



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

TROMBOSIS

ASOCIADA AL CÁNCER

Revisión bibliográfica

AUTORA: SOFÍA IRENE BLASCO PRADA

TUTOR: Dr. CARLOS AGUILAR FRANCO

COTUTOR: Dr. JOSÉ LUIS PÉREZ CASTRILLÓN

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	1
a. Palabras clave.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1. Modelo celular de la hemostasia.....	2
2.2. Alteraciones hemostáticas en cáncer.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	4
4. OBJETIVOS.....	4
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
6. RESULTADOS.....	5
6.1. Epidemiología.....	5
6.2. Fisiopatología.....	6
6.3. Factores de riesgo.....	9
6.4. Eventos trombóticos.....	10
6.5. Prevención.....	11
a.) Prevención primaria.....	12
b.) Prevención secundaria.....	14
6.6. Tratamiento.....	14
a.) Tratamiento agudo.....	14
b.) Tratamiento prolongado.....	16
7. CONCLUSIONES.....	16
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18
9. ANEXOS.....	21

1. RESUMEN

La trombosis asociada al cáncer se trata de una complicación frecuente en el curso de la enfermedad, presentándose como una entidad de peor pronóstico y mayor gravedad en la población oncológica debido a sus altas tasas de recurrencia y complicaciones hemorrágicas. Esto último requiere un continuo análisis exhaustivo de la relación beneficio/riesgo de los fármacos clásicamente empleados, así como la investigación de aquellos más novedosos.

Tras los resultados obtenidos en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, la evidencia científica actual apoya el papel de los nuevos anticoagulantes orales (rivaroxabán, edoxabán y apixabán). Actualmente se propone su uso como primera opción de tratamiento profiláctico en pacientes ambulatorios de riesgo intermedio y alto (en este último caso, junto con la heparina de bajo peso molecular). También se han convertido en el tratamiento de elección tras el episodio trombótico, exceptuando las neoplasias gastrointestinales/genitourinarias. En estos casos está indicada la heparina de bajo peso molecular por una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas.

El avance en el conocimiento de las alteraciones hemostáticas y moleculares que favorecen el estado procoagulante, permite identificar las situaciones clínicas de mayor riesgo protrombótico. También facilita el manejo integral de estos pacientes, seleccionando las terapias anticoagulantes y sistémicas que supongan un mayor beneficio, según las características intrínsecas de cada paciente y tumor.

Por todo ello, se ha estimado conveniente la realización de una revisión bibliográfica que recoja la evidencia científica más actual sobre esta entidad, al tratarse de un pilar fundamental en el abordaje multidisciplinar de estos pacientes.

a. PALABRAS CLAVE

Trombosis asociada al cáncer, hemostasia, enfermedad tromboembólica venosa, trombopprofilaxis, anticoagulantes orales directos.

2. INTRODUCCIÓN

La trombosis asociada al cáncer (TAC) es una entidad frecuente en los pacientes oncológicos, presentándose como una condición de mal pronóstico al aumentar la morbimortalidad. De hecho, se trata de la segunda causa de mortalidad en este grupo de pacientes, viéndose únicamente superada por las complicaciones infecciosas. (8)

2.1. MODELO CELULAR DE LA HEMOSTASIA

El clásico modelo de hemostasia, conocido como el de la “cascada”, describe una serie de reacciones proteolíticas en cadena hasta llegar a la síntesis de un trombo de fibrina estabilizada. Si bien el éxito principal de este sistema fue la adecuada correlación entre las vías intrínseca y extrínseca con los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) y protrombina (TP), ha demostrado no ajustarse a la consecución de la hemostasia *in vivo*. (1) (2)

La visión actual del sistema hemostático proporciona un total protagonismo a las superficies celulares en el desarrollo de reacciones enzimáticas que culminan en la formación de un coágulo de fibrina, frente a la visión tradicional de la coagulación como fenómeno llevado a cabo en un entorno plasmático. El proceso mencionado requiere dos tipos celulares: aquellos que expresan el factor tisular (FT) en su superficie, y las plaquetas. Uno de los objetivos principales de la hemostasia es el mantener las reacciones de la coagulación localizadas a nivel de la superficie celular donde se produce la lesión endotelial para evitar una activación a nivel sistémico. (1)

Este nuevo modelo revisado no excluye al clásico puesto que reconoce la existencia de las vías intrínsecas y extrínsecas, complementarias entre sí, que actúan sobre diferentes superficies celulares. No obstante, sí modifica sus definiciones y enumera tres fases en las que se desarrolla el proceso hemostático. (2)

La vía extrínseca o del FT está formada por los complejos FVIIa/TF y FXa/FVa y es el punto de partida, actuando a nivel de la célula que expresa el FT. A su vez, el FXII y el cininógeno de alto peso molecular han sido excluidos de la vía intrínseca, por lo que esta vía se compone del FXIa y los complejos FIXa-FVIIIa y FXa-FVa (este último común a ambas vías), y actúa sobre la superficie plaquetaria.

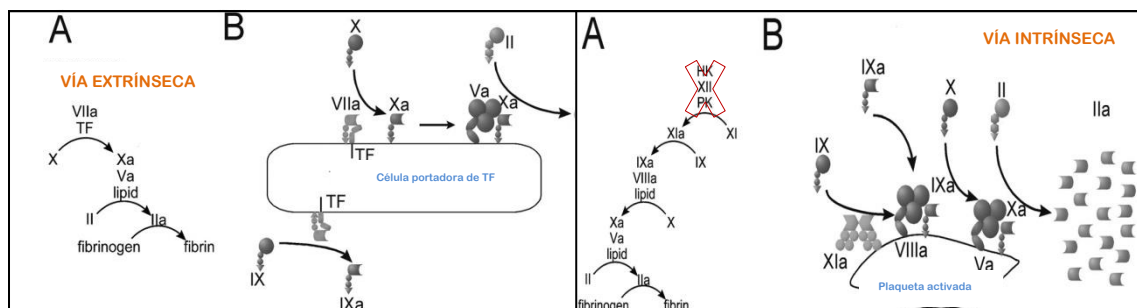


Figura 1. Representación esquemática de las vías extrínseca (izquierda), que tiene lugar en la superficie de las células portadoras de FT, e intrínseca (derecha), la cual sucede sobre las plaquetas activadas. Cabe destacar la omisión del FXII, HK (cininógeno de alto peso molecular) y PK (precalicreína) en el nuevo modelo. Fuente: adaptación propia de la imagen obtenida de la referencia nº2.

En la fase de iniciación se produce la activación de la coagulación a través del FT. El FT es una proteína integral de membrana localizada en la superficie de la célula que la sintetiza, la cual en condiciones fisiológicas se ubica en el espacio extravascular. También puede expresarse en las células endoteliales o en monocitos en estado inflamatorio, favoreciéndose el proceso trombótico. Este patrón de expresión del FT permite que la activación inicial y posterior propagación queden limitadas a la superficie celular, impidiendo la activación sistémica de la coagulación. (1)

La fase de amplificación tiene como objetivo una activación plaquetaria eficaz y un reclutamiento amplio de plaquetas en el lugar de la lesión endotelial que permita la síntesis suficiente de fibrina, con la consecuente formación de un coágulo estable. (1)

Por último, la fase de propagación transcurre en la superficie de las plaquetas activadas. (1) Durante esta fase se forman los complejos tenasa (FIXa-FVIIIa) y protrombinasa (FXa-FVa-FIIa) en la superficie plaquetaria, lo cual permite una gran producción de trombina. (2)

2.2. ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN EL CÁNCER

En los pacientes oncológicos se ha evidenciado la activación constitutiva de la vía extrínseca a raíz del estudio de Kakkar (3), en el que demostró el aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de FT y FVIIa en este grupo de pacientes.

Otro estudio, realizado por Hoffman, (4) ha revelado que asimismo los FVIIIa, FIXa y FXIa se hallan en mayor cantidad en los pacientes con cáncer, por lo que propone una posible implicación de la vía intrínseca.

