

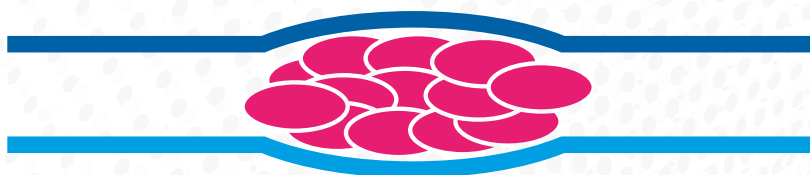
Organiza:



Actividad de formación continuada online

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CÁNCER

más allá de las guías clínicas



www.etvycancer.com

Módulo 2.

Prevención y tratamiento del TEV: influencia de factores relacionados con la neoplasia o su tratamiento

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central

Paula Jiménez-Fonseca¹ y Alberto Carmona-Bayonas²

¹ Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Auspiciado por:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma



SETH
Sociedad Española
de Trombosis y Hemostasia

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



1. ¿CUÁL ES LA INCIDENCIA Y EL IMPACTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON GLIOMA?

El glioma de alto grado es una de las neoplasias con mayor incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (TEV, ya definido en otros módulos) (7-30%)⁽¹⁾. El riesgo de TEV es más elevado durante las 6 semanas siguientes a la neurocirugía y continúa siendo alto durante el periodo de quimiorradioterapia. Este riesgo posiblemente se sostiene a lo largo del desarrollo de la enfermedad⁽²⁾. La mayoría de los eventos (70%) corresponden a trombosis venosas profundas, mientras que en el 30% se trata de tromboembolismos pulmonares (TEP)⁽³⁾.

La trombosis venosa asociada al glioma es una fuente significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer y su manejo adecuado es esencial para garantizar un tratamiento óptimo. En pacientes sometidos a craneotomía [4], la trombosis es un motivo habitual de reingreso hospitalario en etapas tempranas.

Los eventos trombóticos no tratados pueden tener un curso clínico agresivo, conduciendo a una evolución hacia TEP de alto riesgo en al menos el 50% de los casos. Lamentablemente, estos eventos pueden resultar fatales en un rango del 4 al 34% de los pacientes afectados⁽⁵⁾.

Además, la presencia de TEV es un factor de mal pronóstico para supervivencia global en pacientes con glioma de alto grado. Así, se estima que la mortalidad a 2 años empeora alrededor de un 30% (*hazard ratio* -HR-: 1,3) en pacientes con tumores cerebrales que sufren un evento trombótico, frente a los que no lo tienen⁽³⁾. Este impacto de la trombosis venosa asociada al glioma parece ser similar al que se observa en otros tipos de tumores, como el cáncer de colon. Sin embargo, aún no está claro si las muertes se deben a complicaciones directamente relacionadas con la trombosis venosa o a una mayor agresividad de la neoplasia en sí misma.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



2. ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON GLIOMAS?

En pacientes con gliomas de alto grado, se encuentran factores de riesgo trombótico comunes a la población en general, incluyendo edad avanzada, comorbilidades, inmovilidad, grupo sanguíneo ABO y trombofilia. De acuerdo con algunos estudios, la incidencia de TEV en mayores de 65 años es del 30% y se incrementa al 41% en aquellos con 3 o más comorbilidades crónicas. Asimismo, estos pacientes presentan factores de riesgo compartidos con otros tipos de tumores, tales como estados proinflamatorios, expresión de factor tisular (FT), quimioterapia y uso de antiangiogénicos ⁽⁶⁾.

Los tumores cerebrales están relacionados con factores de riesgo específicos, como la neurocirugía, especialmente en áreas supratentoriales, las resecciones incompletas (R2), las cirugías prolongadas, la recurrencia del tumor o la presencia de glioblastoma multiforme en la histología. El 45% de los pacientes con TEV han sido intervenidos en los 2 meses anteriores (HR de 1,7) ⁽³⁾. Otros factores de riesgo específicos incluyen la hemiparesia, el uso de esteroides, la quimioterapia con agentes alquilantes y los tratamientos antiangiogénicos. Es importante mencionar que, en pacientes con hemiplejía, el trombo se forma en el miembro paralizado en el 70% de los casos.

Los factores predictivos de trombosis en pacientes sometidos a craneotomía por tumores cerebrales son la edad avanzada, el índice de masa corporal, el tiempo de tromboplastina parcial activada (preoperatorio), tiempo de tromboplastina parcial activada bajo, D-dímero, histología tumoral y duración de la cirugía ^(7,8). El índice de inflamación inmunológica sistémica, que se puede calcular mediante la multiplicación del recuento de plaquetas por el recuento de neutrófilos y la división del resultado por el recuento de linfocitos, ha demostrado ser un predictor de trombosis después de una craneotomía. Esta medida ha sido integrada en un nomograma con el objetivo de predecir la aparición de trombosis temprana después de la cirugía ⁽⁹⁾.

