterapia o en combinación con quimioterapia estándar, mientras que otros continúan su fase de desarrollo en ensayos clínicos.

La descripción de complicaciones tromboembólicas y de episodios hemorrágicos como toxicidades significativas asociadas a la terapia antiangiogénica hace necesario un cuidadoso análisis, en cuanto a incidencia, profilaxis y tratamiento, en una población cuya patología y terapéutica implica de por sí un incremento en el riesgo de desarrollo de estos procesos.

Complicaciones tromboembólicas asociadas a la talidomida y la lenalidomida

El uso terapéutico de la talidomida se basa en sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antiangiogénicas. Con el uso de combinaciones de talidomida con dexametasona o quimioterapia estándar en el mieloma múltiple y otros tumores sólidos se observó un incremento significativo de las complicaciones tromboembólicas como efecto secundario asociado.

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes afectados de mieloma múltiple y tratados con talidomida y dexametasona es de aproximadamente el 15%, y se ve incrementada cuando se combina con melfalán y prednisona y en las pautas de talidomida, dexametasona y doxorubicina^{3,4}.

El uso de lenalidomida, fármaco derivado de la talidomida que mantiene sus propiedades antiangiogénicas, se asocia también a un incremento en la aparición de ETV cuando se combina con dosis altas de dexametasona, sin tratamiento profiláctico, con una incidencia de aproximadamente el 8,5%^{3,4}.

La incidencia de procesos tromboembólicos es mayor en las primeras 5 semanas de tratamiento, por lo que se recomienda el uso de fármacos profilácticos antitrombóticos (heparinas de bajo peso molecular o anticoagulantes orales en dosis profilácticas o terapéuticas, que permitan un INR [*International Normalized Ratio*] de 2-3) o antiagregantes (ácido acetilsalicílico [AAS]), especialmente en los pacientes con factores de riesgo individuales que incrementen el riesgo trombótico. La mayoría de los datos de eficacia en la reducción del riesgo de ETV proceden de series de casos retrospectivos, muchas de ellas carentes de grupo control.

En los pacientes que presenten un episodio trombótico en el curso de un tratamiento activo con talidomida o sus derivados, éste ha de interrumpirse para proceder al tratamiento anticoagulante en dosis terapéuticas estándar. Sólo en aquellos que consigan un control de las complicaciones secundarias al evento, y una estabilización del tratamiento anticoagulante, será aconsejable reintroducir el tratamiento previo, y siempre tras una valoración individualizada del riesgo-beneficio. La anticoagulación debe continuarse mientras dure el tratamiento con talidomida o lenalidomida⁴.

Complicaciones tromboembólicas asociadas a los inhibidores del VEGF

- **Anticuerpos monoclonales antiangiogénicos:** el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, con actividad diana sobre las isoformas VEGF-A del VEGF. Su combinación con quimioterapia estándar o como agente único ha demostrado una gran



actividad en una amplia variedad de tumores, como los de colon, mama, pulmón y ovario, el carcinoma de células renales y el glioblastoma cerebral. Su uso generalizado en clínica en los últimos años ha permitido un mejor conocimiento, en cuanto a la presentación y el tratamiento, de los principales efectos secundarios descritos en los estudios fundamentales. Inicialmente se consideró que el tratamiento con bevacizumab se relacionaba con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, y que esta relación se mantenía de forma constante para los eventos arteriales⁵. Sin embargo, cuando se analiza la relación con la ETV, los resultados, inicialmente dispares, no mantienen esta asociación causal (Tabla 1)⁶⁻⁹. La incidencia de eventos tromboembólicos arteriales atribuible al tratamiento con bevacizumab es baja, del 2% al 3% en los diferentes estudios, pero se incrementa de forma significativa, al doble, respecto a la observada en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. La edad mayor de 65 años y el antecedente de eventos tromboembólicos arteriales previos, elevan este riesgo. A pesar de ello, los pacientes con estos factores presentan un beneficio significativo al ser tratados con bevacizumab, y no deben de ser excluidos de forma sistemática para el tratamiento con este fármaco. En ellos, la indicación de tratamiento con bevacizumab debe ser individualizada y consensuada, manteniendo un intervalo mínimo entre el episodio tromboembólico arterial y el inicio del fármaco de al menos 6 meses¹⁰. Los datos relativos al valor de las dosis bajas de AAS como profilaxis de eventos tromboembólicos

Metaanálisis	Año	Tipos de tumor	Riesgo de eventos tromboembólicos venosos
Scappaticci, <i>et al.</i> ⁵	2007	CM, CCR, CPNM	HR: 0,89; IC95%: 0,66-1,20; p = 0,44
Nalluri, <i>et al.</i> ⁶	2008	CM, CCR, CPNM, CR, CP, MS	RR: 1,33; IC95%: 1,13-1,56; p = 0,001 *RR: 1,10; IC95%: 0,89-1,36; p >0,05 *Ajuste por tiempo de exposición al fármaco
Hurwitz, <i>et al.</i> ⁷	2011	CM, CCR, CPNM, CR, CP	RR: 0,91; IC95%: 0,77-1,06; p = 0,23
Scappaticci, <i>et al.</i> ⁵	2007	CM, CCR, CPNM	HR: 2,0; IC95%: 1,05-3,75; p = 0,031
Ranpura, <i>et al.</i> ⁹	2010	Tumores sólidos avanzados	RR: 1,44; IC95%: 1,08-1,91; p = 0,013
Schutz, <i>et al.</i> ⁸	2011	CM, CCR, CPNM, CR, CP, MS	RR: 1,46; IC95%: 1,11-1,93; p = 0,007

CCR: cáncer colorectal; CM: cáncer de mama; CP: cáncer páncreas; CPNM: carcinoma de pulmón no microcítico; CR: carcinoma de células renales; MS: mesotelioma; HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo

Tabla 1. Bevacizumab y riesgo de eventos tromboembólicos (metaanálisis de estudios controlados aleatorizados).

arteriales durante el tratamiento con bevacizumab son controvertidos. Algunos estudios sugieren que el uso de dosis bajas de AAS (≤ 325 mg al día) se correlaciona con una menor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con factores de riesgo tratados con bevacizumab. Hambleton *et al.*¹¹ describen que la tasa de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes tratados con bevacizumab, mayores de 65 años y con el antecedente de este tipo de eventos, fue menor entre los que recibían dosis bajas de ASA (12% frente a 18%). Los pacientes que presenten un evento tromboembólico arterial durante el tratamiento activo con bevacizumab deben suspenderlo permanentemente e iniciar el tratamiento médico indicado para cada tipo de evento¹⁰. Una proporción no desdénable de los pacientes susceptibles de ser tratados con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia tienen enfermedades de base por las que siguen tratamientos anticoagulantes o antiagregantes, que les confieren un mayor riesgo de sangrado. La seguridad de la administración de bevacizumab, fármaco asociado a un incremento del riesgo de sangrado, en esta población específica, es por tanto un tema controvertido. El tratamiento con dosis terapéuticas de anticoagulantes no se ha visto relacionado con un incremento en el riesgo de sangrado con bevacizumab en los pacientes que desarrollaron un episodio de ETV durante el tratamiento activo y que tras la estabilización del tratamiento anticoagulante reiniciaron el bevacizumab¹². Existen en la literatura revisiones sobre el manejo de la toxicidad asociada al bevacizumab, en las cuales se establecen pautas de actuación en los episodios de ETV y tratamiento con bevacizumab^{10,13}. Aquellos pacientes que sigan tratamiento anticoagulante por un episodio de ETV, en los que se plantee iniciar el tratamiento con bevacizumab, deben haber sufrido dicho episodio como mínimo 2 semanas antes, y la dosis del tratamiento anticoagulante ha de estar bien regulada y mantenerse estable. Un episodio de ETV de grado 4 durante el tratamiento con bevacizumab obliga a la suspensión permanente de este fármaco. En los pacientes que desarrollan una ETV grado 3 durante el tratamiento con bevacizumab, éste debe interrumpirse y proceder a iniciar la anticoagulación que se requiera, según las guías de práctica clínica vigentes. Sólo se reiniciará el bevacizumab tras 2 semanas de tratamiento anticoagulante estable, si no hay antecedente de sangrado y los estudios de imagen (tomografía computarizada) no muestran invasión ni amenaza de grandes vasos.

- **Proteínas recombinantes de fusión:** el aflibercept es una proteína de fusión recombinante que bloquea la actividad del VEGF A y B, y del factor de crecimiento placentario, que está indicado en combinación con FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán) en el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tras progresión a un régimen que contenga oxaliplatino. El estudio fundamental, *VELOUR*¹⁴, mostró un incremento en la incidencia de eventos trombóticos de grado 3-4 arteriales (1,8% frente a 0,5%) y venosos (7,9% frente a 6,3%) en los pacientes tratados con la combinación de FOLFIRI y aflibercept, en comparación con los que recibieron FOLFIRI y placebo. También en la rama experimental se observó un incremento de los episodios hemorrágicos de grado 3-4 (2,9% frente a 1,7%). En el análisis combinado de tres estudios aleatorizados de fase



III en cáncer de colon, pancreático y pulmonar, la incidencia de ETV fue del 6,1% para los pacientes tratados con aflibercept y del 6,4 % en los asignados a placebo¹⁵. No existe literatura suficiente que sustente el establecimiento de recomendaciones específicas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica y el uso de aflibercept. La actuación en este sentido debe seguir, por tanto, las pautas establecidas en la ficha técnica del producto¹⁶. El aflibercept debe interrumpirse en los pacientes que presenten un evento tromboembólico arterial, al igual que en aquellos que desarrollen una ETV de grado 4. Ante un episodio de ETV de grado 3, debe suspenderse el tratamiento e iniciar la pauta de anticoagulación que clínicamente esté indicada. Una vez estabilizado el tratamiento anticoagulante, y en ausencia de complicaciones hemorrágicas, el esquema de quimioterapia y aflibercept podría volver a reintroducirse. La recurrencia de la enfermedad tromboembólica en pacientes correctamente anticoagulados debe conducir a la suspensión permanente del tratamiento con aflibercept.