Otros elementos de la hemostasia que se encuentran alterados cuantitativamente son el FVa, marcadores de activación de la coagulación (trombina-antitrombina, dímero D) y el sistema fibrinolítico (trombomodulina, proteína C). (5) En el caso de la proteasa del factor Von Willebrand (ADAMTS13), se ha documentado una actividad deficiente en enfermedades diseminadas. (6) Además del consecuente aumento de factor Von Willebrand, la hemostasia primaria se encuentra afectada por la activación y agregación plaquetaria por parte de las células tumorales, de forma directa (liberación de trombina, ADP) o indirecta tras la interacción con el huésped. (7)

En los últimos años se ha postulado una posible asociación bidireccional entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y el cáncer. A la ya conocida relación entre el cáncer y el estado protrombótico que éste produce, se añade la evidencia de que los propios eventos procoagulantes pueden originar desórdenes tumorales. La

formación de fibrina induce la expresión de IL-8 y VEGF, favoreciendo la angiogénesis. También aumentan los niveles de FT que, junto al FVIIa, activan la vía MAPK, implicada a su vez en la inducción de los genes relacionados con la angiogénesis, migración y proliferación celular. (6)

3. JUSTIFICACIÓN

El conocimiento y manejo óptimo de los eventos trombóticos, tanto en su prevención como en su tratamiento, resultan un pilar fundamental en el abordaje integral de los pacientes oncológicos.

Por un lado, se trata de una entidad frecuente con valor pronóstico en esta población, debido a distintos mecanismos moleculares de la propia enfermedad, terapias dirigidas frente a ésta y/o factores intrínsecos del paciente.

Por otro lado, la probabilidad de recurrencia es mayor que en otros contextos, a la vez que aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas al instaurar la terapia anticoagulante. Esto último requiere un análisis exhaustivo y continuo de la relación beneficio/riesgo de los fármacos clásicamente empleados, así como la investigación de aquellos más novedosos, como los nuevos anticoagulantes orales.

Por todo ello, se ha estimado conveniente la realización de una revisión bibliográfica que recoja la evidencia científica más actualizada, con especial interés en la irrupción reciente de los anticoagulantes orales directos y sus ventajas en esta entidad.

4. OBJETIVOS

- Conocer las implicaciones de las alteraciones específicas y características de la hemostasia en la población oncológica.
- Comprender e integrar los diferentes mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la trombosis asociada al cáncer, con el fin de poder identificarlos en la práctica clínica, y establecer una estratificación según el riesgo.
- Analizar los diferentes grupos de riesgo según los parámetros disponibles, para seleccionar aquellos de alto riesgo y poder decidir si la prevención, tanto como primaria como secundaria, está indicada en ellos, así como su duración.
- Revisar la actual evidencia científica y vías de investigación en referencia a los diferentes regímenes de tromboprolifaxis y tratamiento existentes, tratando de recopilar aquellos con mayor relación beneficio/riesgo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para elaborar este trabajo y alcanzar los objetivos previamente expuestos, se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva a través de la base de datos de PubMed. Las palabras claves introducidas fueron “cancer-associated thrombosis” “thromboembolism”, obteniendo 588 resultados. La búsqueda se redujo a 145 artículos por los siguientes criterios de exclusión: aquellos anteriores al año 2010, aquellos redactados en otro idioma diferente al inglés, aquellos centrados en especies distintas a la humana y aquellos cuyo texto completo no estaba disponible gratuitamente.

Una vez realizada la búsqueda, se llevó a cabo el proceso de preselección, con un total de 44 artículos, tras descartar aquellos similares entre sí y priorizar las revisiones (sistemáticas y meta-análisis) y ensayos clínicos recientes; todo ello consensuado con el tutor.

El resultado final de la selección definitiva fueron un total de 28 artículos. A su vez, fueron añadidas aparte otras publicaciones consultadas, hasta completar el total de 34 fuentes de información que conforman la bibliografía.

6. RESULTADOS

6.1. EPIDEMIOLOGÍA

A partir de un estudio de casos y controles (MEGA) (9), con una muestra de más de 3200 pacientes diagnosticados de ETEV, se extrajeron las siguientes conclusiones:

- En todos los pacientes con cáncer el riesgo de ETEV es 7 veces mayor que en la población no oncológica. Además, el riesgo de sufrir una hemorragia grave a causa del tratamiento anticoagulante se ve duplicado.
- Este riesgo aumenta sustancialmente durante los meses siguientes al diagnóstico: es 54 veces mayor en los tres primeros meses, disminuyendo rápidamente hasta situarse en un riesgo de 14 durante el primer año, y de 3,6 al completarse el tercer año. No obstante, el riesgo continuó siendo elevado hasta pasados 15 años desde el hallazgo de la enfermedad.
- En ciertos tipos de cáncer el riesgo se incrementa de forma exponencial: en neoplasias hematológicas hasta 28 veces, en cáncer de pulmón 22 veces más y en cáncer gastrointestinal (GI), 20 veces.
- En los casos de enfermedad avanzada con presencia de metástasis a distancia, el riesgo se multiplica hasta 19,8 veces.

De forma global, los pacientes oncológicos constituyen el 20% de diagnósticos de trombosis venosa profunda (TVP) (5). A su vez, hasta el 10% de los pacientes que presentan TVP idiopática son diagnosticados de cáncer el primer año. (8)

El estudio de Khorana (10) estimó la incidencia de ETEV en pacientes oncológicos hospitalizados con tratamiento antineoplásico. Determinó que la mortalidad es superior en dicho grupo en comparación con pacientes sin diagnóstico de neoplasia (OR 2.01; $P < 0.0001$), evidenciándose un mayor riesgo entre los pacientes con metástasis (OR 2.06; $P < 0.0001$) que en aquellos sin dicha condición (OR 1.62; $P < 0.0001$).

Por otro lado, el proyecto RISTOS (11) examinó prospectivamente la epidemiología de TAC tras una cirugía oncológica. Entre el total de 2373 pacientes que se sometieron a cierto procedimiento quirúrgico, la tasa de mortalidad fue del 1,72%, siendo debida casi en la mitad de los casos (46,3%) a un evento trombótico.

6.2. FISIOPATOLOGÍA

Se ha comprobado que en el cáncer existe un estado procoagulante debido a la presencia de anomalías en cada uno de los componentes de la Triada de Virchow (estasis sanguínea, hipercoagulabilidad y lesión endotelial), por lo que la asociación entre dicha enfermedad y los episodios trombóticos es clara. No obstante, no se conocen con exactitud los mecanismos etiopatogénicos y por ello se ha determinado que el origen de dicha asociación es multifactorial. (5)

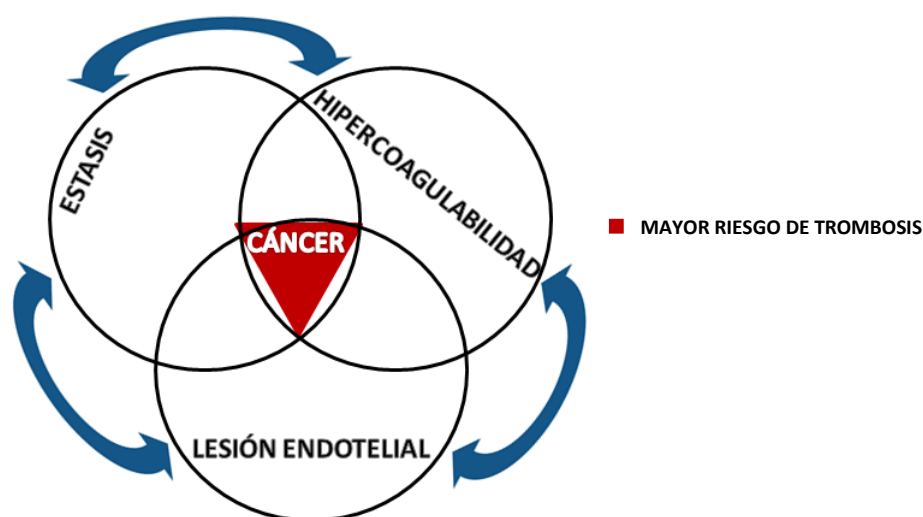


Figura 3. Triada de Virchow: representación de sus 3 componentes (indicándose la relación bidireccional entre ellos) y de la situación de mayor riesgo trombótico (resultado de la conjunción de sus componentes), la cual está documentada en cáncer por la presencia de anomalías que dan lugar a la aparición de todos los componentes de la triada de Virchow. Fuente: elaboración propia, basada en referencia n°6.