En la **Tabla 1** se resumen los principales factores de riesgo identificados. Hay que destacar que la nueva edición actualizada (de 2016) de la Clasificación de los Gliomas de la Organización Mundial de la Salud, con un enfoque multicapa (molecular, histológico, tipo de tumor), no aclara cuál es el riesgo trombótico diferencial de cada uno de los subtipos de glioma **Tabla 2** ⁽¹⁰⁾.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



FACTORES DE RIESGO GENERALES	FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS DE GLIOMAS	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS
● Edad (> 65 años) ● Grupo sanguíneo (sobre todo para el A y AB) ● Índice de masa corporal ● Trombofilia hereditaria ● Antecedente de trombosis ● Comorbilidad crónica ● Inmovilidad prolongada	● Volumen tumoral (por ejemplo, > 5 cm) ● Tumor asociado a focalidad neurológica ● Recurrencia tumoral ● Glioblastoma multiforme ● Focalidad neurológica ● Clasificación molecular (a validar)	● Neurocirugía (sobre todo, cuando la resección es incompleta y cirugía prolongada) ● Esteroides a altas dosis ● Quimioterapia ● Bevacizumab (antiangiogénico) ● Catéter venoso central

Tabla 1. Factores de riesgo para eventos trombóticos en pacientes con gliomas.

ASTROCITOMA Y OLIGODENDROGLIOMA	ASTROCITOMA DIFUSO (GRADO II)	OTROS TUMORES, FAMILIAS	Otros tumores astrocíticos (astrocitoma pilocítico, astrocitoma gigantocelular subependimario, xantastrocitoma pleomórfico)
	● IDH mutado ● IDH nativo ● IDH no disponible		Tumores ependimales (ependimoma, subependimoma)
	ASTROCITOMA ANAPLÁSICO (GRADO III)		Otros gliomas
	● IDH mutado ● IDH nativo ● IDH no disponible		Tumores de los plexos coroides (papiloma, carcinoma)
	GLIOBLASTOMA (GRADO IV)		Tumores neurales de la glía (gangliocitoma, neurocitoma...)
OLIGODENDROGLIOMA (GRADO II)	● IDH mutado ● IDH nativo: de célula gigante, gliosarcoma, epiteliode ● IDH no disponible		Tumores de la región pineal (pineocitoma, pineoblastoma...)
	GLIOMA DIFUSO CON MUTACIÓN EN H3 K27M (GRADO IV)		Tumores embrionarios (meduloblastoma con activación de WNT o SHH o con mutación de p53..., neuroblastoma...)
	● IDH mutado y codeleción 1p/19q ● IDH/codeleción no disponible		Tumores de los nervios craneales y espinales (schwanoma...)
	● IDH mutado y codeleción 1p/19q ● IDH/codeleción no disponible		Meningioma
OLIGOASTROCITOMA			Otros: tumores mesenquimales, melanocíticos, histiocíticos, linfomas, germinales, de la región sellar, metástasis
OLIGOASTROCITOMA ANAPLÁSICO			

Tabla 2. Clasificación patológica de la World Health Organization (WHO) de 2016 de los tumores primarios de sistema nervioso central simplificada.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



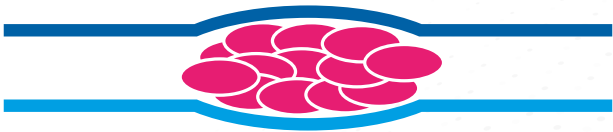
3. FISIOPATOLOGÍA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A GLIOMAS

Los glioblastomas se dividen en perfiles y subtipos moleculares, como proneural, neural, clásico y mesenquimal, que interaccionan con la hemostasia de manera distinta (**Tabla 3**). Además, las entidades patológicas de los tumores cerebrales (**Tabla 2**) suelen depender de diversas vías oncogénicas y sus respectivos efectores, incluyendo aquellos que actúan de forma extracelular en los sistemas vasculares y sobre la coagulación. De esta manera, los gliomas generan factor tisular (FT) que activa la coagulación sistémica, pero también se asocian con un incremento en la fibrinólisis (tPA, plasminógeno, PAI-1, etc.). No obstante, los gliomas son entidades complejas a nivel molecular y cada tipo tiene una interacción característica con la coagulación. Los tumores con amplificación de *epidermal growth factor receptor* (EGFR) o de la variante EGFRvIII sobreexpresan FT, PAR1, PAR2 y FVII. La actividad autocrina del FT incrementa la respuesta proangiogénica o proinflamatoria (con aumento del *vascular endothelial growth factor* -VEGF- o IL-8) ante el estímulo de factor VIIa, PAR-1 y PAR-2, generando un circuito de retroalimentación positivo entre la célula tumoral, el sistema hemostático y el estroma⁽¹¹⁾. Otros factores asociados con expresión de FT son la cirugía, gliomas de alto grado, expresión de VEGF, pérdida de *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) o activación de c-MET (**Figura 1**). Las micropartículas con EGFRvIII o FT también son trombogénicas. Sin embargo, se especula que deben existir otros mecanismos, ya que los meduloblastomas muestran una biología similar, con un riesgo trombótico aparentemente inferior.