• **Inhibidores orales de la tirosina cinasa multidiana con actividad antiangiogénica:**

en los últimos años, varios inhibidores de la actividad tirosina cinasa del receptor del VEGF, de administración oral y con acción multidiana, han obtenido su aprobación para el tratamiento de diferentes tumores sólidos. El impacto real en la enfermedad tromboembólica de estos fármacos antiangiogénicos orales no está bien definido, y probablemente requiera más investigaciones prospectivas en amplias poblaciones de estudio¹². El hecho de que los estudios aleatorizados fundamentales con los diferentes inhibidores de la tirosina cinasa orales^{17,18} excluyeran a los pacientes con antecedentes de patología tromboembólica, hace que al trasladar su uso a la población asistencial deba tenerse más precaución en los pacientes con factores de riesgo de presentar procesos tromboembólicos. Asimismo, no se dispone de datos de seguridad sobre el tratamiento anticoagulante o antiagregante concomitante con estos agentes. El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales asociado al tratamiento con sorafenib y sunitinib fue evaluado por Choueiri *et al.*¹⁹ en un metaanálisis realizado con 10 estudios que incluían datos procedentes de programas de uso expandido, ensayos de fase II y fase III, en pacientes con tumores avanzados de células renales, carcinoma hepatocelular, tumores gastrointestinales, carcinoma no microcítico de pulmón y tumores neuroendocrinos. La incidencia de eventos tromboembólicos arteriales, analizada en 9.387 pacientes, fue del 1,4% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,2%-1,6%). No se detectaron diferencias significativas entre la incidencia hallada con sorafenib o sunitinib, ni entre los pacientes con tumores avanzados de células renales o con otros tipos de tumores incluidos en el estudio. En este metaanálisis se evaluó también el riesgo relativo de eventos tromboembólicos arteriales, basándose en tres estudios aleatorizados, con el tratamiento con sorafenib o sunitinib frente a placebo, y se detectó un incremento significativo del riesgo en las ramas experimentales, con un riesgo relativo (RR) de 3,03 (IC95%: 1,25-7,37; $p = 0,015$). Este riesgo no dependía del tipo de inhibidor de la tirosina cinasa utilizado ni del tipo de tumor. Los resultados de incremento del riesgo han sido discutidos por otros autores, al considerar que deben analizarse en cuanto a incidencia según unidad de tiempo

y no como episodios por tratamiento, ya que el beneficio derivado del tratamiento conlleva un mayor tiempo de observación en los pacientes tratados respecto a los incluidos en la rama de placebo, lo que puede derivar en conclusiones erróneas. Otro metaanálisis con datos de 6779 pacientes reflejó que la incidencia global de sangrado, de cualquier grado, en los tratados con sorafenib y sunitinib era del 16,7%, y no se veía influenciada por el tipo de tumor ni por el fármaco analizado¹⁸. Sólo se detectó un ligero incremento de los eventos hemorrágicos de grado 3 o superior, con una incidencia del 2,4%. La razón de riesgo estimada para los eventos hemorrágicos de cualquier grado, asociados al tratamiento con estos fármacos, estimada a partir de los ensayos aleatorizados, fue de 2,0 (IC95%: 1,14-3,49; $p = 0,015$). Los análisis de toxicidad de los estudios aleatorizados fundamentales con otros agentes multidiarios orales, como pazopanib, regorafenib y axitinib, muestran incidencias variables de patología tromboembólica o hemorrágica asociada (Tabla 2), que en muchos casos es similar a la que se describe en los grupos control²¹⁻¹⁵. El vandetanib (un inhibidor dual de los receptores tirosina cinasa del VEGF y del factor de crecimiento epidérmico) no se ha visto asociado con un incremento en la incidencia de enfermedad tromboembólica, frente a placebo, en pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado²⁶.

Tratamiento	Eventos tromboembólicos arteriales (%)	Eventos tromboembólicos venosos (%)	Hemorragia de grado 3-4 (%)	Estudio
Sorafenib	1,7	NR	3	Choueiri TK, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 ¹⁹ Escudier B, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007 ¹⁷
Sunitinib	1,3	3	3,1	Choueiri TK, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 ¹⁹ Motzer RJ, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2007 ¹⁸
Pazopanib	< 1	5	< 1	Van der Graaf, et al. <i>Lancet.</i> 2012 ²¹
	3	2	< 1	Sternberg CN, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 ²²
Regorafenib	NR	2%	< 1	Grothey A, et al. <i>Lancet.</i> 2013 ²³
Axitinib	1	3	1	Rini BI, et al. <i>Lancet.</i> 2011 ²⁵
Vandetanib	NR	NR	NR	Wells SA, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2012 ²⁶

NR: no referido.

Tabla 2. Incidencia de eventos tromboembólicos y sangrado con inhibidores de la tirosina cinasa orales.

Conclusiones

- Existe consenso, recogido en las guías de práctica clínica, sobre el uso de tratamiento profiláctico anticoagulante en los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que inicien un tratamiento con regímenes que contengan talidomida o lenalidomida en combinación con dosis altas de dexametasona o con quimioterapia.
- El tratamiento con bevacizumab se asocia a un incremento moderado, pero significativo, de eventos tromboembólicos arteriales, que es mayor en los pacientes de más de 65 años de edad y en aquellos con antecedentes de este tipo de eventos. La utilización de dosis bajas de AAS como profilaxis en estos casos es controvertida y no se recomienda sistemáticamente.
- El inicio del bevacizumab en los pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos arteriales debe ser individualizado. Se recomienda un intervalo mínimo de 6 meses entre ambos, con estabilización del tratamiento anticoagulante previo y ausencia de episodios de sangrado.
- En los pacientes con antecedentes de un episodio previo de ETV, con tratamiento anticoagulante estable de más de 2 semanas de duración, el inicio del bevacizumab puede realizarse de manera segura.
- El intervalo mínimo de seguridad para reiniciar el bevacizumab en los pacientes que desarrollan un episodio de ETV durante el tratamiento con este fármaco debe ser de 2 semanas. Hay que evaluar mediante pruebas de imagen que no exista evidencia de afectación de grandes vasos ni amenaza de ella por proximidad o englobamiento del tumor, que la dosis de tratamiento anticoagulante se mantenga estable y que no haya sangrado previo.
- Ante un episodio de ETV de grado 3 durante el tratamiento con aflibercept, las recomendaciones son similares a las indicadas para el tratamiento con bevacizumab.
- En los pacientes que presenten un evento tromboembólico arterial o un episodio de ETV de grado 4, amenazante para la vida, en el curso del tratamiento activo con bevacizumab o con aflibercept, éste debe suspenderse de forma permanente.
- La recurrencia de la enfermedad tromboembólica en los pacientes correctamente anticoagulados implica la suspensión permanente del tratamiento con bevacizumab o aflibercept.
- No existe una estimación clara del impacto real de la enfermedad tromboembólica y el uso de fármacos antiangiogénicos orales.
- La asociación entre el incremento del riesgo de sangrado y la mayoría de los fármacos antiangiogénicos hace necesario un control estricto de la medicación anticoagulante cuando se utiliza de forma concomitante con terapias antiangiogénesis en la población asistencial.

Tratamiento hormonal y enfermedad tromboembólica

Introducción

La manipulación hormonal en los tumores de mama con expresión inmunohistoquímica de receptores de estrógeno o progesterona, o de ambos, es uno de los pilares del tratamiento del cáncer de mama, tanto en el contexto adyuvante y neoadyuvante como en el metastásico. Otro de los tumores en que la hormonoterapia tiene un uso generalizado es el cáncer de próstata.

La asociación entre tratamiento hormonal y patología tromboembólica es conocida desde la década de 1960, aunque es diferente para las distintas opciones terapéuticas utilizadas.

Complicaciones tromboembólicas asociadas al tratamiento hormonal en el cáncer de mama

En el análisis de la incidencia de ETV que en una cohorte de 66.329 pacientes con cáncer realizaron Blom *et al.*²⁷, el tratamiento hormonal para pacientes con cáncer de mama se asoció a un incremento de 1,8 veces si no existía enfermedad metastásica, y de 1,3 veces si las pacientes tenían metástasis, con un RR global de 1,6 (IC95%: 1,3-2,1).

La asociación del tratamiento con tamoxifeno (TMX) en pacientes con cáncer de mama y la aparición de ETV en forma de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP) se sugiere a partir de la comunicación de una mayor incidencia de ETV, en ensayos clínicos aleatorizados, en las pacientes tratadas con TMX frente a aquellas incluidas en los grupos de observación²⁸. La concomitancia de factores de riesgo cardiovasculares y de otros tratamientos, como quimioterapia o radioterapia, en muchas de las pacientes que presentaban episodios de ETV, no dejaban clara la causalidad de esta relación. Un estudio de casos y controles realizado en pacientes con cáncer de mama encontró que el RR estimado de ETV para pacientes en tratamiento con TMX, en ausencia de otros factores predisponentes, era de 7,1 (IC95%: 1,5-33) tras ajustarlo por el índice de masa corporal, el hábito tabáquico o el antecedente de histerectomía, y los autores concluyen que el tratamiento con TMX incrementa el riesgo de ETV idiopática²⁸.

Los resultados del estudio aleatorizado y doble ciego *IBIS-1*²⁹, en el cual se comparaba el uso de TMX frente a placebo como quimioprofilaxis del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, mostraron un incremento significativo de la ETV con TMX, (RR: 2,5; IC95%: 1,5-4,4; $p = 0,001$), por lo que los autores contraindican el uso de TMX profiláctico en pacientes con factores de riesgo de ETV.

El tratamiento con TMX se percibe, pues, como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ETV; sin embargo, es menos conocida la asociación con otro tipo de tratamientos hormonales en el cáncer de mama.

Deitcher y Gomes³⁰ publicaron en el año 2004 una revisión sistemática de la evidencia existente hasta ese momento en cuanto a la asociación de ETV y diferentes tratamientos hormonales adyuvantes en el cáncer de mama. La forma de recopilar los eventos trombóticos y su gravedad difieren de forma significativa en los diferentes estudios, lo que hace difícil la evaluación del riesgo de forma conjunta. No obstante, en las pacientes tratadas con TMX adyuvante, el riesgo de ETV era 1,5 a 7,1 veces mayor que en las del grupo control, observacional o placebo. Esta asociación era mayor en las pacientes posmenopáusicas, sobre todo a partir de los 60 años de edad. Los autores estiman un RR de ETV sintomática, asociada a TMX o a raloxifeno, del doble o el triple del que presentan las mujeres sanas no tratadas con estos fármacos.

El estudio ATAC³¹, en el cual se comparó el anastrozol frente al TMX o la combinación de ambos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, mostró una frecuencia de ETV global del 2,8% en las pacientes incluidas en el grupo de anastrozol, frente al 4,5% en las tratadas con TMX (RR: 0,61; IC95%: 0,47-0,8); $p = 0,0004$); para los episodios de ETV profundos (incluida la TEP), la incidencia fue del 1,6% con anastrozol y del 2% con TMX (RR: 0,64; IC95%: 0,45-0,93; $p = 0,02$). El tratamiento con anastrozol incrementa la incidencia de ETV respecto a las mujeres que no siguen un tratamiento hormonal activo, pero la evidencia sugiere que este riesgo es menor con anastrozol que con TMX³¹.

En el estudio BIG1-9832, que comparó el tamoxifeno y el letrozol en tratamiento adyuvante, el tratamiento con letrozol se asoció a una menor incidencia de ETV (1,5% frente a 3,5%; $p < 0,001$).

Un metaanálisis posterior, en el que se incluyeron 30.023 pacientes posmenopáusicas de estudios aleatorizados para comparar inhibidores de la aromatasas frente a TMX como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama, mostró una reducción del 45% en el RR de ETV asociado al uso de inhibidores de la aromatasas en comparación con el grupo tratado con TMX (RR: 0,55; IC95%: 0,46-0,64; $p < 0,001$)³³.