Los mecanismos moleculares que se han descrito se dividen en directos e indirectos, en caso de que resulten de la interacción de las células tumorales con el huésped.

- **MECANISMOS MOLECULARES DIRECTOS**

- Factor tisular (FT): expresado por fibroblastos, células endoteliales y monocitos ante cualquier lesión tisular. En las células malignas se encuentra presente de forma constitucional, correlacionándose inversamente con el grado de diferenciación tumoral. (5) Se ha demostrado su relación con la aparición de TAC en la leucemia promielocítica aguda (LPA), adenocarcinoma pancreático y de células claras de ovario. El uso de ácido trans-retinoico en LPA, con el objetivo de inducir la diferenciación celular, se asoció a un menor estado de hipercoagulabilidad al reducir la expresión de FT. (7)
- Micropartículas portadoras de factor tisular (TFMP): pequeñas estructuras vesiculares de membrana liberadas por células apoptóticas, endoteliales, tumorales y monocitos. Contienen una elevada concentración de FT y fosfatidilserina, la cual aporta cargas negativas que permiten el ensamblaje de los componentes de la coagulación (5). Algunas moléculas carecen del dominio transmembrana, habiendo sido posible relacionar, de forma significativa, sus concentraciones plasmáticas con la aparición de ETEV. (7)
- Procoagulante del cáncer: proteasa de cisteína hallada exclusivamente en tejidos no diferenciados, como el tumoral y fetal. Se ha descubierto su implicación en la activación directa del FX (en ausencia del complejo FVIIa-FT), con la consecuente formación de trombina y fibrina. (6)
- Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1): un estudio ha confirmado recientemente la relación significativa entre la trombosis arterial y la administración de bevacizumab y otros fármacos antiangiogénicos. Este fármaco antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) aumenta los niveles de PAI-1, y el uso de un inhibidor de PAI-1 disminuyó significativamente el efecto trombótico de dicho fármaco. (5)

- **MECANISMOS MOLECULARES INDIRECTOS**

- Micropartículas (TFMP): figuran también como mecanismo indirecto al ser liberadas por células endoteliales y monocitos, tras activarse por citoquinas proinflamatorias procedentes de las células cancerosas. (7)
- Citoquinas proinflamatorias: liberadas por las células cancerosas (mecanismo directo) y por el huésped como respuesta reactiva (mecanismo indirecto). (6) El factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1) inducen la

expresión de FT, PAI-1 y factor Von Willebrand, e inhiben la producción de sustancias antitrombóticas (trombomodulina, óxido nítrico). Además se les ha atribuido un posible efecto tóxico sobre el endotelio vascular, favoreciendo la liberación de micropartículas en el síndrome de obstrucción sinusoidal. (5)

- Moléculas de adhesión: descritas en el carcinoma colorrectal. Las células cancerígenas expresan E-selectina, que se adhiere a la P-selectina de las células endoteliales, formando agregados celulares que favorecen la expresión de FT y enlentecimiento del flujo sanguíneo. (7) (12)
- Trampas extracelulares de neutrófilos (NET): bajo el concepto de NET, se engloban histonas y proteínas excretadas por los neutrófilos bajo estímulos infecciosos o inflamatorios. (7) En los últimos años se ha descubierto que activan a las células endoteliales, promoviendo la liberación de factor Von Willebrand, aumento de FT y activación de la coagulación por la vía de contacto. Las histonas además generan fibras más gruesas de trombina, de forma que los NETs se han relacionado con trombos más estables. Su inhibición mediante DNasa I e inhibidor de la elastasa de neutrófilos reduce de forma significativa la formación de dichos trombos. (13)

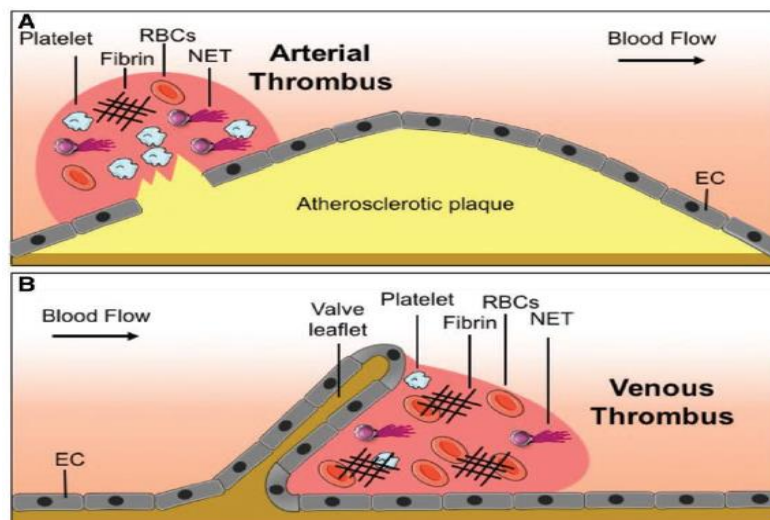


Figura 4. Inmunotrombosis: término creado en 2013 que relaciona la respuesta inmunitaria innata y la coagulación sanguínea tras los últimos avances descubiertos, como es el papel de los NETs. Tanto en las trombosis arteriales como venosas, la inflamación (en la que tiene gran contribución los neutrófilos) favorece la activación endotelial, y ésta, a su vez, la formación local de NETs, perpetuando la situación procoagulante. Fuente: referencia nº13.

- Mucinas: adquieren carácter protrombótico al interactuar con células sanguíneas mediante selectinas. (5)
- Hipoxia: actúa a través de varios mecanismos. Por un lado, aumenta los niveles de ADP, promoviendo la agregación plaquetaria, y la liberación de factor Von Willebrand y P-selectina almacenados en los cuerpos de Weibel-

Palade. Por otro lado, la hipoxia causa disfunción endotelial al aumentar los niveles de fosfolipasa A2. Dicha molécula favorece la producción de prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF), que a su vez activa también a los neutrófilos y éstos se adhieren al endotelio dañado. (5)

- Quimioterapia (QT): tamoxifeno, talidomida, bevacizumab, cisplatino. Este último produce la apoptosis de células cancerígenas y endoteliales, liberándose citoquinas proinflamatorias y micropartículas. También aumenta los niveles de FT a partir de los monocitos, especialmente al inicio del tratamiento. (5)
- Agentes estimulantes de la eritropoyetina: epoetina, darbepoetina, de uso habitual por el frecuente hallazgo de anemia en pacientes oncológicos. Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (6) sugiere que estos agentes están relacionados con un aumento del 67% del riesgo de trombosis venosa. De ahí la recomendación de restringir su uso en pacientes con tumores sólidos, para los cuales se ha asociado incluso a un efecto negativo sobre la supervivencia.

6.3. FACTORES DE RIESGO

Tal y como se describió previamente, el cáncer per-se es un factor de riesgo común para este grupo de pacientes, pero hay otros también implicados.

En cuanto a los factores de riesgo propios de cada paciente (7), destacan algunos como la edad avanzada, la cual se suele acompañar de otros como actividad física baja e inmovilidad, comorbilidades (insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, obesidad o infección concomitante, la cual es uno de los factores más importantes), trombofilia, tratamiento hormonal e historia previa de trombosis (riesgo anual de TAC recurrente del 21%). (8)

Otros factores de riesgo dependen de la enfermedad oncológica (5). El tipo de cáncer modifica la incidencia de TAC debido a mecanismos específicos de cada tipo de tumor, algunos de los cuales fueron relatados previamente. Entre los cánceres asociados a una mayor incidencia se incluyen el de páncreas, sistema nervioso central (SNC), riñón, estómago, ovarios, pulmón y linfoma. En cambio, las neoplasias de cabeza y cuello, vejiga, mama, esófago, endometrio y cérvix suponen tasas relativamente bajas de TAC. (6) Un estadio avanzado (enfermedad regional en lugar de local) también aumenta la probabilidad de sufrir un episodio trombótico, especialmente cuando se trata de metástasis a distancia. Otros factores locales como la compresión vascular directa por el tumor, aumenta el riesgo de TAC por éstasis

sanguíneo. Con respecto a la histología, los adenocarcinomas productores de mucina (páncreas, pulmón, tracto GI) y el carcinoma no microcítico de pulmón se relacionan con un aumento del riesgo. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico también influye de forma significativa; cuanto menor sea (los primeros 6 meses), mayor riesgo de TAC, por los motivos mencionados en la sección de fisiopatología. Algunos subtipos de cánceres de alto riesgo trombótico también son de alto riesgo hemorrágico (gastrointestinales, genitourinarios).