El glioma proneural, un tipo menos agresivo que suele presentarse en pacientes jóvenes, se caracteriza por un fenotipo hipermetilador de islas CpG, niveles reducidos de FT y mutaciones en IDH1/2. Debido a estas características, es posible que la interacción del glioma proneural con el sistema hemostático se lleve a cabo mediante mecanismos diferentes a los observados en otros subtipos moleculares ^[12].

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



GENES/SUBTIPO	PRONEURAL (%)	NEURAL (%)	CLÁSICO (%)	MESENQUIMAL (%)
CARACTERÍSTICAS PROPIAS	Alta expresión de genes de oligodendrocitos: PDGFRA, NKX2-2 y OLIG2	Marcadores de neurona: NEFL, GABRA1, SYT1 y SLC12A5	Amplificación del cromosoma 7 y pérdida del cromosoma 10	Marcadores mesenquimales: CHI3L1 y MET
P53	54	21	0	32
PTEN	16	21	23	32
NF1	5	16	5	37
IDH	30	5	0	0
EGFR	16	26	32-97	5
RB1	3	5	0	13
PIK3R1	19	11	5	0
PDGFRA	8	5	5	3

Tabla 3. Subtipos moleculares de glioblastoma y distribución de mutaciones en distintos genes.

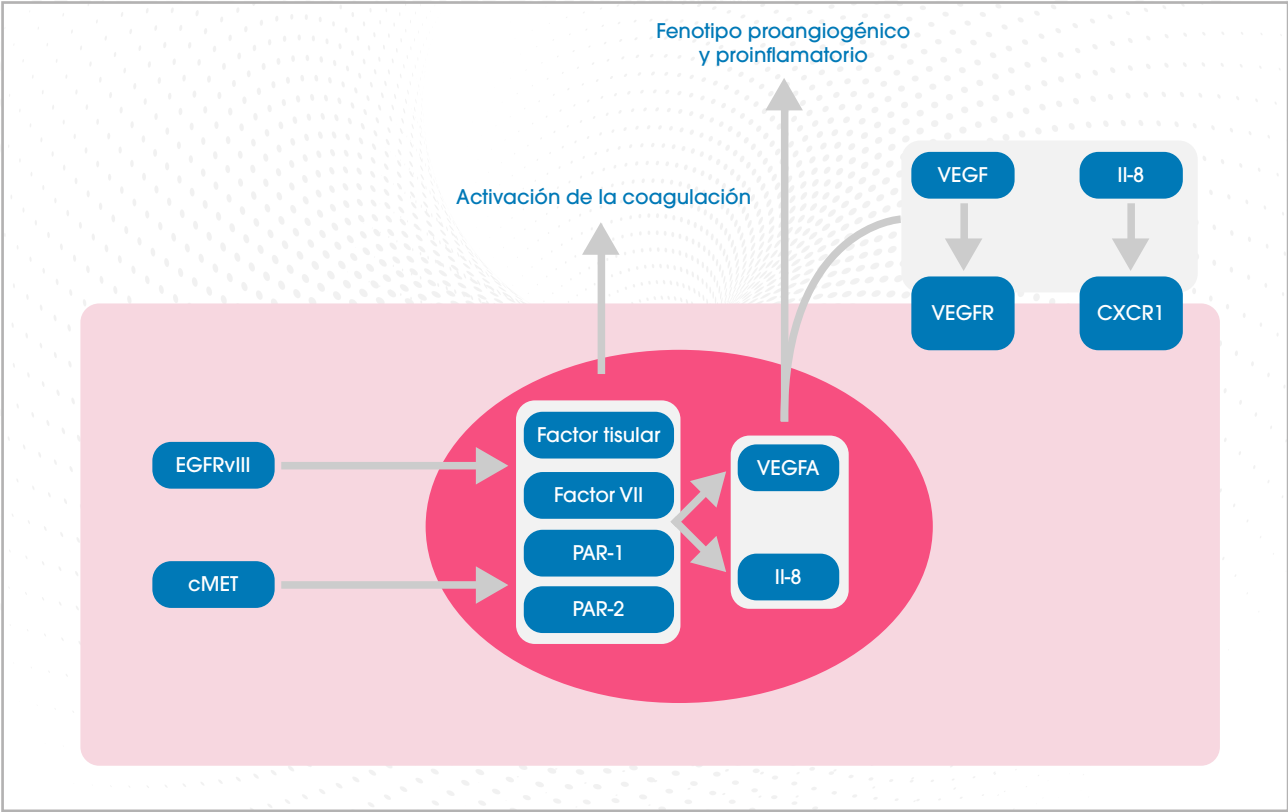


Figura 1. Fisiopatología del tromboembolismo venoso (TEV) asociado a gliomas y factores implicados.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



Diversos estudios recientes y revisiones (**Tabla 4**) muestran una importante reducción del riesgo de trombosis en tumores con mutación de IDH que parece asociada a la represión epigenética de FT en tumores IDH1/2 mutados. Es importante notar que estos resultados podrían explicar en parte la asociación entre trombosis y pronóstico del glioma, dado que los tumores IDH mutados se asocian con menor riesgo de trombosis y mejor pronóstico.

Por tanto, se deduce que el FT es uno de los genes regulados epigenéticamente en el subtipo metilador de islas CpG. Al contrario, la transición epitelio-mesénquima puede promover la expresión de TF en células de glioma a través del eje miR-200a/ZEB1⁽¹³⁾. Además del factor tisular (FT), es probable que haya otros mecanismos en juego. La podoplanina, por ejemplo, es una molécula presente en el glioblastoma multiforme y se vincula a un peor pronóstico. Los tumores con un fenotipo hipermetilador de islas CpG suprimen la podoplanina a nivel epigenético y esta última se ha involucrado en el proceso de agregación plaquetaria.