El estudio TEAM³⁴ aleatorizó a 9.779 pacientes para recibir como tratamiento adyuvante exemestano en monoterapia o tratamiento secuencial con TMX seguido de exemestano. La incidencia de ETV fue mayor en el grupo de tratamiento secuencial que en el de exemestano (2% frente 1%).

Un reciente metaanálisis que analiza la eficacia y la seguridad de fulvestrant en monoterapia o en combinación con inhibidores de la aromatasas, frente a otros tratamientos endocrinos, en diferentes líneas de tratamiento, no encuentra asociación significativa entre este fármaco y la incidencia de ETV, tanto para el tratamiento en monoterapia (RR: 1,2; IC95%: 0,73-1,97; $p = 0,47$) como para la asociación (RR: 0,97; IC95%: 0,43-2,18; $p = 0,956$)³⁵.

Complicaciones tromboembólicas asociadas al tratamiento hormonal en el cáncer de próstata

La incidencia de ETV asociada al tratamiento hormonal en los hombres con cáncer de próstata, descrita por Blom *et al.*²⁷, fue ligeramente superior a la que presentaron aquellos que no recibieron tratamiento hormonal (RR: 1,2; IC95%: 0,8-1,7), con independencia de la presencia o no de enfermedad metastásica a distancia. No se indica en este trabajo el tipo de tratamiento hormonal utilizado, ni por tanto el RR de las diferentes estrategias hormonales.

La estimación del riesgo de ETV asociado al acetato de ciproterona en comparación con otras opciones hormonales fue estudiada por Seaman *et al.*³⁶, incluyendo datos de 11.199 pacientes con cáncer de próstata, de los cuales 229 presentaron ETV tras el diagnóstico. En este trabajo se realizó también un subestudio de casos y controles en los pacientes con enfermedad avanzada. La estimación del riesgo de ETV fue superior para los tratados inicialmente con acetato de ciproterona respecto a los que iniciaron el tratamiento con antiandrógenos no esteroideos, como flutamida o biclutamida (RR: 3,46; IC95%: 1,91-6,25), y a los tratados con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) o con orquiectomía (RR: 3,34; IC95%: 2,38-4,72). No se encontraron diferencias frente a los tratados con estrógenos como primera estrategia hormonal. En el subestudio realizado con 7.489 pacientes con enfermedad avanzada se encontró un incremento significativo del riesgo de ETV con el uso de acetato de ciproterona en monoterapia o asociado a antagonistas de la LHRH, y con estrógenos asociados a agonistas de la LHRH, respecto a los pacientes tratados sólo con antagonistas de la LHRH.

El estudio sueco realizado por Van Hemelrijck *et al.*³⁷ se analizó el riesgo de ETV en pacientes con cáncer de próstata, tras tratamiento curativo, seguimiento o tratamiento hormonal, en una cohorte poblacional de 76.000 hombres. Se evidenció un incremento del riesgo de TVP y de TEP asociado a la terapia con bloqueo androgénico completo, mientras que la monoterapia con antiandrógenos sólo incrementó el riesgo de TVP. Los análisis realizados según la edad y el estadio de la enfermedad obtuvieron resultados similares y no se detectaron diferencias en la incidencia de procesos embólicos arteriales.

En un estudio observacional, con una mediana de seguimiento de 5,1 años, en el que se incluyeron pacientes con cáncer de próstata no metastásico, de los cuales el 47,8% recibían antagonistas de la LHRH y el 2,2% habían sido sometidos a orquiectomía, el uso de los antagonistas se asoció con un ligero incremento en la incidencia de ETV (RR: 1,10; IC95%: 1,04-1,15)³⁸. Este incremento en el riesgo de ETV no fue evidente en los pacientes tratados durante menos de 5 meses, y sólo adquirió significación estadística cuando la duración del tratamiento era de al menos 13 meses (RR: 1,23; IC95%: 1,11-1,36; $p < 0,001$). Además de por el diseño observacional del estudio, sus resultados también se ven limitados porque no evalúa la influencia del uso de antiandrógenos orales en los resultados.



La duración de la exposición al tratamiento de deprivación androgénica fue analizada por Ehdai *et al.*³⁹ en otro estudio poblacional en pacientes con cáncer de próstata, con un seguimiento medio de 52 meses. En los expuestos a bloqueo androgénico durante períodos inferiores a un año, el RR en cuanto a incidencia de ETV fue de 2,05 (IC95%: 1,89-2,23), frente a un RR de 2,94 (IC95%: 2,61-3,32) en los que recibieron el tratamiento durante más de 3 años.

La enfermedad tromboembólica es uno de los efectos tóxicos secundarios conocidos de la estramustina. Un metaanálisis⁴⁰ con 896 pacientes, incluidos en 23 estudios, determinó la frecuencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer de próstata que no respondía al tratamiento hormonal y eran tratados con combinaciones de estramustina en diferentes esquemas de quimioterapia. La tasa de TVP fue del 6%, y la de ETV global del 7%, mientras que la tasa de eventos tromboembólicos arteriales, TEP, accidentes vasculares cerebrales e infarto de miocardio fue inferior al 1%. Lubiniecki *et al.*⁴⁰ sugieren que este incremento en la tasa de TVP puede atribuirse a la acción estrogénica de la estramustina. No se encontró relación entre la dosis administrada de estramustina, la edad ni las cifras basales de antígeno específico de próstata y la tasa global de ETV. Sólo dos de los estudios incluidos en el metaanálisis evaluaron el papel del tratamiento profiláctico con anticoagulantes, por lo que no se pudo extraer recomendaciones prácticas respecto a su uso. La incidencia de ETV en el estudio de Kelly *et al.*⁴¹ fue del 25%. En estos pacientes no se suspendió el tratamiento quimioterápico con paclitaxel, estramustina y carboplatino, sino que continuaron con él una vez estabilizadas las dosis de tratamiento anticoagulante. La incidencia de ETV fue similar en los pacientes tratados con bajas dosis de warfarina o con AAS, y no se comunicaron sangrados como complicaciones asociadas al uso de estos fármacos. González *et al.*⁴² analizaron el papel profiláctico de la enoxaparina en 24 pacientes con cáncer de próstata que no habían respondido al tratamiento hormonal y eran tratados con docetaxel y estramustina. Sólo dos presentaron complicaciones tromboembólicas (8%), uno TVP y otro un accidente embólico cerebral. El número de pacientes incluidos y el diseño del estudio no permiten realizar ninguna recomendación asistencial.

Conclusiones

- El tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de mama se asocia a un incremento del riesgo de ETV, y el riesgo es mayor con tamoxifeno y raloxifeno.
- Los inhibidores de la aromatasa se asocian a un incremento en el riesgo de ETV, pero inferior al atribuido al uso de tamoxifeno, por lo que pueden considerarse una alternativa razonable para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de ETV.
- No se dispone de estudios que evalúen la eficacia y seguridad del uso de tratamiento profiláctico en las pacientes que reciben tratamiento hormonal, por lo que su uso debe ser individualizado.

- El tratamiento con bloqueo androgénico se ha asociado a un ligero incremento del riesgo de ETV. En estudios observacionales, este incremento se ha correlacionado con la duración de la supresión androgénica.
- La estramustina en monoterapia o en asociación con regímenes de quimioterapia incrementa el riesgo de ETV. Su uso en pacientes con antecedentes de ETV o con factores de riesgo para su desarrollo ha de ser individualizado respecto al beneficio esperado.
- No se dispone de estudios aleatorizados que permitan determinar el papel del tratamiento anticoagulante profiláctico en los pacientes tratados con estramustina, por lo que su uso debe valorarse de manera individual.

Bibliografía

1. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol*. 2009;27:4865-73.
2. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8:102-13.
3. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood*. 2006;108(1):304.
4. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:414-23.
5. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1232-9.
6. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. *JAMA*. 2008;300:2277-85.
7. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011;29:1757-64.
8. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol*. 2011;22:1404-12.
9. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49:287-97.
10. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:999-1013.
11. Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F, Bergsland E, Holmgren E, Holden SN, et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2005;23(16S):3554.
12. Leigh NB, Bennouna J, Yi J, Moore N, Hambleton J, Hurwitz H. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer*. 2011;104:413-8.
13. Muñoz A, Salgado M, Castellón VE, Luque R, Martín M. *Antiangiogenic treatment with bevacizumab and risk of venous and arterial thromboembolic disease*. EJCMO. 2012. Disponible en: http://www.ejcmo.tv/wp-content/uploads/2012/12/Antiangiogenic_Treatment_With_Bevacizumab_and_Risk_of_Venous_and_Arterial_Thromboembolic_Disease.pdf
14. Wan Cutsem E, Taberero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase iii randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30:3499-506.

15. Tabernero J, Allegra CJ, Rougier PR, Scagliotti G, Philip PA, Lakomy R, *et al.* Meta-analysis of anti-VEGF class adverse events from three double-blind (db), placebo (pbo)-controlled phase III trials with IV aflibercept (Afl). *J Clin Oncol.* 2012;(30):3579.
16. ZALTRAP. Summary of product characteristics. Sanofi-aventisgroupe. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:12534.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, *et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
19. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:2280-5.
20. Je Y, Schutz FAB, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10:967-74.
21. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, *et al.* Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879-86.
22. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-8.
23. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-12.
24. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:295-302.
25. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
26. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, *et al.* Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-41.
27. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR, *et al.* Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529-35.
28. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:608-12.
29. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, *et al.* First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002;14(360):817-24.

30. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. A systematic review. *Cancer*. 2004;101:439-49.
31. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
32. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-57.
33. AAmir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299-309.
34. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel J, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:321-31.
35. Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocaña A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:753-8.
36. Seaman HE, Langley SE, Farmer RD, de Vries CS. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int*. 2007;99:1398-403.
37. Van Hemelrijck M, Adolfsson J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, et al. Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol*. 2010;11:450-8.
38. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, Smith MR, Nguyen PL, Keating NL. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol*. 2012;61:1119-28.
39. Ehdiaie B, Atoria CL, Gupta A, Feifer A, Lowrance WT, Morris MJ, et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer*. 2012;118:3397-406.
40. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Vaughn DJ. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone refractory prostate carcinoma. Results of a meta-analysis. *Cancer*. 2004;101:2755-9.
41. Kelly WK, Curley T, Slovin S, Heller G, McCaffrey J, Bajorin D, et al. Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:44-53.
42. González-Martín A, Fernández E, Vaz MA, Burgos J, López García M, Rodríguez Patrón R, et al. Long-term outcome of a phase II study of weekly docetaxel with a short course of estramustine and enoxaparine in hormone-resistant prostate cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(5):323-8.



Capítulo 6.