Se ha demostrado que la terapia antitumoral aumenta el riesgo de trombosis. Blom llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en 2004 (14) comparando el riesgo de TAC en pacientes que recibían QT frente al resto de población oncológica. Al inicio del tratamiento, la incidencia de TAC fue un 1.93% mayor en un período de 2,4 meses (tasa de TAC de 0,8%/mes en comparación con la tasa de 0,04% al mes para toda la población con cáncer, la cual ya tiene un riesgo mayor per-se).

Los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) en monoterapia se han relacionado con tasas de TAC del 2%, pero en combinación con dexametasona, dicha incidencia aumenta hasta el 26%. Un estudio realizado por Rajkumar (15) ha descrito un menor efecto trombótico por parte de la lenalidomida, especialmente si se administra junto con ácido acetilsalicílico (AAS). Por ello, en estos casos está indicada la tromboprolifaxis mediante AAS, heparina bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales directos (ACODs). (20) Con respecto al tamoxifeno y los inhibidores de la aromataasa, estos últimos han demostrado un menor riesgo de TAC tras 68 meses de seguimiento (tasa de trombosis de 4,5% en pacientes con tamoxifeno en comparación con 2,8% en el caso de anastrozol). Otros quimioterápicos, como los antiangiogénicos (bevacizumab) o cisplatino han sido explicados anteriormente. (5) Otro factor influyente, además del agente empleado, es el modo de administración. El catéter venoso central tiene una incidencia de TVP del 27-67%, con progresión a TEP en el 15-36% de los casos. No obstante, la mayoría de episodios trombóticos asociados a catéter son asintomáticos o se manifiestan con signos clínicos inespecíficos, por lo que se estima que están infradiagnosticados. (6)

6.4. EVENTOS TROMBÓTICOS

Las complicaciones trombóticas, comprendidas bajo el término de TAC, se dividen en venosas y arteriales. (5)

En las manifestaciones venosas se engloban la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP), la trombosis asociada a catéteres venosos

centrales y cualquier otra trombosis en territorio venoso (esplácnico, cerebral). Todas ellas se describen bajo el término de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). (8) Tienen la particularidad de presentar peor pronóstico y mayor gravedad en pacientes oncológicos debido a sus altas tasas de recurrencia y de complicaciones hemorrágicas por el tratamiento anticoagulante. (5) Prandoni publicó en 2002 un estudio prospectivo (16) en el que examinó el riesgo de trombosis y hemorragias recurrentes durante el tratamiento anticoagulante en 842 pacientes con ETEV, con y sin cáncer. La incidencia de trombosis y hemorragia recurrentes en pacientes oncológicos fue 3,2 (20,7% vs 6,8%) y 2,2 veces mayor (12,4% vs 4,9%), respectivamente. La aparición de estas complicaciones en el curso del tratamiento antitumoral se asocia con peor evolución de la enfermedad neoplásica y menor supervivencia.

ETEV es la segunda causa global de muerte en pacientes con cáncer, y la primera en los 30 días posteriores a una intervención quirúrgica (estudio RISTOS). (11) Más allá de dicha elevada mortalidad, está relacionada con una alta morbilidad por sus complicaciones a largo plazo: trombosis venosas y hemorragias recurrentes, síndrome post-trombótico e hipertensión pulmonar secundaria a TEP crónico. El 30% de los pacientes sufre el síndrome post-trombótico, bajo el que se incluyen una serie de manifestaciones clínicas propias de la insuficiencia venosa secundaria, como dolor y debilidad en extremidades inferiores, edema y úlceras en los casos más graves. La hipertensión pulmonar ocurre en el 4-5% de los pacientes con diagnóstico de TEP. (6)

Según un reciente estudio retrospectivo (17), la tasa de trombosis arterial es del 4.7% en pacientes afectados de cáncer en comparación con 2.2% en aquellos sin el diagnóstico. La particularidad en la etiopatogenia de la trombosis arterial asociada al cáncer reside en que el sustrato puede ser una placa ateromatosa (daño endotelial), pero también ocurre en ausencia de ésta, a través de las moléculas secretadas por las células cancerígenas o la acción de quimioterápicos (bevacizumab, sorafenib...)

Un metaanálisis (18) ha determinado que la trombosis venosa y la arterial se activan de forma simultánea. El hecho de haber presentado una de ellas, aumenta significativamente el riesgo de aparición de la otra.

6.5. PREVENCIÓN

Una encuesta inglesa realizada en 2003 mostró que más del 27% de los oncólogos desconocían el riesgo per-se de sus pacientes de sufrir complicaciones trombóticas. Además, más del 60% no creían que la terapia hormonal o la quimioterapia aumentara dicho riesgo, y aproximadamente el 80% no empleó tromboprolifaxis. (6)

A. PREVENCIÓN PRIMARIA

Clásicamente se ha tratado de estimar la probabilidad de sufrir un primer evento trombótico en base a los factores de riesgo conocidos. La escala predictiva de Khorana estratifica el riesgo de ETEV asociada a QT en bajo, intermedio o alto según 5 variables: IMC, localización tumoral, recuento leucocitario y plaquetario, y nivel de hemoglobina. Posteriormente se optimizó este modelo con la incorporación de dos marcadores: p-Selectina soluble y dímero D. En la actualidad se ha propuesto como alternativa, con óptimos resultados, la estimación del riesgo en base al dímero D y la localización del tumor, a la vez que aumenta el interés por el factor tisular y las micropartículas como biomarcadores predictivos. (12)

TABLA 1: Escala predictiva de Khorana

VARIABLES DE LA ESCALA PREDICTIVA DE KHORANA	PUNTUACIÓN
1. Localización tumoral: <ul style="list-style-type: none"> • Estómago, páncreas • Ginecológico, pulmón, vejiga, testículo 	2 (muy alto riesgo) 1 (alto riesgo)
2. IMC \geq 35 kg/m ²	1
3. Plaquetas \geq 350.000/mm ³	1
4. Leucocitos $>$ 11.000/mm ³	1
5. Hemoglobina $<$ 10 g/dL	1
NUEVAS VARIABLES INCORPORADAS	PUNTUACIÓN
* P-Selectina soluble \geq 53,1 mg/mL	1
* Dímero D \geq 1,44 mcg/mL	1

La escala de Khorana estratifica el riesgo de ETEV en pacientes ambulatorios que reciben QT. En función a la puntuación obtenida, el riesgo se clasifica como bajo (0), intermedio (1-2) o alto (\geq 3). Los marcadores P-Selectina y dímero D han sido incorporados a la tabla por su correlación con la aparición de trombosis. Fuente: elaboración propia, basada en referencia n°13.

En el grupo de pacientes ambulatorios que reciben QT, el ensayo clínico SAVE-ONCO (19) demostró que la HBPM (semuloparina subcutánea 20 mg/24h) es segura y eficaz, al reducir significativamente el riesgo de TAC frente a placebo (HR=0,36; IC 95% 0,21-0,60; $p<$ 0,001), sin un aumento significativo de la incidencia de hemorragias (HR=1,44; IC 95% 0,98-2,11). Sin embargo, debido al elevado número necesario a

tratar (NNT=45), las guías clínicas evitan la recomendación de profilaxis rutinaria, centrándose únicamente en los pacientes de intermedio-alto riesgo (Score de Khorana ≥ 2). Por ello, las actuales vías de investigación se dirigen a este subgrupo con el objetivo de demostrar mayor eficiencia mediante la reducción del NNT. (20)

El ensayo clínico Cassini (21) en fase IIIb, estudia de forma pionera el uso profiláctico de un ACOD (rivaroxabán 10mg/24horas vs placebo durante 180 días) en pacientes ambulatorios con una puntuación de Khorana ≥ 2 . La diferencia en la incidencia de TEV durante el período de intervención (2,6% vs 6,4%) fue estadísticamente significativa a favor de rivaroxabán (HR=0,40; IC 95% 0,20-0,80); obteniéndose un NNT de 26. Por otra parte, la tasa de evento tromboembólico arterial fue menor en el grupo tratado (1,0% vs 1,7%), y el análisis preespecificado de su combinación con la variable principal (ETEV) reforzó dicho efecto protector (6,9% vs 10,7%; HR= 0,62; IC 95% 0,39-0,99). Por último, en el grupo de pacientes tratados con rivaroxabán se observó un aumento no significativo de hemorragias graves con respecto al grupo que recibía placebo (HR=1,96; IC 95% 0,59-6,49; p=0,26).