En cambio, se han detectado subconjuntos particulares de células cancerígenas en gliomas que expresan efectores coagulantes, incluida la podoplanina. La liberación de podoplanina vehiculizada por vesículas extracelulares puede inducir estados protrombóticos tanto locales como sistémicos. Así, la microtrombosis dentro del tumor podría ser consecuencia de la cooperación entre la podoplanina y el factor tisular (FT), en vez de ser causada exclusivamente por la podoplanina. La podoplanina favorece la activación y agregación plaquetaria, lo cual se asocia con un recuento plaquetario reducido y un incremento en el riesgo trombótico.

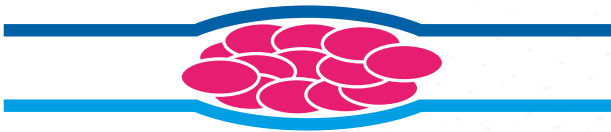
El desarrollo de TEV podría estar ligado también a procesos inflamatorios asociados a la tumorigénesis de los gliomas. Así, un estudio reciente ha encontrado una relación inversa entre los niveles de la quimiocina CCL3 y la hipercoagulabilidad de pacientes con glioma⁽¹⁴⁾. El mecanismo no se conoce bien, pero podría estar relacionado con la alteración de la fibrinólisis. Asimismo, se ha documentado el rol de las trampas extracelulares de neutrófilos en la formación de trombosis en pacientes con gliomas⁽¹⁵⁾.

Este tipo de estudios ilustran las interacciones complejas que se producen en el seno de los tumores y conllevan la activación del sistema hemostático.

Si todo esto se confirma prospectivamente, podría tener importantes repercusiones en el tratamiento de los gliomas.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



GLIOMA	RIESGO DE TROMBOSIS	
	IDH MUTADO	IDH NO MUTADO
TODOS	1,9-5,9%	85,5-90,1%
GRADO IV	11,1-8,3%	89,9-91,7%
GRADO II-III	0-4,5%	25-66,7%
CON NECROSIS	10-7,7%	91,5-96%

Tabla 4. Riesgo de trombosis en gliomas según el grado y la presencia o no de mutación en IDH.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



4. ¿ES LA TROMBOPROFILAXIS SEGURA Y EFECTIVA EN PACIENTES CON GLIOMAS?

La prevención contempla **2 tipos de pacientes: ambulatorios o tras neurocirugía**. En pacientes **neuroquirúrgicos**, se considera que la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es segura y efectiva. Sin embargo, un metaanálisis de 6 ensayos clínicos⁽¹⁶⁾ mostró una reducción del riesgo trombótico (RR 0,58), con tendencia a incremento de sangrado: RR 1,48 (IC 95%: 0,63-3,44). Teniendo en cuenta estos datos, por cada 13 pacientes que se beneficiaron (evitando la TEV), 1 paciente resultó perjudicado (debido a un sangrado).