Guías de cáncer y trombosis: ASCO, ESMO, NCCN, ISTH, ACCP y SEOM

Luis Miguel Navarro Martín, José Luis Pérez-Gracia

Introducción

El tratamiento y la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el enfermo con cáncer representan un gran reto en la práctica clínica diaria. Los pacientes oncológicos a menudo muestran una gran variedad de situaciones, factores de riesgo y diferente comorbilidad, lo cual complica la toma de decisiones. Para ayuda de los clínicos, existen guías de práctica clínica para el tratamiento de la ETV, algunas de ellas específicas para el paciente oncológico. Aunque de gran utilidad, quizás la sola publicación de guías clínicas no sea suficiente para modificar ciertas prácticas clínicas, y puede que también resulten necesarias otras intervenciones¹.

Desde hace unos años, las principales sociedades oncológicas han prestado especial atención a la ETV como complicación. Inicialmente, en 2005, la *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN), y luego en 2007 la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicaron las primeras guías sobre el manejo de la trombosis en pacientes oncológicos. En este capítulo se revisarán las guías más importantes en relación con diversos aspectos del tratamiento y la profilaxis de la ETV en el enfermo oncológico: las de la ASCO, la *European Society of Medical Oncology* (ESMO), la NCCN, la *International Society of Thrombosis and Haemostasia* (ISTH), el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (Tabla 1).

Guía	Última actualización	Edición	Primera edición	Específica para pacientes con cáncer	Uso de grados de recomendación
ASCO	2013	2ª	2007	Sí	No
ESMO	2011	4ª	2008	Sí	Sí
NCCN	2013	8ª	2005	Sí	Sí
ACCP	2012	9ª	1986	No	Sí
ISTH	2013	1ª	2012	Sí	Sí
SEOM	2011	1ª	2011	Sí	No

Tabla 1. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer.

Principales guías de práctica clínica

ASCO

ASCO publicó su primera guía de práctica clínica basada en la evidencia para el tratamiento y la profilaxis de la ETV en 2007². En 2013 se ha publicado una actualización completa de la guía³. En esta publicación se ha analizado toda la evidencia disponible desde la publicación de la guía original de 2007, se han añadido nuevas recomendaciones y se han revisado las previas. Además, la guía de 2013 incluye recomendaciones para la valoración del riesgo de ETV. Los autores reconocen que todavía hay cuestiones fundamentales sin respuesta, como el riesgo-beneficio del tratamiento anti-coagulante en los pacientes ambulatorios con tratamiento de quimioterapia, aunque recomiendan su valoración en pacientes seleccionados con factores de alto riesgo de ETV.

ESMO

La ESMO actualizó su guía de práctica clínica en 2011⁴. Su objetivo es mejorar la percepción de la magnitud del problema de la ETV en el paciente oncológico, ya que muchos oncólogos tienden a infraestimar su prevalencia y su relevancia⁵, y como consecuencia progresar en el tratamiento de esta complicación. Las guías ESMO utilizan para realizar sus recomendaciones una revisión sistemática de la evidencia publicada. Para la elaboración de ésta, la ESMO seleccionó a dos expertos en investigación clínica: un oncólogo médico y un hematólogo especialista en coagulación. El borrador elaborado fue revisado ampliamente por cinco expertos para ayudar a los autores en la elaboración de las recomendaciones.

NCCN

Debido a la importancia del problema de la ETV en los pacientes oncológicos, desde 2005 la NCCN ha convocado a un grupo multidisciplinario de expertos y ha actualizado la guía anualmente. La actualización de esta guía norteamericana de 2013⁶ presenta como principal novedad algunos cambios con respecto a la de 2012 en cuanto a fármacos trombolíticos y contraindicaciones para la trombólisis.

ISTH

La ISTH es una organización internacional con más de 3.000 miembros en 80 países, dedicada al estudio, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos de la coagulación. Recientemente ha realizado su primera guía de práctica clínica con el objetivo de establecer un consenso internacional sobre cuestiones prácticas y clínicamente relevantes en el tratamiento de la ETV en el paciente oncológico. Esta guía ha sido elaborada por un grupo internacional de expertos tras una revisión de la evidencia publicada, y utiliza el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para establecer las recomendaciones⁷.

Debido a la falta de consenso sobre el tratamiento de la ETV relacionada con catéteres. Indicar que en el paciente oncológico, la ISTH también ha publicado una guía de práctica clínica específica que revisa esta situación, empleando la misma metodología⁸.

ACCP

La 9ª edición de la guía de práctica clínica de la ACCP, basada en la IX Conferencia de Consenso, ha sido publicada en 2012 en la revista *Chest*⁹. Esta nueva edición contiene una serie de cambios y modificaciones con respecto a la anterior, publicada en 2008, y recoge la evidencia publicada desde 2005, año en que finalizó la búsqueda bibliográfica de la anterior edición. Como cambios

destacables en la elaboración de la guía, se ha buscado un mayor rigor metodológico, seleccionando como editores principales a expertos en valoración de la calidad de la evidencia y en la elaboración de recomendaciones clínicas, en lugar de a expertos en trombosis con menor formación metodológica. Debido a este rigor metodológico y a una valoración más crítica (se da más peso a las trombosis sintomáticas, y menos a las venográficas, y también aumenta la importancia de las complicaciones hemorrágicas), en la edición de 2012 hay muchas recomendaciones moderadas o débiles que sustituyen a recomendaciones fuertes de la 8ª edición. También se incluye como novedad un artículo dedicado al diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP).

SEOM

La SEOM publicó en 2011 la primera guía de práctica clínica con el objetivo de mejorar el tratamiento de la ETV¹⁰. Previamente, en 2009, se publicó el primer consenso SEOM sobre enfermedad tromboembólica, con el ánimo de profundizar en los diferentes aspectos de este problema en los pacientes con cáncer. Este consenso supuso el origen del grupo de trabajo de SEOM de trombosis y cáncer¹¹.

Resumen de las recomendaciones de las guías de práctica clínica

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica

Profilaxis en el paciente oncológico médico hospitalizado

Todas las guías recomiendan que los pacientes hospitalizados con cáncer sean considerados candidatos a profilaxis de la ETV con anticoagulantes, en ausencia de sangrado y de otras contraindicaciones para la anticoagulación.

La guía NCCN recomienda reevaluar con frecuencia la persistencia de las posibles contraindicaciones.

La guía ASCO realiza tres recomendaciones. En primer lugar, indica la anticoagulación si el paciente hospitalizado presenta algún factor que limite su movilidad o alguna enfermedad aguda, como infecciones. En segundo lugar, recomienda valorar la anticoagulación en los pacientes con cáncer incluso sin ningún factor de riesgo adicional. Finalmente, señala que no hay datos suficientes para recomendar la anticoagulación en los pacientes ingresados para realizar procedimientos menores o para una administración corta de quimioterapia.

La guía ESMO restringe la recomendación de la anticoagulación al paciente encamado que presenta una complicación médica aguda.

La guía ESMO y la guía ISTH recomiendan realizar profilaxis de la ETV con heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux. Según la guía SEOM, en ausencia de ensayos clínicos específicos, las HBPM son de elección para la profilaxis de la ETV en el paciente hospitalizado.

La guía ACCP no contempla de manera individualizada al paciente oncológico, y recomienda la anticoagulación con HBPM, HNF o fondaparinux en los pacientes ingresados con enfermedad médica aguda y alto riesgo de trombosis. En aquellos con alto riesgo de trombosis que presenten una hemorragia o tengan alto riesgo de sufrirla, se sugiere la utilización de tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión gradual. Incluye por primera vez una escala de predicción del riesgo de ETV, la escala de Padua (Tabla 2)¹², y para los pacientes con una puntuación ≥ 4 , que es la categoría de alto riesgo, recomienda la profilaxis. Entre los factores de riesgo que valora esta escala se encuentra el cáncer activo, al que otorga un peso de 3.

Puntos	Condición clínica
1	Edad ≥ 70 años Insuficiencia cardíaca o respiratoria Infección aguda o enfermedad reumatológica Obesidad, IMC ≥ 30 Tratamiento hormonal
2	Traumatismo o cirugía en el último mes
3	Cáncer activo ETV previa (con la exclusión de trombosis venosa superficial) Movilidad reducida Trombofilia previamente conocida
Alto riesgo de ETV	≥ 4 puntos
Bajo riesgo de ETV	< 4 puntos

IMC: Índice de masa corporal.

Tabla 2. Escala de Padua.

Profilaxis en el paciente oncológico sometido a cirugía

El paciente oncológico sometido a cirugía tiene un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, por lo que el papel de la profilaxis es incuestionable en todas las guías de práctica clínica. La profilaxis debe iniciarse en el preoperatorio o tan pronto como sea posible en el postoperatorio, y prolongarse durante al menos 7 a 10 días. Las guías coinciden en que la profilaxis ha de realizarse con HBPM o HNF.

Los pacientes sometidos a laparotomía, laparoscopia o toracotomía de duración superior a 30 minutos deben recibir profilaxis con HBPM o HNF, salvo contraindicaciones. Para la guía ESMO, las HBPM tienen ventajas importantes, como su administración única diaria, su perfil farmacocinético y su menor riesgo de inducir trombocitopenia, por lo que son recomendadas como fármaco de primera elección en esta situación. Según la guía ISTH, no hay datos que demuestren la superioridad de unas HBPM con respecto a las otras.

El fondaparinux fue tan efectivo como la HBPM para prevenir la ETV en un ensayo prospectivo, doble ciego, en pacientes sometidos a cirugía mayor ambulatoria, que incluía pacientes oncológicos¹³. Sin embargo, como esta conclusión se obtuvo de un análisis de subgrupo *post hoc*, la guía ESMO requiere nuevos ensayos para confirmar la eficacia del fondaparinux, y de forma similar la guía ISTH no lo recomienda al no haber evidencias específicas en pacientes con cáncer. En cambio, la guía NCCN, con los datos disponibles, emite una recomendación favorable respecto al fondaparinux en este contexto clínico.

Los métodos mecánicos pueden añadirse a los farmacológicos, pero no deben emplearse en monoterapia salvo que los métodos farmacológicos estén contraindicados. Esta recomendación se recoge en todas las guías.

Según la guía ASCO, la profilaxis prolongada hasta 4 semanas debe considerarse en los pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica oncológica en presencia de factores de alto riesgo, como obesidad, movilidad reducida y antecedentes de ETV (Tabla 3). En pacientes de bajo riesgo, la duración de la profilaxis debe de ser de al menos 7 a 10 días. En procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo (laparoscopia), la indicación debe establecerse de manera individualizada.

La guía ESMO recomienda extender la profilaxis con HBPM hasta 1 mes tras la intervención en los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal o pélvica. Esta recomendación aparece también en la guía de la ACCP, y es interesante destacar que no sólo no bajó de grado de recomendación respecto de la edición anterior sino que aumentó, pasando de recomendación 2A a 1B.

Las guías NCCN y SEOM también recomiendan la profilaxis de la ETV durante hasta 4 semanas, en especial en los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal o pélvica o con factores de alto riesgo, como enfermedad oncológica residual, tiempo de duración de la intervención superior a

2 horas, reposo en cama de más de 3 días o antecedentes de ETV. Las guías ISTH recomiendan la misma duración de la profilaxis, 4 semanas, tras una laparotomía mayor en pacientes oncológicos con alto riesgo de ETV y bajo riesgo de hemorragia.