Otro ensayo en fase IIIb (AVERT) (22), de diseño y duración similares, ha evaluado la eficacia y seguridad de apixabán (2,5mg/12horas frente a placebo) como tromboprolifaxis primaria en pacientes ambulatorios de riesgo intermedio/alto (Khorana ≥ 2). La incidencia de ETEV disminuyó de forma significativa en el grupo que recibió fármaco activo (4,2% vs 10,2%) (HR=0,41; IC 95% 0,26-0,65; p<0,001); con un NNT de 17. En cuanto a hemorragias graves, se dieron 6 casos (2,1%) en el grupo tratado frente a las 3 (1,1%) del grupo placebo (HR=1,89; IC 95% 0,39-9,24; p<0,046).

El análisis combinado de ambos ensayos (23) concluyó que el beneficio neto (prevención de ETEV vs riesgo hemorrágico) de los ACODs se situó en 2,5. Debido a la selección de pacientes de riesgo intermedio-alto (Khorana ≥ 2) en estos ensayos frente a los de alto riesgo (Khorana ≥ 3) en los que fue estudiado el uso de HBPM, aumentó la reducción del riesgo absoluto de ETEV con ACODs frente a HBPM (5% vs 2%), con un riesgo similar de hemorragia grave (1%). Por ello, en los pacientes ambulatorios de riesgo intermedio que van ser tratados con QT se propone: tanto no realizar tromboprolifaxis como realizarla con ACOD (rivaroxabán o apixabán) durante 6 meses, siendo individualizada la decisión según el beneficio-riesgo. En aquellos pacientes de alto riesgo, está indicada la profilaxis pudiendo emplearse tanto la HBPM como un ACOD. (24)

Por otra parte, en los pacientes hospitalizados y/o intervenidos quirúrgicamente con bajo riesgo de sangrado, la evidencia científica determina la indicación de

tromboprolifaxis primaria rutinaria con HBPM. Ante la existencia de alto riesgo hemorrágico, las medidas mecánicas son de elección frente a las farmacológicas. En cambio, si el riesgo trombotico es elevado, ambos tipos deben ser empleados. (24) Un reciente meta-análisis compuesto por 39 ECAs (25), ha demostrado una disminución del 50% en la incidencia de TVP mediante la administración perioperatoria de heparina no fraccionada (HNF) y HBPM (esta última de elección por su alto perfil de seguridad) frente a medidas preventivas no farmacológicas. Otro meta-análisis (26) ha determinado la superioridad de la profilaxis extendida (2-6 semanas) frente a la convencional (<2 semanas) en cirugías abdominopélvicas.

B. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Una puntuación de Ottawa ≥ 1 (según sexo del paciente, tipo de cáncer, clasificación TNM, TAC previa) se correlaciona con un alto riesgo de recurrencia, al igual que niveles elevados de P-selectina soluble. (12) La HBPM es la terapia de elección frente a la warfarina según los resultados de los ensayos clínicos CLOT (dalteparina vs acenocumarol) (27) y CATCH (tinzaparina vs warfarina) (28). La preferencia de HBPM se debe a una mayor eficacia y seguridad, además de propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas que le han sido atribuidas y están siendo investigadas. (29) La administración de rivaroxabán o apixabán también está indicada según la última actualización de ASH Guidelines. (24)

Pese a las actuales indicaciones de las directrices basadas en las evidencias científicas descritas, el 75% de los pacientes no reciben una adecuada pauta anticoagulante profiláctica. Además del desconocimiento evidenciado en la encuesta realizada en 2003, se añaden otras situaciones adversas, como el mayor riesgo de los pacientes oncológicos a sufrir hemorragias. (8)

6.6. TRATAMIENTO

Tal y como se mencionó en el apartado de prevención secundaria, la HBPM y los ACODs (apixabán y rivaroxabán) son el tratamiento inicial de elección por sus beneficios clínicos frente al resto de anticoagulantes (24).

A. TRATAMIENTO AGUDO

Los ACODs (apixabán, rivaroxabán y edoxabán) se han convertido en el tratamiento agudo de elección tras el episodio de TAC, en detrimento de la HBPM. La evidencia científica actual apoya el uso de estos agentes durante 3-6 meses en pacientes

oncológicos, exceptuando aquellos con cáncer GI/genitourinario o alto riesgo hemorrágico GI, en cuyo caso estaría indicada la HBPM. (24)

El estudio de HOKUSAI-VTE Cancer (30), con diseño de no inferioridad, estudió la eficacia y seguridad de edoxabán (60mg/24h tras 5 días de HBPM) frente a dalteparina (200mg/24h el primer mes, 150mg/24h posteriormente). El objetivo principal fue una medida combinada de ETEV recurrente y complicaciones hemorrágicas en 12 meses, demostrando edoxabán no inferioridad frente a dalteparina (12,8% vs 13,5%; HR=0,97%, IC 95% 0,7-1,36; $p < 0,006$ para no inferioridad). Por separado, la incidencia de ETEV recurrente fue inferior, de forma no significativa, en el grupo que recibió edoxabán (7,9%) vs dalteparina (11,3%) (HR=0,71; IC 95% 0,48-1,05); $p = 0,09$) y el riesgo de sangrado mayor fue superior en este grupo (edoxabán 6,9% vs dalteparina 4%; HR=1,77; IC 95% 1,03-3,04; $p = 0,04$). Esto último se acentuó en los pacientes con neoplasias GI (12,7% tratados con edoxabán vs 3,6% con dalteparina). La mortalidad en ambos grupos fue similar.

Select-D (31) es otro ECA, con una muestra de 406 pacientes diagnosticados de TAC, asignados a rivaroxabán (15mg/12h durante 21 días, 20mg/24h posteriormente) o dalteparina (misma pauta que en el anterior estudio), durante 6 meses. Nuevamente se obtuvo una menor incidencia de ETEV recurrente en el grupo tratado con ACOD (4% vs 11% con dalteparina; HR=0,43; IC 95% 0,19-0,99) y un incremento no significativo de la tasa de hemorragias graves (6% vs 4% con dalteparina; HR=1,83; IC 95% 0,68-4,96). El riesgo hemorrágico fue mayor también en pacientes con cáncer GI, y en menor medida, urológico.

En el caso de apixabán, el estudio de Caravaggio (32) ha demostrado no inferioridad (a dosis estándar) en cuanto a prevención secundaria de ETEV con respecto a dalteparina (5,6% vs 7,9% respectivamente) (HR=0,63; IC 95% 0,37-1,07; $p < 0,001$ para no inferioridad), sin aumento de hemorragias graves (3,8% con apixabán vs 4% con dalteparina) (HR=0,82; IC 95% 0,40-1,69; $p = 0,6$). La tasa de hemorragias en pacientes con neoplasias GI/genitourinarias fue similar frente al resto de pacientes. Por ello, apixabán es el ACOD de elección en este subgrupo.

Actualmente no hay estudios acerca del uso de dabigatrán en TAC, por lo que su uso no está recomendado ni de forma profiláctica ni terapéutica. (29)

Un meta-análisis (33) en el que se incluyeron dichos ECAs, ha determinado que los ACODs reducen significativamente el riesgo de ETEV recurrente en comparación con la HBPM (5,2% vs 8,2% respectivamente) (RR=0,62; IC 95% 0,43-0,91; I^2 30%), sin

un incremento significativo de eventos hemorrágicos graves (4,3% con ACODs frente a 3,3% con HBPM) (RR=1,31; IC 95% 0,83-2,08; I² 23%). En cuanto a los resultados secundarios, es destacable el aumento no significativo de hemorragias GI y genitourinarias en el grupo tratado con ACODs, así como la reducción no significativa de hemorragias intracraneales y de mortalidad por causa hemorrágica.