La profilaxis suele comenzar transcurridas 24 horas después de la cirugía. Según un estudio, si se posterga más de 48 horas, el riesgo de TEV se incrementa en un 25%. Otro estudio retrospectivo, que incluyó a 1.087 pacientes, halló que iniciar la profilaxis en las primeras 72 horas posteriores a la neurocirugía era generalmente seguro y reducía el riesgo de trombosis con una *odds ratio* de 0,32 (IC 95%: 0,10-0,95)^[17].

La duración óptima de la profilaxis no se conoce con certeza, aunque dos estudios respaldan la trombopprofilaxis extendida (30 días). El beneficio incremental de los medios mecánicos no se ha determinado, pero podrían ser una alternativa en pacientes con contraindicación a la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Para pacientes en tratamiento ambulatorio, dos estudios de fase II mostraron que la estrategia de trombopprofilaxis resultaba segura (Tabla 5). No obstante, el único ensayo fase III (PRODIGE) fue cerrado prematuramente por una alerta de seguridad⁽¹⁸⁾. Por tanto, hay poco margen terapéutico y **en la actualidad no se recomienda de forma rutinaria (+ info)**.

Aún no se conoce el riesgo de sangrado intracraneal con trombopprofilaxis utilizando anticoagulantes orales de acción directa. Un análisis post hoc del ensayo AVERT con 36 pacientes con tumores en el sistema nervioso central (glioma y metástasis) sugiere que la trombopprofilaxis con apixabán 2,5 mg cada 12 horas podría ser segura y efectiva en esta población⁽¹⁹⁾. Aunque la experiencia

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



es muy limitada, ninguno de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal durante el tratamiento, lo que indica que la estrategia podría ser segura. Estos datos se suman a los de varios artículos recientes que también sugieren que los anticoagulantes orales de acción directa, a dosis anticoagulantes, podrían ser seguros. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los intervalos de confianza para las estimaciones aún son amplios debido al pequeño tamaño de la muestra.

ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	TIPO DE HEPARINA	SANGRADO MAYOR	TROMBOSIS
<i>ECOG E1FO1</i>	45	Dalteparina	No	No
Duke	40	Tinzaparina	No	No
<i>PRODIGE</i>	99 HBPM 87 placebo	Dalteparina	5 (5,1%) 1 (1,2%)	9 (9,1%) 13/87 (14,9%)

HBPM: heparina de bajo peso molecular

Tabla 5. Ensayos clínicos de tromboprofilaxis primaria en pacientes con glioma.

+ info

Tromboprofilaxis en pacientes con gliomas. *PRODIGE* es el único ensayo aleatorizado, controlado con placebo, que ha explorado la **tromboprofilaxis primaria con HBPM en pacientes con gliomas**. Previamente, 2 ensayos fase II habían concluido que la tromboprofilaxis con HBPM era segura, con una señal positiva de eficacia. En el ensayo *PRODIGE* los pacientes fueron aleatorizados a recibir dalteparina 5.000 unidades anti-Xa vs. placebo durante 6 meses. El evento principal a estudio fue el riesgo acumulado de TEV a los 6 meses. El ensayo fue cerrado de manera prematura por problemas con el acceso al fármaco. Antes de ese momento se había aleatorizado a 186 pacientes. Se observaron 9/99 eventos en la rama de dalteparina vs. 13/87 en el brazo de placebo (HR 0,51; IC 95%: 0,19-1,4; $p = 0,29$). En cuanto a la seguridad, a los 12 meses se detectaron 5 (5,1%) hemorragias intracraneales mayores con dalteparina vs. 1 (1,2%) con placebo (HR 4,2; 95% CI: 0,48-36; $p = 0,22$). No se observaron diferencias en supervivencia global entre los pacientes. Los autores del ensayo concluyeron que el papel de la tromboprofilaxis es incierto por tendencia al incremento de eventos hemorrágicos.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



5. BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON GLIOMAS

El objetivo de los biomarcadores predictivos de riesgo trombótico no es obtener una clasificación absolutamente perfecta. Por el contrario, pragmáticamente se trataría de encontrar y validar biomarcadores que fueran útiles para tomar decisiones sobre trombopprofilaxis primaria de manera costo-efectiva, para lo que podría ser suficiente un valor predictivo positivo > 15-20%, con un NNT (número necesario a tratar) < 20. Entre los **factores predictivos de trombosis en pacientes con glioma** destacan: el recuento leucocitario, la trombocitosis, sP-selectina, FT, micropartículas, fragmento 1 + 2 de la protrombina, actividad FVII y dímero-D.