Factores relacionados con el tratamiento	Factores relacionados con el tumor	Factores relacionados con el paciente	Biomarcadores
Tumor primario	Quimioterapia	Edad avanzada (≥60 años)	Recuento de plaquetas ≥350.000/μl
Estadio (mayor riesgo en enfermedad avanzada en comparación con tumores localizados)	Fármacos antiangiogénicos (talidomida, lenalidomida)	Raza (afroamericanos mayor riesgo, Asia-Pacífico menor riesgo)	Recuento de leucocitos ≥11.000/μl
Histología (mayor riesgo en adenocarcinoma que en tumores escamosos)	Tratamiento hormonal	Comorbilidad médica (infección, enfermedad renal, enfermedad pulmonar, tromboembolia arterial)	Hemoglobina <10 g/dl
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (mayor riesgo en los primeros 3-6 meses)	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Pobre <i>performance status</i>	
	Transfusiones Catéter venoso central Radioterapia Cirugía con duración >60 minutos	Mutaciones protrombóticas adquiridas	

Tabla 3. Profilaxis extendida en cirugía abdominal o pélvica: factores de riesgo adicionales (guía ASCO 2013)².

En la Tabla 4 se ofrece un resumen de la recomendaciones de profilaxis quirúrgica de todas las guías.

Profilaxis en el paciente oncológico ambulatorio en tratamiento con quimioterapia

En los pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia no se recomienda la profilaxis antitrombótica de manera sistemática. Sin embargo, las guías ASCO, ISTH, NCCN, ESMO y ACCP

PROFILAXIS QUIRÚRGICA**ASCO 2013³****ISTH 2013⁷****NCCN 2013⁶****Profilaxis farmacológica**

HBPM o HNF en cirugía mayor por cáncer.

HBPM una vez al día (dosis mayor de profilaxis) o HNF a dosis baja tres veces al día en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica o laparotomía.

HBPM, HNF o fondaparinux

Duración de la profilaxis

Al menos 7 a 10 días. Extender hasta 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía mayor oncológica abdominal o pélvica con factores de alto riesgo, como movilidad reducida, obesidad, antecedentes de ETV o factores de la Tabla 3 (ver guía)

Al menos 7-10 días. La profilaxis prolongada (4 semanas) puede estar indicada después de una laparotomía importante en pacientes oncológicos con un elevado riesgo de ETV y bajo riesgo de hemorragia.

Continuar tras el alta hasta 4 semanas (especialmente en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica con factores de alto riesgo: cirugía gastrointestinal, ETV previa, anestesia >2 h, edad >60 años, enfermedad avanzada, reposo en cama >4 días).

Profilaxis mecánica

Sólo cuando los métodos farmacológicos estén contraindicados.

Sólo cuando los métodos farmacológicos estén contraindicados

Los métodos mecánicos (CNI ± ME) pueden ser añadidos a la profilaxis farmacológica, especialmente en pacientes de alto riesgo, pero no deben ser utilizados como monoterapia a menos que los métodos farmacológicos estén contraindicados.

Tabla 4. Resumen de las guías clínicas de profilaxis de la ETV en el paciente oncológico.



ACCP 2012 ²	ESMO 2011 ⁴	SEOM 2011 ¹⁰
<p>HBPM o HNF a dosis bajas para paciente con riesgo moderado o alto de ETV.</p>	<p>HBPM o HNF para pacientes sometidos a cirugía mayor.</p>	<p>HBPM, HNF 3 veces al día o fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía mayor y laparotomía, laparoscopia o toracotomía >30 min.</p>
<p>Al menos 7 días y extender hasta 4 semanas en los pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica.</p>	<p>Para los pacientes sometidos a laparotomía, laparoscopia, toracotomía o toracoscopia > 30 min, considerar HBPM durante al menos 10 días. Extender la profilaxis hasta 4 semanas en pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor abdominal o pélvica.</p>	<p>Al menos 7 a 10 días. Extender hasta 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica con factores de alto riesgo tales como: enfermedad oncológica residual tras la operación, obesos, tiempo quirúrgico > 2h, cáncer avanzado, reposo en cama > 3 días, ETV previa.</p>
<p>Los métodos mecánicos (preferiblemente compresión intermitente) pueden ser añadidos a la profilaxis farmacológica si riesgo alto de ETV, o utilizarlos en monoterapia si riesgo bajo, riesgo moderado con alto riesgo hemorrágico o riesgo alto con alto riesgo hemorrágico, pero una vez este riesgo disminuya añadir profilaxis farmacológica. También pueden utilizarse si HBPM o HNF están contraindicadas.</p>	<p>Los métodos mecánicos (p. ej. compresión intermitente) pueden añadirse a la profilaxis farmacológica, pero no deben utilizarse como monoterapia a menos que los métodos farmacológicos estén contraindicados por sangrado activo.</p>	<p>Los métodos mecánicos (compresión intermitente, medias elásticas) pueden ser añadidos a la profilaxis farmacológica en pacientes de alto riesgo, pero no utilizados en monoterapia, a menos que la profilaxis farmacológica esté contraindicada.</p>

Guía	Recomendación /Nivel de evidencia		
	Pacientes sin factores de riesgo de ETV	Pacientes con factores de riesgo de ETV	Factores de riesgo
ESMO 2011⁴	No / Nivel 2C	Considerar tromboprofilaxis / Nivel 2c	No definidos
NCCN 2013⁶	No / Nivel de evidencia no definido	Considerar tromboprofilaxis / Nivel de evidencia no definido	Khorana ≥ 3
ISTH 2013⁷	No / Nivel 1B	Considerar tromboprofilaxis en dos situaciones clínicas: 1) Pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico en tratamiento con quimioterapia y con bajo riesgo de sangrado. Nivel 1B 2) Pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico en tratamiento con quimioterapia y con bajo riesgo de sangrado. Nivel 2B	Pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico Pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico
ACCP 2012⁹	No / Nivel 2B	Considerar si bajo riesgo de sangrado / Nivel 2B	ETV previa, inmovilización, tratamiento hormonal, inhibidores de la angiogénesis, talidomida y lenalidomida
ASCO 2013³	No / Nivel de evidencia no definido	Considerar tromboprofilaxis en pacientes altamente seleccionados	No definidos

Tabla 5. Profilaxis del paciente ambulatorio en tratamiento con quimioterapia según las diferentes guías.

contemplan la posibilidad de realizarla en los pacientes con tumores avanzados, alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado (Tabla 5).

La guía ASCO recomienda realizar tromboprofilaxis en los pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con talidomida y dexametasona o quimioterapia, utilizando HBPM o ácido acetilsalicílico (AAS) si se consideran de alto riesgo de ETV y AAS sin ser de bajo riesgo. En los pacientes con tumores sólidos no se recomienda la profilaxis sistemática, pero en algunos altamente seleccionados que reciben quimioterapia debe valorarse de manera individualizada la profilaxis con HBPM. La consideración de este tratamiento debe ir acompañada de una explicación al paciente sobre la incertidumbre de los beneficios y los riesgos asociados, y sobre la duración y la dosis, de esta estrategia profiláctica.

La guía NCCN de nuevo no recomienda la tromboprofilaxis sistemática en los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia en un medio ambulatorio. Sin embargo, recomienda su valoración para aquellos pacientes que presentan un riesgo alto de ETV según la escala de Khorana, con una puntuación ≥ 3 .

La guía ISTH señala que puede estar indicada, con un nivel de evidencia 1B, la profilaxis primaria farmacológica en los pacientes con cáncer de páncreas y bajo riesgo de sangrado, y con un nivel de evidencia 2B en los pacientes con cáncer de pulmón y bajo riesgo de sangrado.

La guía ACCP sugiere no prescribir tromboprofilaxis con HBPM, HNF ni fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) de forma sistemática a todos los pacientes ambulatorios con cáncer. Sin embargo, sí sugiere utilizar dosis profilácticas de HBPM o HNF en los pacientes ambulatorios con tumores sólidos, factores de riesgo adicionales para ETV y bajo riesgo de hemorragia (nivel de evidencia 2B: recomendación débil con calidad de evidencia moderada). Los factores de riesgo adicionales que considera esta guía son los siguientes: ETV previa, inmovilización, tratamiento hormonal, inhibidores de la angiogénesis, talidomida y lenalidomida. Esta última recomendación aparece por primera vez en la actualización del año 2102.

La guía ESMO no recomienda realizar profilaxis durante la quimioterapia y la hormonoterapia adyuvantes. En los pacientes con cáncer avanzado que reciben quimioterapia no está recomendada la tromboprofilaxis sistemática, pero debe considerarse en los pacientes ambulatorios con alto riesgo (grado de recomendación 2C). La guía ESMO no define de manera específica los factores de alto riesgo de ETV. Para los pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida más dexametasona o quimioterapia, recomienda considerar HBPM, AAS o warfarina (con un *International Normalized Ratio* de 1,5).

La guía SEOM transmite la necesidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de ETV, dado que esta complicación depende de múltiples factores relacionados tanto con la enfermedad

Tratamiento	ASCO 2013³	ISTH 2013⁷
Tratamiento fase aguda	HBPM o HNF	HBPM, HNF o fondaparinux (HBPM de preferencia sobre el resto)
Tratamiento a largo plazo	HBPM al menos 6 meses de preferencia sobre AVK al ser más eficaz. AVK es una alternativa si HBPM no disponible. La anticoagulación con HBPM o AVK más allá de los 6 meses puede considerarse en pacientes seleccionados con cáncer activo (enfermedad metastásica o tratamiento con quimioterapia).	HBPM preferibles a AVK para el tratamiento de mantenimiento temprano (de 10 días a 3 meses) y a largo plazo (más de 3 meses). Deben utilizarse durante un mínimo de 3 meses; sin embargo, los pacientes fueron tratados durante 6 meses en el mayor estudio en este contexto. Después de 3-6 meses, la decisión sobre la terminación o la continuación del uso de anticoagulantes (HBPM o AVK) debe basarse en la evaluación individual de la relación beneficio-riesgo, tolerabilidad, preferencia de los pacientes y actividad del cáncer.
Filtros de vena cava	Sólo si la anticoagulación está contraindicada y pueden considerarse en pacientes con progresión de la trombosis (ETV recurrente o extensión del trombo existente) a pesar de terapia óptima con HBPM.	En caso de contraindicación de anticoagulación o de recurrencia de EP con anticoagulación óptima.
ETV incidental	El TEP y TVP incidental deben ser tratadas de la misma manera que la ETV sintomática. El tratamiento de la trombosis incidental visceral o esplácnica debe considerarse caso por caso, considerando los posibles beneficios y riesgos de la anticoagulación.	
Recurrencia de ETV	Tratamiento con un anticoagulante alternativo, aumento de dosis de HBPM o añadir filtros de vena cava a la HBPM. Valorar cumplimiento terapéutico.	Tres opciones recomendadas: 1) cambiar de AVK a HBPM en los pacientes tratados con AVK; 2) incrementar la dosis de HBPM en los pacientes tratados con HBPM; 3) inserción de filtro de vena cava
Tratamiento trombolítico		Podrá considerarse de manera individualizada, con especial atención a las contraindicaciones, sobre todo al riesgo de hemorragia (metástasis cerebral). Se recomienda opinión de un experto antes de utilizarlo.
Nuevos anticoagulantes orales	Su uso no está recomendado para profilaxis ni para tratamiento.	Su uso no está recomendado para profilaxis ni para tratamiento.
Insuficiencia renal	Monitorizar anti-Xa si se utiliza HBPM. Si no está disponible, HNF o AVK son opciones seguras.	Si insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) se aconseja el uso de HNF seguido cuanto antes por AVK (posible a partir del día 1) o HBPM ajustada a valor del anti-Xa.
Pacientes con tumor cerebral	Si hay ETV, la anticoagulación está recomendada al igual que para otros pacientes con cáncer. Es necesaria una monitorización cuidadosa para limitar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.	Un tumor cerebral <i>per se</i> no representa una contraindicación para los anticoagulantes en la ETV establecida. La HBPM es el tratamiento de elección
Trombocitopenia		Si plaquetas >50.000/ul y no hay evidencia de hemorragia pueden emplearse dosis completas de anticoagulante; si plaquetas < 50.000/ul, las decisiones relativas al tratamiento y la dosis deben tomarse caso por caso con la mayor cautela.