Hasta la aparición de los ACODs, la evidencia científica acumulada respaldaba el uso de HBPM frente al resto de agentes. Un meta-análisis comparó los resultados de HBPM y warfarina, obteniendo una reducción de la tasa de ETEV recurrente del 40% a favor de HBPM (RR=0,60; IC 95% 0,45-0,80; p=0,0001), sin un aumento relevante de hemorragias graves (RR=1,07; IC 95% 0,65-1,75). No obstante, pese a haber sido relegados hasta tercera línea de tratamiento, los antagonistas de la vitamina K continúan siendo ampliamente empleados (47,7% de los pacientes tratados). (12)

En el caso de la HNF y fondaparinux, al no haber demostrado una eficacia inferior, se utilizan como alternativa segura de HBPM en casos de trombocitopenia inducida por heparina e insuficiencia renal (IR), respectivamente. (24)

B. TRATAMIENTO PROLONGADO

Debido al continuo pero a su vez, menor riesgo de ETEV recurrente después de 6 meses (estudio DALTECAN) (34), las guías clínicas recomiendan continuar con la terapia si perpetúan los principales factores de riesgo: quimioterapia sistémica, enfermedad activa (en progresión o en recaída) y metástasis a distancia.

En cuanto a los agentes disponibles, la HBPM es de elección frente a los antagonistas de la vitamina K, ya que estos últimos se asocian a mayores tasas de ETEV recurrente. (27) (28) Tras los resultados obtenidos del seguimiento de 12 meses en el estudio de HOKUSAI-VTE Cancer y Select-D, se ha propuesto el uso de edoxabán y rivaroxabán como alternativa, eficaz y segura, a HBPM también en tratamiento prolongado. Actualmente, además de estudiarse el resto de ACODs, se investiga el beneficio de dosis menores de anticoagulantes que permitan alargar la terapia en el tiempo minimizando el riesgo de complicaciones hemorrágicas. (24)

7. CONCLUSIONES

- La trombosis asociada al cáncer es una entidad frecuente en la población oncológica. La incidencia se ve incrementada por el propio cáncer per-se, factores intrínsecos del paciente, tratamientos antineoplásicos, tipo de tumor y

extensión del mismo. Su aparición se asocia a un peor pronóstico del proceso neoplásico subyacente, constituyéndose como la segunda causa de muerte.

- En el cáncer existe un estado procoagulante debido a una serie de alteraciones cuantitativas y cualitativas de la hemostasia, así como mecanismos moleculares derivados de la propia enfermedad (directos) y de su interacción con el huésped (indirectos). Su conocimiento permite, además de identificar aquellos subtipos de mayor riesgo trombótico, poder optimizar el manejo de estos pacientes empleando dianas terapéuticas y evitando aquellos agentes que favorecen el estado procoagulante. Recientemente se ha postulado que la relación entre el cáncer y los fenómenos trombóticos es bidireccional, puesto que la trombosis favorece la angiogénesis y migración y proliferación celulares
- Además del elevado riesgo de TAC, el riesgo de recurrencia trombótica y complicaciones hemorrágicas de la terapia anticoagulante en este contexto es significativamente superior al de otro tipo de pacientes. Por ello se recomiendan regímenes individualizados de tratamiento, valorando la relación beneficio-riesgo de forma periódica.
- La irrupción de los ACODs como posible tratamiento en pacientes oncológicos, tras los resultados obtenidos de diversos ECAs y revisiones, ha supuesto un cambio en el manejo, tanto profiláctico como terapéutico, de esta población.
- En cuanto a la terapia con fines profilácticos, está indicada en todos los casos de hospitalización o intervención quirúrgica (mediante medidas mecánicas y/o HBPM, según predomine el riesgo trombótico o hemorrágico). En pacientes ambulatorios de riesgo intermedio que van a recibir QT se recomienda tanto profilaxis con rivaroxabán/apixabán como no hacerla, pero la HBPM no está recomendada en esta situación. En aquellos de alto riesgo, la trombopprofilaxis primaria está indicada, ya sea con HBPM o ACODs (rivaroxabán/apixabán).
- Los ACODs durante 3-6 meses (apixabán, rivaroxabán o edoxabán) se han convertido en el tratamiento agudo de elección tras el episodio de TAC, exceptuando los casos de neoplasia gastrointestinal/genitourinaria, en los que estaría indicada la HBPM (si insuficiencia renal: HNF, si HIT: fondaparinux).
- El tratamiento prolongado (transcurridos 6 meses) puede realizarse con HBPM o con inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán, edoxaban). El resto de ACODs están siendo estudiados, así como la duración óptima, que actualmente depende de factores como el uso de QT y cáncer activo o metastásico.

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Hoffman M, Monroe DM. *A cell-based model of hemostasis*. Thromb Haemost. 2001; 85(6):958-65.
2. Monroe DM, Hoffman M. *What does it take to make a perfect clot?*. Arterioscler, Thromb Vasc Biol. 2006; 26(1):41-8.
3. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RCN. *Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor*. Lancet. 1995; 346(8981):1004-5.
4. Hoffman R, Haim N, Brenner B. *Cancer and thrombosis revisited*. Blood Rev. 2001; 15(2):61-7.
5. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. *Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment*. Cancers (Basel). 2018; 10(10):380.
6. Noble S, Pasi J. *Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis*. Br J Cancer. 2010; 102(Suppl 1):S2-S9.
7. Mukai M, Oka T. *Mechanism and management of cancer-associated thrombosis*. J Cardiol. 2018; 72(2):89-93.
8. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. *Cancer-Associated Thrombosis: An Overview*. Clin Med Insights Oncol. 2014; 8:129-137.
9. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of the venous thrombosis*. JAMA. 2005; 293(6):715-22.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. *Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol. 2006; 24(3):484-90.
11. 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(1):89-95.
12. Wang TF, Li A, García D. *Managing thrombosis in cancer patients*. Res Pract Thromb Haemost. 2018; 2(3):429-438.
13. Thålin C, Hisada Y, Lundström S, Mackman N, Wallén H. *Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39(9):1724-1738.
14. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. *The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma*. J Thromb Haemost. 2004; 2(10):1760-5.

15. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with desamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group.* J Clin Oncol. 2006; 24(3):431-6.
16. Prandoni P, Lensing AWA, 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(10):3484-8.
17. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elind MSV, et al. *Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer.* J Am Coll Cardiol. 2017; 70(8):926-38.
18. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. *Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis.* Medicine (Baltimore). 2016; 95(32):e4495.
19. Agnelli G, George DJ, Kakkar SK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. *Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer.* N Engl J Med. 2012; 366(7):601-9.
20. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.* J Clin Oncol. 2020; 38(5):496-520.
21. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. *Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer.* N Engl J Med. 2019; 380(8):720-728.
22. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. *Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer.* N Engl J Med. 2019; 380(8):711-719.
23. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, et al. *The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH.* J Thromb Haemost. 2019; 17(10):1772-1778.
24. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer.* Blood Adv. 2021; 5(4):927-974.

25. Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y, et al. *Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis*. Ann Surg. 2017; 265(6):1087-1093.
26. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee YYA, Wu C. *Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Surg Oncol. 2016; 23(5):1422-30.
27. Lee AYY, 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(2):146-53.
28. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. *Tinzaparin vs warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2015; 314(7):677-686.
29. Clinical Guides | Cancer and Thrombosis [Internet]. Thrombosis Canada- Thrombose Canada; [citado 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>
30. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. *Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism*. N Engl J Med. 2018; 378(7):615-24.
31. Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. *Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism: results of the Select-D Pilot Trial*. Blood. 2017; 130:625.
32. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. *Apixaban for the Treatment of the Venous Thromboembolism Associated with Cancer*. N Engl J Med. 2020; 382(17):1599-1607.
33. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. *Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Thromb Haemost. 2020; 120(7):1128-1136.
34. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. *Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study*. J Thromb Haemost. 2015; 13(6):1028-1035.