El perfil de microARN y marcadores de activación de neutrófilos antes de la neurocirugía predijo el riesgo trombótico en algunos pacientes, por lo que esta estrategia podría ser prometedora^[20].

El modelo multivariante de Khorana no incluyó el tumor cerebral dentro de su categorización de riesgos. En la extensión por el grupo de Viena los gliomas sí fueron clasificados como tumores de "muy alto riesgo". Sin embargo, esto es posiblemente reduccionista en la medida en que no todos los gliomas tienen el mismo riesgo trombótico. De hecho, cada subtipo molecular parece tener un coaguloma específico. En este sentido, recientemente se ha descubierto el papel de las mutaciones en *isocitrate dehydrogenase* (IDH), con tasa de TEV 26-30 vs. 0%, en sujetos con IDH1 nativo vs. mutado, respectivamente⁽²¹⁾.

En cuanto a modelos clínicos, recientemente se ha propuesto el modelo PICOS para la predicción de enfermedad tromboembólica en pacientes con metástasis en el SNC^[22]. Los factores predictivos de TEV fueron: el índice de masa corporal elevado (> 35 kg/m²), el tumor primario pulmonar, renal o de origen desconocido, el uso de dexametasona o quimioterapia, o la inmovilización. Si bien es plausible que estas variables se asocien con trombosis y el modelo mostró una discriminación aceptable en un grupo de validación, las limitaciones metodológicas múltiples de este tipo de análisis (por ejemplo, diseño retrospectivo, *screening univariable*, no tener en cuenta riesgos competitivos ni variables tiempo-dependientes, etc.) aconsejan disponer de más validaciones independientes antes de recomendar su uso.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



Un nomograma ha identificado varios factores de riesgo para predecir la trombosis venosa aguda (TEV) después de la cirugía de glioma, incluyendo: edad, tiempo de la operación, índice de inflamación inmunológica sistémica (SII), hipertensión y diabetes mellitus. El área bajo la curva del nomograma resultó en 0,834, lo cual indica una discriminación adecuada. La prueba de Hosmer-Lemeshow mostró una alta concordancia entre la predicción y el desenlace real⁽⁹⁾.

6. RIESGO DE SANGRADO INTRACRANEAL EN PACIENTES CON GLIOMAS

La terapia anticoagulante en pacientes con gliomas se considera relativamente segura, con un incremento leve del **riesgo de sangrado intracraneal** (alrededor del 2%). Este riesgo hemorrágico, por tanto, parece inferior al observado para metástasis de melanoma, cáncer de tiroides, cáncer renal, coriocarcinoma y otros tumores hipervascularizados. Sin embargo, las consecuencias de una hemorragia intracraneal pueden ser devastadoras, con mortalidad de hasta el 45%⁽⁵⁾. El sangrado suele deberse a un exceso de anticoagulación y requiere una rápida reversión de la anticoagulación y la consulta con neurocirugía.

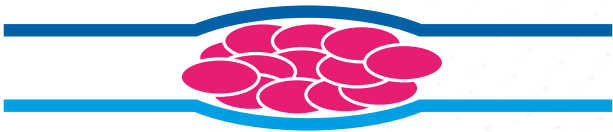
Los filtros en la vena cava inferior pueden ser indicados en pacientes con alto riesgo de sangrado o contraindicaciones para la anticoagulación. No obstante, no tratan la hipercoagulabilidad de base, no disminuyen las retrombosis y su relación costo-efectividad no está clara.

En cuanto a la tromboprofilaxis, un metaanálisis realizado en pacientes neuroquirúrgicos señaló un aumento del riesgo hemorrágico de aproximadamente 1,5 veces, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los filtros mecánicos podrían ser una alternativa, pero son menos efectivos. El único ensayo aleatorizado que ha evaluado la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes ambulatorios con glioma de alto grado (PRODIGE) fue interrumpido prematuramente debido a un incremento en los sangrados intracraneales en comparación con el grupo placebo (5,1 vs. 1.2%).

En un estudio con pacientes con fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante, se elaboró el nomograma PANWARDS, que incorporó factores predictivos de hemorragia intracraneal, como: 1) raza asiática y negra; 2) edad avanzada; 3) disminución de los niveles de albúmina en suero; 4) trombocitopenia;

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



5) historia previa de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio; y 6) aumento en la presión arterial diastólica (Tabla 6). La capacidad del modelo para discriminar a los individuos con y sin hemorragia fue buena con un c-índice de 0,69 (IC 95%: 0,64-0,73). En un estudio llevado a cabo por Matia C, *et al.* en pacientes con glioma y anticoagulación publicado en la revista *Blood* en 2017, todos los pacientes con hemorragia intracraneal tenían un score PANWARDS ≥ 25 . El nomograma mostró una sensibilidad del 100% (IC 95%: 63-100%) y una especificidad del 40% (IC 95%: 25-56%), apoyando su utilidad para identificar a los pacientes con glioma que tienen mayor riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal severa asociada con la anticoagulación.