Tabla 6. Tratamiento de la ETV inicial y a largo plazo según las diferentes guías



NCCN 2013 ⁶	ACCP 2012 ²	ESMO 2011 ⁴	SEOM 2011 ¹⁰
HBPM, HNF o fondaparinux	HBPM, HNF o fondaparinux.	HBPM	HBPM de elección, alternativa HNF durante 5-10 días
HBPM de preferencia durante los 6 primeros meses. Duración mínima 3 meses y tratamiento indefinido si cáncer activo o factores de riesgo persistentes.	HBPM durante 3-6 meses.	HBPM o AVK con 75-80% dosis inicial, 6 meses. Anticoagulación indefinida en caso de cáncer o factores de riesgo persistentes.	HBPM al menos 6 meses de preferencia sobre AVK por ser más eficaz. AVK es una alternativa si HBPM no disponible. La anticoagulación con HBPM o AVK más allá de 6 meses puede considerarse en pacientes seleccionados con factores de alto riesgo (enfermedad metastática o tratamiento con quimioterapia).
En caso de contraindicación de anticoagulación; fallo de la anticoagulación; paciente que no cumple con la anticoagulación; recurrencia de EP con anticoagulación óptima; paciente con TEP múltiple documentada e hipertensión pulmonar crónica	Si anticoagulantes contraindicados.	Escalar dosis HBPM o cambio de fármaco anticoagulante.	Anticoagulación contraindicada o fracaso de anticoagulación (TEP recurrente a pesar de un tratamiento anticoagulante óptimo)
El TEP y TVP incidental deben ser tratadas de la misma manera que la ETV sintomática.	El TEP y TVP incidental deben ser tratadas de la misma manera que la ETV sintomática.		Mismo tratamiento ETV incidental
Tratamiento con un anticoagulante alternativo, aumento de dosis de HBPM o añadir filtros de vena cava a la HBPM		Escalar dosis HBPM o cambio de fármaco anticoagulante.	Tratamiento con un anticoagulante alternativo, aumento de dosis de HBPM o añadir filtro de vena cava a la HBPM.
Si TEP masiva o submasiva con disfunción moderada o grave o aumento de tamaño del ventrículo derecho.	Embolia de pulmón con hipotensión.	Si TEP con disfunción grave del ventrículo derecho o trombosis ileofemoral con riesgo de pérdida del miembro o aumento de tamaño del ventrículo derecho.	Eventos tromboembólicos con riesgo vital o riesgo de pérdida del miembro.
	Son de tercera elección, tras HBPM y AVK.		
Debe considerarse el ajuste de dosis de la HBPM y se recomienda monitorizar el anti-Xa (tinzaparina debe evitarse en pacientes > 70 años con insuficiencia renal, y fondaparinux contraindicado)	Se recomienda ajuste de dosis de preferencia a dosis estándar.	AVK o HBPM con medición de anti-Xa. A corto plazo: HBPM con medición de anti-Xa y HNF i.v.	HBPM con monitorización de antiXa o HNF i.v. a corto plazo/AVK a largo plazo
		Si hay ETV, la anticoagulación está recomendada al igual que para otros pacientes con cáncer, excepto si hemorragia reciente del SNC, lesión intracraneal o medular con riesgo alto de hemorragia.	
Anticoagulación contraindicada de forma relativa si plaquetas <50.000/ul		Contraindicación relativa para la anticoagulación si plaquetas <50.000	Dosificación no bien definida. <50.000 reducción 50% dosis, <20.000 suspender tratamiento anticoagulante

como con el tipo de tratamiento y las características del paciente. También indica que el modelo de riesgo de Khorana es altamente predictivo de mortalidad por ETV¹⁴. La guía ASCO también ha incluido este aspecto en su última actualización y recomienda valorar del riesgo de ETV al inicio de la quimioterapia y reevaluarlo posteriormente, aunque no indica con qué periodicidad.

Profilaxis en el paciente oncológico portador de un catéter venoso central

El uso de catéteres venosos centrales (CVC) en oncología es cada vez más frecuente. Los CVC se asocian a ETV y son considerados factores de riesgo independientes. Sin embargo, ninguna guía recomienda realizar profilaxis sistemática en los pacientes portadores de un CVC.

La ISTH ha desarrollado una guía independiente para la ETV asociada a CVC. No recomienda la tromboprofilaxis farmacológica, pero sí recomienda colocar el catéter en el lado derecho, en la vena yugular y con la punta localizada en la unión de la vena cava y la aurícula derecha. De forma específica, la guía ACCP recomienda no realizar profilaxis con HBPM, HNF ni AVK.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Tratamiento inicial y a largo plazo

Para la mayoría de las guías (ASCO, SEOM, ISTH, NCCN y ACCP), la HBPM es el tratamiento inicial de elección de la ETV en los pacientes con cáncer (Tabla 6). La guía ESMO no prioriza entre HBPM y HNF.

La HNF sería el fármaco de elección en los pacientes con embolia pulmonar masiva con hipotensión. Debería contemplarse también el uso de HNF en pacientes inestables con alto riesgo de sangrado o que puedan requerir procedimientos invasivos (SEOM), debido a la rápida reversibilidad del efecto anticoagulante. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) es recomendable emplear HNF o HBPM con monitorización del anti-Xa (ESMO, ISTH), teniendo en cuenta el metabolismo renal de las HBPM.

El uso de fondaparinux podría estar justificado en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina o reacciones alérgicas a la heparina (SEOM).

El uso de filtros de vena cava debe considerarse en los pacientes con contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante (ESMO, ASCO, NCCN). Si la contraindicación desaparece, debe anticoagularse para evitar el riesgo de trombosis en los miembros inferiores (ESMO).

En los pacientes con tumores del sistema nervioso central se recomienda el mismo tratamiento de la ETV, aunque hay que tener especial cuidado de evitar complicaciones hemorrágicas (ASCO). Las guías ISTH también recomiendan realizar tratamiento, de preferencia con HBPM.

Para las guías ESMO y SEOM, el tratamiento trombolítico también debe considerarse en el paciente oncológico, utilizando los mismos criterios que en el no oncológico. La guía ISTH incide en considerar cada caso de manera individual, con especial atención al riesgo de sangrado, por ejemplo los pacientes con metástasis cerebrales.

El uso de nuevos anticoagulantes para el tratamiento de la ETV (inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, o inhibidores directos del factor X activado, como el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán) no se recomienda, debido a la falta de estudios con estos fármacos en pacientes con cáncer (ASCO, NCCN).

Duración del tratamiento anticoagulante a largo plazo

Las guías ASCO, ESMO y SEOM recomiendan mantener la anticoagulación con HBPM durante 6 meses por su eficacia y seguridad sobre los AVK. Esta recomendación está basada fundamentalmente en el estudio CLOT. Sin embargo, la guía ASCO reconoce como alternativa aceptable los AVK si no se dispone de HBPM.

Las guías ESMO y NCCN recomiendan reducir las dosis de HBPM al 75% o el 80% al mes de tratamiento para minimizar el riesgo de sangrado, basándose en el estudio CLOT¹⁵.

Las HBPM deben utilizarse con precaución en los pacientes obesos y en aquellos con insuficiencia renal. La dosis en los pacientes trombocitopénicos no ha sido investigada en ensayos clínicos, pero se recomienda ajustarla (SEOM).

La guía NCCN recomienda la HBPM durante al menos 3 meses, manteniéndola con carácter indefinido si persisten la enfermedad activa o los factores de riesgo. La ISTH también recomienda un mínimo de 3 meses de tratamiento con HBPM, aunque indica que en el estudio CLOT los pacientes fueron tratados durante 6 meses¹⁵. A los 3 a 6 meses (ISTH), o a los 6 meses (ASCO, SEOM), debe valorarse suspender o mantener el tratamiento indefinido en función de la situación clínica, por ejemplo en caso de enfermedad metastásica o tratamiento con quimioterapia (ASCO, SEOM). Sin embargo, esta recomendación está basada en la opinión de los expertos y no hay datos de estudios que la apoyen.

Tratamiento de la ETV recurrente durante el tratamiento anticoagulante

Los pacientes que realizan el tratamiento anticoagulante correctamente y presentan una recurrencia de la ETV deben ser reevaluados para descartar la progresión de su tumor (ESMO). La guía ASCO también recomienda confirmar el cumplimiento terapéutico.

Las opciones de tratamiento para estos pacientes incluyen: a) sustituir los AVK por HBPM, b) incrementar la dosis de HBPM en los tratados con HBPM, o c) insertar un filtro de vena cava (recomendación recogida en todas las guías)

El uso de filtros de vena cava debe ser valorado en caso de recurrencia de embolias pulmonares a pesar de una correcta anticoagulación (ESMO).

Tratamiento de la ETV asociada a catéteres

Se dispone de pocos datos en esta situación, pues no existen estudios prospectivos (ISTH). Por tanto, las recomendaciones suelen extrapolarse de la experiencia en el tratamiento de la TVP de miembros inferiores (SEOM).

Las guías clínicas ASCO, SEOM e ISTH indican que el pilar del tratamiento es la anticoagulación según las recomendaciones para el tratamiento de la TVP en los miembros inferiores, y que debe intentarse evitar la retirada del catéter. Se recomienda mantener la anticoagulación mientras siga colocado el catéter y al menos 3 meses tras su retirada. Estaría indicado retirar el catéter si no funciona, está infectado, se encuentra en mala posición, no es necesario, está contraindicada la anticoagulación o el evento tromboembólico presenta mala evolución a pesar de un adecuado tratamiento anticoagulante.