9. ANEXOS

➤ ANEXO 1:

TABLA 2: Comparación de las características de base de los pacientes incluidos en los estudios CLOT, CATCH, Hokusai VTE Cancer, Select-D y Daltecan. (12)

Study	CLOT ⁴	CATCH ³³	Hokusai VTE Cancer ⁴⁵	Select-D ⁴⁷	Daltecan ^{50,a}
N	676	900	1046	406	334
Age, years (mean)	62.5	59.2	64	67 (median)	63.8
Male	51.5%	40.6%	51.6%	51%	48.8%
Solid tumor	89.6%	89.6%	89.1%	97%	91.6%
Metastatic disease	67.3%	54.7%	59%	59%	62.6%
ECOG \geq 2	36.7%	23.2%	23.8%	23.5%	21%
Cancer treatment at randomization	77.7%	52.9%	72.4%	69%	N/A
Incidental	0%	0%	32.5%	53%	N/A
History of VTE	11%	6.3%	10.7%	N/A	N/A

A la izquierda de la tabla, se muestran en las filas las variables de los pacientes que se comparan en los diferentes estudios realizados. Dichas variables son: tamaño muestral (N), edad media, porcentaje masculino, tumor sólido, enfermedad metastásica, ECOG \geq 2 (escala cuyo objetivo es objetivar la calidad de vida del paciente, en este caso la puntuación de 2 engloba a los pacientes cuyos síntomas le obligan a permanecer en la cama varias horas al día, requiriendo asistencia personal sólo de forma ocasional), tratamiento antineoplásico en el momento de la aleatorización, aparición de trombosis incidental e historia previa de tromboembolia venosa (TEV). N/A: no disponible.

➤ ANEXO 2:

TABLA 3: Tasas de tromboembolismo venoso, hemorragia mayor y mortalidad a los 6 meses de los estudios CLOT, CATCH, Hokusai VTE Cancer, Select-D y Daltecan (12)

Study	CLOT ⁴		CATCH ³³		Hokusai VTE Cancer ⁴⁵		Select-D ⁴⁷		Daltecan ^{50,a}
	Warfarin	Dalteparin	Warfarin	Tinzaparin	Edoxaban	Dalteparin	Rivaroxaban	Dalteparin	Dalteparin
Recurrent VTE	53/336 (15.8%)	27/336 (8.0%)	45/451 (10.5%)	31/449 (6.9%)	34/522 (6.5%)	46/524 (8.8%)	8/203 (3.9%)	18/203 (8.9%)	29/334 (8.7%)
Major bleeding	12/335 (3.6%)	19/338 (5.6%)	11/451 (2.4%)	12/449 (2.7%)	29/522 (5.6%)	17/524 (3.2%)	11/203 (5.4%)	6/203 (3%)	26/334 (7.8%)
Mortality	136/336 (40.5%)	130/336 (38.7%)	138/451 (30.6%)	150/449 (33.4%)	140/522 (26.8%)	127/524 (24.2%)	25% ^b	30% ^b	116/334 (33.8%) 12 months

➤ **ANEXO 3:**

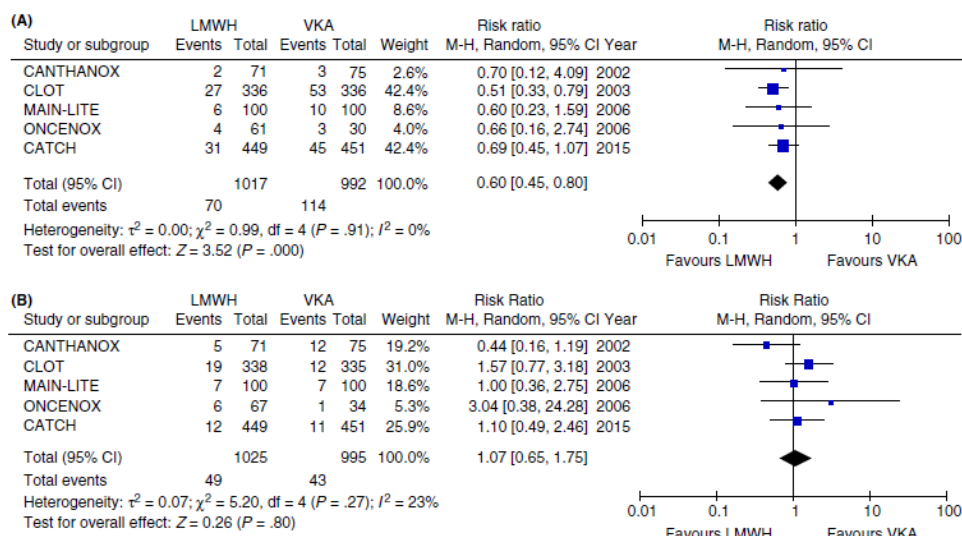


Figura 5. Fuente: referencia n°12.

(A) Riesgo de tromboembolismo venoso en 6 meses en ensayos clínicos aleatorizados de heparina de bajo peso molecular (LMWH) frente a antagonistas de la vitamina K (VKA).

(B) Riesgo de sangrado mayor en 6 meses en ensayos clínicos aleatorizados de heparina de bajo peso molecular (LMWH) frente a antagonistas de la vitamina K (VKA).

M-H: Test de Cochran-Mantel-Haenszel

➤ **ANEXO 4:**

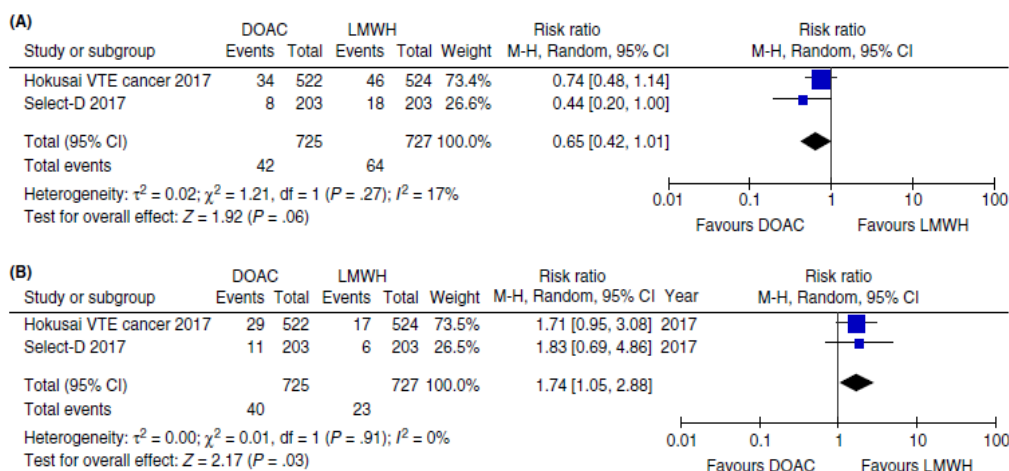


Figura 6. Fuente: referencia n°12.

(A) Riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en 6 meses en ensayos clínicos aleatorizados de anticoagulantes orales directos (DOAC) frente a heparina de bajo peso molecular (LMWH)

(B) Riesgo de sangrado mayor en 6 meses en ensayos clínicos aleatorizados de anticoagulantes orales directos (DOAC) frente a heparina de bajo peso molecular (LMWH)