FACTORES	PREDICTORES	PROTECTORES
DEL PACIENTE	Raza negra y asiática Edad avanzada	Raza blanca Joven
ANALÍTICOS	Reducción de la albúmina sérica Reducción de la cifra de plaquetas	Albúmina normal Recuento de plaquetas normal
ENFERMEDADES PREVIAS	Accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio	Insuficiencia cardiaca congestiva
EXPLORATORIOS	Aumento de la presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica normal o baja
TRATAMIENTO	Antivitamina K	Nuevo anticoagulante oral

Tabla 6. Factores predictores de hemorragia intracraneal severa y protectores según el nomograma PANWARDS.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



7. TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON GLIOMAS

Hasta la fecha, solo existen datos limitados sobre el manejo de la anticoagulación después de la enfermedad tromboembólica en pacientes con glioblastoma multiforme. En general, se estima que se puede usar la anticoagulación en tumores cerebrales con relativa seguridad. El tratamiento más utilizado sigue siendo la HBPM, pero la información específica en pacientes con gliomas es escasa. El uso de filtros de la vena cava es frecuente, pero estos se asocian con una tasa de complicaciones de alrededor del 10-60%, con una tasa de recurrencia de TEV del 12% y retrombosis sobre el propio filtro > 50% ⁽²³⁾. A pesar de ello, los filtros tienen algunas indicaciones concretas en pacientes con alto riesgo de sangrado.

Un análisis de cohorte retrospectivo en pacientes con glioma y trombosis postoperatoria sugiere que podría no haber grandes diferencias en hemorragia intracraneal mayor o retrombosis en pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) vs. HBPM. Por tanto, los ACOD parecen tener un perfil de seguridad satisfactorio en comparación con HBPM en esta población. Sin embargo, se necesitan ensayos prospectivos y aleatorizados para evaluar el uso de ACOD para la anticoagulación terapéutica de pacientes con gliomas ⁽²⁴⁾.

Algunos expertos aconsejan realizar una tomografía computarizada (TC) para descartar sangrado preexistente antes de iniciar la anticoagulación.

Por lo general, la terapia trombolítica no se recomienda en la mayoría de los pacientes con glioma debido a los riesgos potenciales de sangrado.

El tiempo de tratamiento debe ser de al menos 3 meses. Sin embargo, dado que los gliomas rara vez presentan periodos de inactividad, es probable que la anticoagulación deba ser indefinida en la mayoría de los pacientes para prevenir complicaciones trombóticas.

En la **Figura 2** se recoge un algoritmo de toma de decisión sobre el tratamiento anticoagulante en pacientes con gliomas.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central