La guía ISTH sugiere administrar tratamiento con HBPM, aunque también pueden emplearse los AVK. No existen estudios que comparen ambos tratamientos en esta situación.

La guía ISTH recomienda que el catéter se inserte en el lado derecho, en la vena yugular y con el extremo distal en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior.

Tratamiento de la ETV incidental

La ETV incidental es cada vez más frecuente en la práctica clínica y su importancia aún no está bien establecida (SEOM). En general, las guías de práctica clínica recomiendan instaurar el tratamiento habitual.

La guía ASCO recomienda emplear el mismo tratamiento que en los casos sintomáticos de TVP y TEP. En la trombosis incidental del territorio esplácnico (sistema portal, incluyendo las venas mesentéricas superior e inferior, la esplénica y la porta) se recomienda una valoración individualizada de la necesidad del tratamiento anticoagulante, considerando la relación riesgo-beneficio.

La guía ACCP también recomienda el mismo tratamiento para la TVP y la TEP incidentales que en los casos sintomáticos, y sugiere no anticoagular en las trombosis del territorio esplácnico asintomáticas.

La guía NCCN recomienda tratar a los pacientes con TEP incidental de igual manera que a los sintomáticos, aunque recomienda no repetir sistemáticamente las pruebas de imagen y valorar el tratamiento ambulatorio de estos pacientes.

La guía SEOM también recomienda siempre la anticoagulación en la TEP y la TVP incidentales. Además, destaca la necesidad de realizar ensayos clínicos específicos en la ETV incidental, para disponer de algoritmos adecuados y evitar anticoagulaciones innecesarias.

Anticoagulación y supervivencia

Aunque algunos estudios indican que el tratamiento anticoagulante puede mejorar la supervivencia en los pacientes con cáncer sin ETV ni factores de riesgo, los datos no son concluyentes y el posible mecanismo es desconocido.

Las guías ASCO, ESMO y SEOM no recomiendan el uso de anticoagulantes en el paciente oncológico sin ETV con el objetivo de aumentar supervivencia. La guía ASCO recomienda estimular la participación de los pacientes en estudios que aporten más información sobre esta cuestión.

Conclusiones

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica están basadas en la revisión sistemática actualizada de la evidencia clínica publicada. El objetivo de las guías es que los clínicos puedan tratar de manera apropiada todas las posibles variables de la ETV en el paciente oncológico. En sus últimas actualizaciones, los autores de las guías reconocen que todavía quedan por aclarar muchos aspectos de la ETV en el paciente oncológico, y que se precisan nuevos ensayos clínicos para responder a estas preguntas.

En general, las guías de práctica clínica son bastante congruentes entre ellas y establecen las siguientes recomendaciones generales, aunque con diferentes matices:

- La anticoagulación profiláctica con HBPM o HNF debe considerarse en todos los pacientes oncológicos hospitalizados.
- No se recomienda la anticoagulación sistemática con HBPM o HNF en los pacientes ambulatorios tratados con quimioterapia. Sin embargo, en aquellos pacientes con alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado se recomienda valorar la tromboprolifaxis con HBPM. Aquellos con mieloma múltiple tratado con talidomida o lenalidomida más quimioterapia o dexametasona deben recibir profilaxis farmacológica con AAS o HBPM.
- Se recomienda la anticoagulación con HBPM o HNF en el paciente oncológico sometido a cirugía durante al menos 7 a 10 días, y se recomienda extenderla hasta 4 semanas tras las intervenciones oncológicas abdominales o pélvicas con factores de alto riesgo.

- El tratamiento de elección de la ETV en el paciente oncológico, tanto para el inicial como a largo plazo, es la HBPM. La duración del tratamiento debe ser de 3 a 6 meses. Se recomienda la valoración individualizada de tratamientos más prolongados en los pacientes con factores de riesgo persistentes, como enfermedad oncológica activa o tratamiento con quimioterapia.
- La ETV descubierta de manera incidental debe tratarse de forma similar a la ETV sintomática. Hay controversia en cuanto a la trombosis incidental de las venas viscerales o espláncnicas.
- No se recomienda el uso de anticoagulantes con el objetivo de aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer.
- No se recomienda el uso de los nuevos anticoagulantes orales en los pacientes oncológicos.

Bibliografía

1. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.* 2009;20:1619-30.
2. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, *et al.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-505.
3. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2189-204.
4. Mandala M, Falanga A, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
5. Mandala M, Barni S, Floriani I, *et al.* Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD alternating schedule' study findings. *Eur J Cancer.* 2009;45:65-73.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous thromboembolic disease. V2.2013. Disponible en: www.nccn.org
7. Farge D, Debourdeau 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.
8. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, *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.
9. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S; American College of Chest Physicians. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl):48S-52S.
10. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:592-6.
11. Colomer R, Martín M. *Consenso SEOM sobre enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer.* Madrid: Prodrug Multimedia;2009.
12. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-7.
13. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92:1212-20.
14. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902-7.
15. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, *et al.* Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-53.



Capítulo 7.

Situaciones especiales

- Pacientes en tratamiento con quimioterapia sistémica y en tratamiento anticoagulante crónico por indicación no oncológica (fibrilación auricular, valvulopatía, otras indicaciones)
- Pacientes oncológicos en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis
- Complicaciones del tratamiento anticoagulante

Ana Isabel Ferrer Pérez, Enriqueta Felip Font

Pacientes en tratamiento con quimioterapia sistémica y en tratamiento anticoagulante crónico por indicación no oncológica (fibrilación auricular, valvulopatía, otras indicaciones)

No hay estudios específicos que analicen cuál debe ser el tratamiento anticoagulante óptimo en los pacientes que ya lo llevaban previamente por indicación no oncológica cuando inician el tratamiento de quimioterapia. Sin embargo, lo que sí sabemos es que, aunque en los pacientes con fibrilación auricular o valvulopatía el tratamiento de elección son los anticoagulantes orales, estos tratamientos tienen una serie de problemas cuando se utilizan en pacientes que están recibiendo quimioterapia. En particular, alcanzar el margen terapéutico con los antagonistas de la vitamina K (AVK) (valores adecuados de *International Normalized Ratio* [INR]), como la warfarina, es

complicado en los pacientes con cáncer debido al riesgo incrementado de interacciones con otros fármacos, malnutrición, vómitos y disfunciones hepáticas que presentan. Además, los pacientes con cáncer tienen un aumento del riesgo de complicaciones por AVK y un riesgo adicional, como es la necesidad de tener que interrumpirlos para intervenciones quirúrgicas, pruebas endoscópicas o por trombocitopenia inducida por la quimioterapia¹. Como consecuencia, los pacientes con cáncer en tratamiento con AVK requerirían una monitorización mucho más estrecha que los pacientes sin cáncer.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) están asociadas a un menor riesgo de efectos adversos cuando se comparan con los AVK en pacientes con cáncer, y tienen la ventaja de presentar un efecto anticoagulante más predecible. Los estudios aleatorizados que comparan AVK con HBPM demuestran que éstas se asocian a un menor riesgo de efectos adversos². Parece claro que los AVK no deben utilizarse en pacientes con cáncer avanzado en progresión ni en aquellos con alto riesgo de sangrado. En un estudio se comparó la dosis de warfarina en pacientes con cáncer que recibían tratamiento, en pacientes que habían completado el tratamiento para su cáncer antes de iniciar la warfarina, y en pacientes que recibían warfarina sin diagnóstico de cáncer³. Se observó que en los pacientes con cáncer que recibían tratamiento y warfarina era más complicado anticoagular de manera adecuada.

Los investigadores del *NCIC Clinical Trials Group* de Canadá analizaron los pacientes incluidos en tres estudios aleatorizados para evaluar el riesgo de sangrado en aquellos que recibían warfarina o HBPM⁴. Aunque se observó sangrado en el 25% de los pacientes, se consideró grave sólo en el 2%. En el análisis univariado, el riesgo de sangrado parecía superior con el uso de warfarina o HBPM. Sin embargo, en análisis ajustados sólo la warfarina fue un factor de riesgo significativo. El estudio sugiere recomendar el uso de HBPM.

Varios estudios en la literatura demuestran interacciones con los AVK de los tratamientos de quimioterapia y los agentes dirigidos contra dianas, entre ellos el cisplatino, el 5-fluorouracilo, la capecitabina, la gemcitabina y el gefitinib⁵⁻⁸. Además, los pacientes con cáncer reciben numerosos fármacos y por lo tanto tienen un alto riesgo de interacciones farmacológicas. Se realizó una encuesta a 405 pacientes con cáncer en tratamiento sistémico en la cual se preguntaba por la medicación concomitante, que se analizó posteriormente⁹. Se observaron en total de 276 potenciales interacciones entre fármacos y al menos una potencial interacción en 109 pacientes. Entre las posibles interacciones, 25 (9%) se clasificaron como «mayores» y 211 (77%) como «moderadas». La mayoría de las interacciones estaban relacionadas con agentes no anticancerígenos (87%), entre ellos la warfarina, tratamientos antihipertensivos, corticosteroides y anticonvulsivantes. Otro aspecto importante son los ingresos de pacientes oncológicos debidos a interacciones farmacológicas. En un estudio epidemiológico se observó que el 2% de las admisiones en oncología se debía a interacciones de fármacos, y los que con más frecuencia se asociaban a dichas interacciones eran la warfarina, el captopril y los antiinflamatorios¹⁰.

Hay escasísima bibliografía sobre qué debe hacerse si el paciente que se diagnostica de un cáncer está recibiendo tratamiento con un anticoagulante oral (dabigatrán, rivaroxabán), por lo que no hay suficientes evidencias para establecer recomendaciones y las diversas guías tampoco los recomiendan.

En cuanto a qué dosis de HBPM hay que utilizar, la única recomendación existente procede del *American College of Chest Physicians* (ACCP). Las guías del ACCP¹¹ recomiendan que el tratamiento puente con HBPM en pacientes con anticoagulación oral por fibrilación auricular, prótesis valvulares u otros motivos, se realice con dosis terapéuticas por ser la dosis más estudiada y con más experiencia en la práctica clínica, y porque confiere la mejor relación beneficio-riesgo. En los pacientes con prótesis valvulares es recomendable optar por la pauta cada 12 horas en lugar de la de 24 horas.

Pacientes oncológicos en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de cuatro a siete veces mayor que la población general de sufrir un evento de enfermedad tromboembólica (ETV) sintomático¹². Este riesgo de trombosis aumenta cuando se administra tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)¹³.

Según la última revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, el riesgo de sufrir ETV en los pacientes con cáncer en tratamiento con AEE es de un 52% respecto a los pacientes oncológicos que no reciben dicho tratamiento (riesgo relativo: 1,52; intervalo de confianza del 95%: 1,34-1,74), sin que se hayan encontrado diferencias entre los diversos AEE¹⁴.