➤ ANEXO 5: CONTEXTOS CLÍNICOS A TENER EN CUENTA

- Pacientes anticoagulados que sufren un episodio de TAC recurrente: las guías clínicas recomiendan aumentar la dosis de HBPM en un 25%, o sustituir el edoxabán, rivaroxabán o warfarina por HBPM, una vez excluido el diagnóstico de HIT y falta de adherencia al tratamiento. El uso del filtro de vena cava se emplea sólo si la anticoagulación está contraindicada, debido a la asociación de tasas mayores de ETEV y dicho filtro. (12)
- Trombocitopenia: la HBPM es el fármaco que cuenta con mayor evidencia científica sobre seguridad en esta situación tan frecuente en los pacientes oncológicos. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) establece el umbral plaquetario de $50 \times 10^9/L$. (29) Se administra la dosis completa de HBPM en valores superiores, y en cifras inferiores hasta $20 \times 10^9/L$, se proponen varias alternativas:
 - Transfusión plaquetaria (en caso de alto riesgo de ETEV, permitiendo así la dosificación completa de HBPM)
 - Filtro de vena cava inferior
 - Reducción de la dosis de HBPM en un 50%Si los niveles plaquetarios son inferiores a $20 \times 10^9/L$ se retira temporalmente la HBPM.
- Tumores primarios y metastásicos del SNC: el balance beneficio-riesgo resulta favorable en el caso de tumores metastásicos. Se ha demostrado una ausencia de mayor riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) asociada a la anticoagulación (OR=1,07; IC 95% 0,61-1,88). En cambio para los tumores primarios (concretamente los gliomas), se requiere una evaluación individualizada en cada paciente por el aumento significativo de la incidencia de HIC (OR=3,75; IC 95% 1,42-9,95). (20)
- Trombosis asociada a catéter venoso central: actualmente sólo se recomienda tromboprolifaxis secundaria (la primaria no ha resultado beneficiosa) con HBPM mientras el catéter permanezca insertado. (20) Actualmente se está estudiando la eficacia del rivaroxabán en este subgrupo de pacientes con resultados preliminares prometedores. (12)
- Trombosis incidental: se ha observado en estudios retrospectivos una incidencia en pruebas rutinarias del 6%, suponiendo más de la mitad de los casos totales de TAC. (12) Se recomienda prevención secundaria durante 3-6 meses en TEP/TVP asintomáticos por poseer el mismo riesgo de recurrencia.

En el caso específico de trombosis esplácnicas, la evidencia científica no ha reportado beneficio de tratamiento frente a la observación. (24)

➤ **ANEXO 6: DOSIFICACIÓN**

La pauta de tratamiento en el caso de edoxabán es 60mg/24h tras un período inicial de 5 días con HBPM. En el contexto de insuficiencia renal (Filtrado Glomerular: FG 30-50 mL/min), peso corporal inferior a 60 kg o interacciones farmacológicas (inhibidores de la glicoproteína P tales como eritromicina, ciclosporina, quinidina, ketoconazol), la dosis se reduce a 30mg/24h.

Rivaroxabán no precisa de HBPM inicial, administrándose una dosis de carga de 15mg/12h las 3 primeras semanas, seguido de 20mg diarios. Ante una tasa de FG<50mL/min, la dosis se sitúa en 15mg/24horas.

En el caso de apixabán, se administra una dosis de 10mg/12h durante los primeros 7 días; y a continuación, se establece una dosis fija de 5mg/12h. La reducción de dosis (2.5mg/12h) se realiza cuando se cumplen dos de los siguientes criterios: edad superior a 80 años, creatinina sérica>1.5mg/dl y peso inferior a 60kg.

Las dosis empleadas de HBPM actualmente son: dalteparina 200UI/kg/día durante el primer mes, reduciéndose posteriormente a 150UI/kg, tinzaparina 175UI/kg/día, enoxaparina 1,5mg/kg/día. En el contexto de insuficiencia renal, se debe emplear HBPM con precaución y ante un CrCl<30 mL/min, está indicada la reducción de dosis de enoxaparina o la sustitución por tinzaparina.

TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER

AUTORA: SOFÍA IRENE BLASCO PRADA

TUTOR: DR. CARLOS AGUILAR FRANCO Y DR. JOSÉ LUIS PÉREZ CASTRILLÓN

1. INTRODUCCIÓN

La trombosis asociada al cáncer es una entidad frecuente y de mal pronóstico en el curso de la enfermedad, constituyéndose como la 2ª causa de mortalidad en la población oncológica.

El modelo hemostático de la “cascada” ha sido sustituido por un nuevo modelo que otorga total protagonismo a las superficies celulares, en detrimento del entorno plasmático.

En los pacientes oncológicos se ha demostrado la activación constitutiva de la vía extrínseca, junto a otras alteraciones hemostáticas que conducen a un estado procoagulante. Recientemente se ha postulado que la relación entre cáncer y los eventos trombóticos es bidireccional.

2. JUSTIFICACIÓN

El conocimiento de las alteraciones moleculares permite identificar las situaciones clínicas de mayor riesgo protrombótico. También facilita su manejo óptimo, seleccionando las terapias anticoagulantes y antitumorales con mayor beneficio. Por ello, se ha estimado conveniente la realización de una revisión bibliográfica sobre esta entidad, considerada como un aspecto fundamental en el abordaje integral de los pacientes oncológicos.

3. OBJETIVOS

- Comprender los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la trombosis asociada al cáncer, con el fin de identificarlos en la práctica y establecer una estratificación del riesgo.
- Revisar la actual evidencia científica y vías de investigación en cuanto a la terapia anticoagulante, analizando la relación beneficio/riesgo en esta población, cuyas tasas de trombosis recurrente y complicaciones hemorrágicas son mayores.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

A) BÚSQUEDA:

- Palabras clave “cancer-associated thrombosis”, “thromboembolism”
- Aplicación de filtros
- 145 artículos

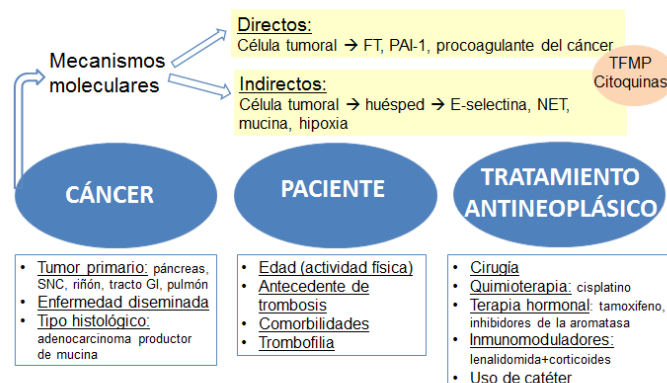
B) PRESELECCIÓN:

- Aplicación de criterios de exclusión
- Priorización de meta-análisis y ensayos clínicos
- 44 artículos

C) SELECCIÓN

- Lectura y descarte de artículos
- Inclusión de otras publicaciones revisadas
- Selección final de 34 fuentes bibliográficas

5. RESULTADOS



ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

	ENSAYOS CLÍNICOS	EVIDENCIA CIENTÍFICA
PREVENCIÓN PRIMARIA	CASSINI: *Rivaroxabán vs HBPM AVERT: *Apixabán vs HBPM SAVE-ONCO: *HBPM vs placebo	Pacientes ingresados e intervenidos quirúrgicamente: HBPM y/o medidas mecánicas Pacientes ambulatorios de riesgo intermedio: Rivaroxabán/apixabán vs no profilaxis Pacientes ambulatorios de alto riesgo: Rivaroxabán/apixabán/HBPM
TRATAMIENTO	CLOT, CATCH: *HBPM vs AVK HOKUSAI-VTE: *Edoxabán vs HBPM SELECT-D: *Rivaroxabán vs HBPM CARAVAGGIO: *Apixabán vs HBPM	1ª línea: edoxabán, rivaroxabán, apixabán; <u>excepto</u> en cáncer GI/Genitourinario (HBPM) 2ª línea: HBPM AVK no indicados por alto riesgo hemorrágico y de recurrencia

6. CONCLUSIONES

- En el cáncer existe un estado procoagulante debido a alteraciones cuantitativas y cualitativas de la hemostasia, y mecanismos moleculares derivados de la propia enfermedad (directos) y de su interacción con el huésped (indirectos). Su conocimiento permite minimizar sus efectos y el desarrollo de dianas terapéuticas.
- El riesgo de trombosis se ve incrementado por una serie de factores, además del cáncer per-se, como aquellos intrínsecos del paciente y de la terapia antineoplásica. De esta forma, existen subtipos de tumores y tratamientos de mayor riesgo trombótico, en los cuales unos correctos análisis y tromboprofilaxis pueden resultar decisivos.
- La irrupción de los ACODs ha supuesto un cambio sustancial en el manejo de estos pacientes, convirtiéndose en la primera línea de tratamiento, y tromboprofilaxis (en este último caso, junto a HBPM).

7. BIBLIOGRAFÍA

- Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. J Cardiol. 2018; 72(2):89-93.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021; 5(4):927-974.
- Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2020; 120(7):1128-1136.