Se estima que el coste sanitario de un paciente oncológico que desarrolla ETV es un 80% mayor que el del paciente oncológico sin ETV, lo cual supone unos 34.000 dólares americanos más por paciente con ETV¹⁵. Sin embargo, no disponemos de estimaciones sobre el sobrecoste atribuible a los AEE, ni datos de su coste-efectividad.

Las complicaciones tromboembólicas de los AEE pueden ser desencadenadas por unos valores altos de hemoglobina. Tal como sugieren las guías ASCO/ASH (*American Society of Clinical Oncology* y *American Society of Hematology*), la utilización de AEE para corregir la anemia de los pacientes con cáncer debe mantener unos valores de hemoglobina de alrededor de 11 g/dl. Cifras superiores se asocian con un incremento del riesgo de aparición de sucesos tromboembólicos¹⁶. Sin embargo, también se ha propuesto que los AEE podrían tener un efecto protrombótico independiente de la situación de la hemoglobina¹⁷.

No se ha evaluado en ningún ensayo clínico aleatorizado la estrategia de reducir el riesgo de ETV en pacientes oncológicos en tratamiento con AEE mediante un tratamiento anticoagulante o antiagregante.

La guía ASCO, la guía ESMO (*European Society of Medical Oncology*) y la revisión Cochrane coinciden en que el incremento del riesgo de ETV debe valorarse frente a los potenciales beneficios de los AEE, teniendo en cuenta cada paciente y sus circunstancias^{14,18,19}.

Complicaciones del tratamiento anticoagulante

Aumento del riesgo hemorrágico

Las diferentes HBPM sufren sólo eliminación renal, lo cual puede suponer un efecto acumulativo en los pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Estos pacientes, tratados con dosis estándar de HBPM, pueden tener valores elevados de anti-Xa y por tanto un alto riesgo de sangrados. Por ello, en los pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda la utilización de heparina sódica o monitorizar la actividad anti-Xa si el tratamiento es con HBPM.

La anticoagulación oral con AVK puede ser problemática en los pacientes oncológicos. Situaciones frecuentes en estos pacientes, como malnutrición, disfunción hepática, polimedicación, etc., pueden ocasionar variaciones en el INR.

Además, los pacientes con cáncer tienen una mayor tasa de recurrencia de la ETV²⁰ y un mayor riesgo de hemorragias durante la anticoagulación oral, comparados con pacientes no oncológicos²¹. Una alternativa en los pacientes con riesgo de sangrado es el uso de HBPM al 75% o el 80% de la dosis inicial tras 4 semanas de tratamiento anticoagulante a dosis plenas.

Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina es una complicación potencialmente peligrosa que ocurre en el 5% al 10% de los pacientes. Todos los expuestos a heparina de cualquier tipo y a cualquier dosis están en riesgo de trombocitopenia. Se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que desencadena un incremento de la formación de trombina.



El síntoma principal es una trombocitopenia brusca, con una caída del 50% en el recuento plaquetario con respecto al basal y complicaciones trombóticas que aparecen a los 5 a 14 días de iniciar el tratamiento con heparina.

La monitorización del recuento plaquetario en los pacientes que reciben heparina permite el diagnóstico precoz de la trombocitopenia. La demostración de la activación plaquetaria dependiente de heparina confirma el diagnóstico. Una vez confirmada la trombocitopenia inducida por heparina, o si la sospecha es alta, debe suspenderse la heparina y valorar el tratamiento con anticoagulantes alternativos²².

Necrosis cutánea por cumarínicos

La necrosis cutánea por cumarínicos aparece en un 0,01% a 0,1% de los pacientes tratados. Es más común en las mujeres, con una proporción de 9:1, en especial en las obesas. La necrosis suele aparecer al inicio del tratamiento con los derivados de la cumarina y generalmente se observa en pacientes que presentan déficit congénito de proteínas C o S.

Los primeros síntomas de lesión cutánea suelen surgir entre 3 y 6 días después del inicio del tratamiento. Las lesiones necróticas pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, pero tienden a afectar a áreas simétricas y ricas en tejido adiposo, por ejemplo las mamas y las nalgas. Los síntomas son dolor y parestesias seguidos por eritemas y aparición de lesiones purpúricas que evolucionan rápidamente a equimosis y más tarde a necrosis.

El tratamiento es tópico de soporte, incluyendo el desbridamiento quirúrgico. Está indicada la retirada de la anticoagulación oral, sustituyéndola por heparina. Una vez resuelto el cuadro pueden reiniciarse los cumarínicos de manera gradual²¹.

Lesiones cutáneas no necróticas

En un estudio prospectivo de 320 pacientes que recibían HBPM, 30 desarrollaron lesiones cutáneas en forma de placas eritematosas, pruriginosas y no necróticas. En la mayoría de los casos se identificó como causa un mecanismo de hipersensibilidad retardada²¹.

Cuando aparecen estas lesiones se recomienda el cambio de HBPM, aunque se ha descrito reactividad cruzada.

Osteoporosis

En 2006, un estudio retrospectivo con 14.564 pacientes mostró que el uso de warfarina durante más de 1 año estaba vinculado con un 60% de aumento del riesgo de fracturas por osteoporosis

en hombres; sin embargo, no se encontró esta asociación en mujeres. El mecanismo por el cual se producía este efecto se asoció a una ingesta reducida de vitamina K (que es necesaria para la mineralización ósea) o a la interacción de la warfarina con la carboxilación de ciertas proteínas de los huesos²³.

Síndrome del dedo del pie azul

Otra complicación poco frecuente que puede producirse al iniciar el tratamiento con warfarina es el síndrome del dedo del pie azul (o embolia por colesterol). Se cree que se debe a pequeños depósitos de colesterol que se liberan y fluyen por los vasos sanguíneos hasta llegar a la piel de los pies, lo que provoca un color púrpura azulado y puede ser doloroso. La aparición de este síndrome puede requerir la suspensión del tratamiento con warfarina.

Conclusiones

- En la actualidad, en las principales guías oncológicas sobre cáncer y trombosis (ASCO, *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN], ESMO, Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM], *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [ISTH] y ACCP) no se establecen recomendaciones específicas sobre qué hacer en los pacientes que reciben fármacos anticoagulantes por una indicación no oncológica cuando son diagnosticados de cáncer y van a recibir quimioterapia. En esta situación clínica, una estrategia de tratamiento efectiva, segura y empleada con frecuencia es el cambio a anticoagulación con HBPM a dosis terapéuticas. A pesar de la ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, hay varias razones clínicas a favor de este cambio.
- Se recomienda valorar individualmente el riesgo-beneficio del uso de agentes eritropoyéticos y el riesgo trombótico en los pacientes con cáncer.
- En caso de anticoagulación con HBPM en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda el ajuste de dosis según la función renal y monitorizar la actividad anti-Xa y el aclaramiento de creatinina.
- Se recomienda realizar un recuento plaquetario antes del comienzo del tratamiento con heparina y monitorizar las plaquetas en las semanas posteriores.

Bibliografía

1. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. *The Oncologist*. 2005;10:72-9.
2. Noble SI, Shelley MD, Coles B, Williams SM, Wilcock A, Johnson MJ. Association for Palliative Medicine for Great Britain and Ireland. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9:577-84.
3. Grogan KM, Wong C, Nutescu EA, Shord SS. Examining differences in weekly warfarin dose in patients with and without cancer. *Ther Drug Monit*. 2007;29:638-43.
4. Le Maître A, Ding K, Shepherd FA, Leigh N, Arnold A, Seymour L. NCIC Clinical Trials Group. Anticoagulation and bleeding: a pooled analysis of lung cancer trials of the NCIC Clinical Trials Group. *J Thorac Oncol*. 2009;4:586-94.
5. Yano R, Kurokawa T, Tsuyoshi H, Shinagawa A, Sawamura Y, Matsunaga A, et al. Transient elevation of international normalized ratio during cisplatin-based chemotherapy in patients who are taking warfarin. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e55.
6. Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5:175-80.
7. Saif MW, Wasif N. Interaction between capecitabine and gemcitabine with warfarin in a patient with pancreatic cancer. *JOP*. 2008;9:739-43.
8. Arai S, Mitsufuji H, Nishii Y, Onoda S, Ryuge S, Wada M, et al. Effect of gefitinib on warfarin antithrombotic activity. *Int J Clin Oncol*. 2009;14:332-6.
9. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:592-600.
10. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42:342-53.
11. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2102;141(2 Suppl):e326S-50S.
12. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
13. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1532-42. *Erratum in Lancet*. 2009;374:28.
14. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.
15. Sheikh S, Littlewood TJ. Erythropoiesis-stimulating agents for anemic patients with cancer. *Expert Rev Hematol*. 2010;3:697-704.
16. Rizzo D, Lichtin AE, Woolf SH. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol*. 2002;20:4083-107.

17. Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, Scudder SA, Ryu JK. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer*. 2003;98:1514-20.
18. Mandala M, Falanga A. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22:85-92.
19. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, *et al*. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4996-5010.
20. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, *et al*. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53.
21. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, *et al*. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062-72.
22. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang IK. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1071-82.
23. Muniesa C. Necrosis cutánea por cumarínicos. *Piel*. 2004;19:255-60.

Abreviaturas

AAS:	ácido acetilsalicílico	LHRH:	hormona liberadora de gonadotropina
ACCP:	<i>American College of Chest Physicians</i>	lpm:	latidos por minuto
AEE:	agentes estimulantes de la eritropoyesis	MP:	micropartículas
ASCO:	<i>American Society of Clinical Oncology</i>	NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ASH:	<i>American Society of Hematology</i>	OR:	<i>odds ratio</i>
AVK:	antagonistas de la vitamina K	PC:	procoagulante del cáncer
CPA:	acetato de ciproterona	PIGF:	factor de crecimiento placentario
CVC:	catéter venoso central	RM:	resonancia magnética
DE:	desviación estándar	RR:	riesgo relativo
ECG:	electrocardiograma	RRR:	reducción del riesgo relativo
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>	Rx:	radiografía
ESMO:	<i>European Society of Medical Oncology</i>	s.c.:	subcutáneo
ETV:	enfermedad tromboembólica venosa	SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>	SNS:	Sistema Nacional de Salud
FGFb:	factor de crecimiento de fibroblastos básicos	TC:	tomografía computarizada
FT:	factor tisular	TEP:	tromboembolia pulmonar
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	TMX:	tamoxifeno
HBPM:	heparina de bajo peso molecular	TNF:	factor de necrosis tumoral
HNF:	heparina no fraccionada	TTPA:	tiempo de tromboplastina parcial activado
HR:	<i>hazard ratio</i>	TVP:	trombosis venosa profunda
i.v.:	intravenoso	UI:	unidades internacionales
IC:	intervalo de confianza	UPE:	TEP incidental
ICC:	insuficiencia cardíaca congestiva	VCI:	vena cava inferior
IMC:	índice de masa corporal	VEGF:	factor de crecimiento del endotelio vascular
INCA:	<i>Institut National du Cancer</i>		
INR:	<i>International Normalized Ratio</i>		
ISTH:	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>		



con la colaboración de:

SANOFI 