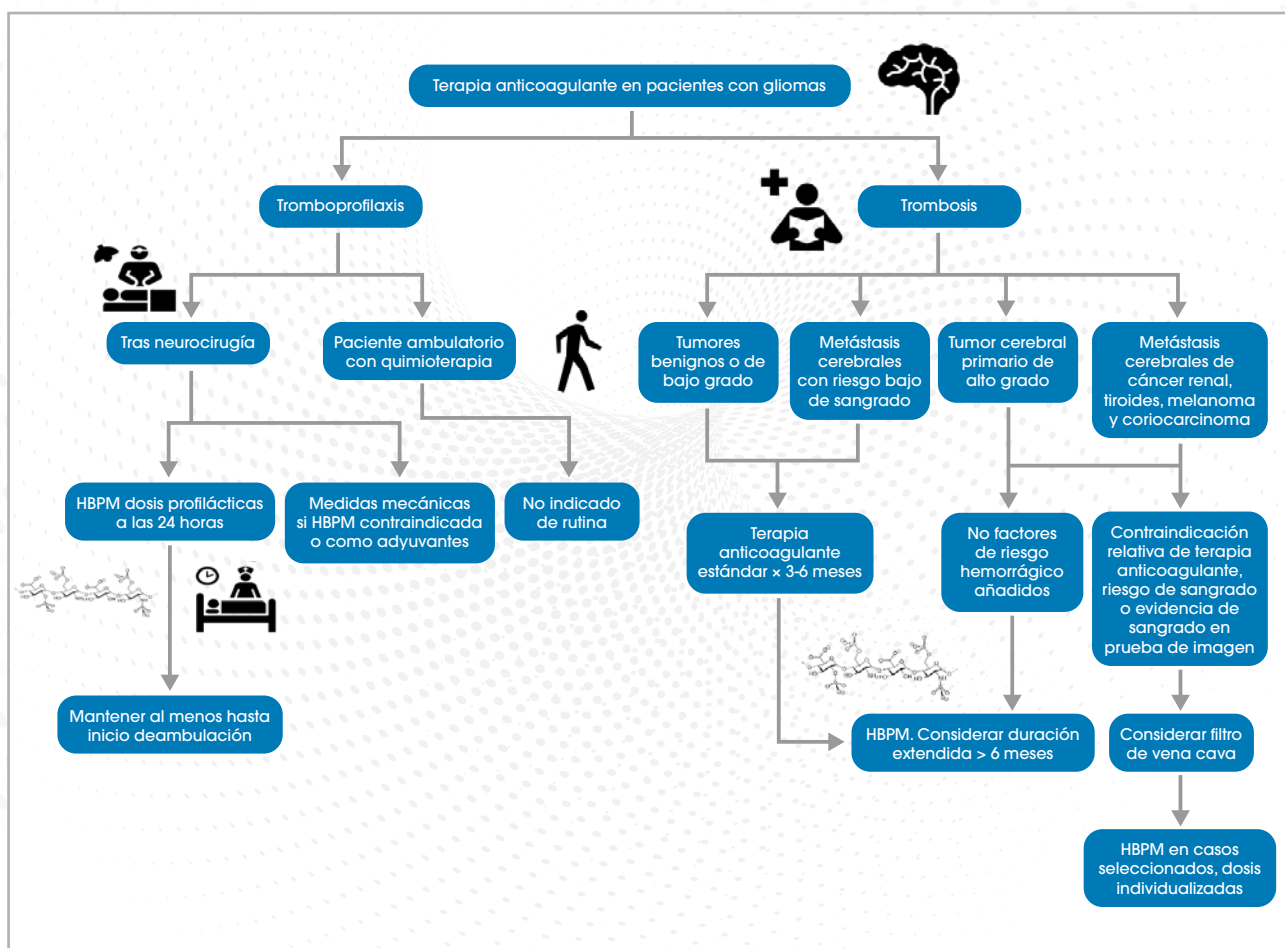
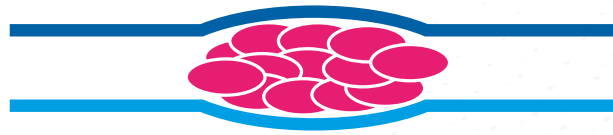


Figura 2. Algoritmo de toma de decisi3n sobre el tratamiento anticoagulante en pacientes con gliomas. HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



8. ¿QUÉ IMPACTO TIENEN LOS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS EN EL DESARROLLO DE TROMBOEMBOLISMOS VENOSOS Y/O COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS?

El uso del **antiangiogénico bevacizumab** es un potencial factor de riesgo. La incidencia de TEV en pacientes con cáncer (todos los tipos) tratados con bevacizumab está entre el 3 y el 23%. Un metaanálisis con 7.956 pacientes sugiere que bevacizumab incrementa el riesgo de TEV en cualquier tipo de tumor, con un riesgo relativo de 1,33 y un riesgo absoluto de alrededor del 12%⁽²⁵⁾. Un registro alemán⁽²⁶⁾ encontró un incremento de enfermedad cerebrovascular en pacientes con glioma tratados con bevacizumab con una tendencia a más TEV, pero el resultado no fue significativo. El riesgo de trombosis es más elevado con la asociación de bevacizumab e irinotecán⁽²⁷⁾. Por ejemplo, un estudio fase II (estudio *BRAIN*)⁽²⁸⁾ que comparó bevacizumab con y sin irinotecán mostró un aumento de TEV con la combinación (8,9 vs. 3,6%).

En pacientes tratados con bevacizumab, el riesgo de sangrado de grado 3-4 (grave) es del 2-5%. La mayoría de los estudios con bevacizumab han excluido a pacientes con eventos tromboembólicos (TEV) o anticoagulación previa. Sin embargo, datos de registros clínicos sugieren que la anticoagulación podría ser relativamente segura en pacientes con glioma tratados con terapias antiangiogénicas, mostrando un aumento discreto en la hemorragia grado 3-4 (todos los órganos) del 6 vs. 1%. Por lo tanto, la combinación de ambas terapias parece ser factible⁽²⁹⁾ **(Tabla 7) (+ info)**.

	NÚMERO	HEMORRAGIA GRADO 3-4 (CUALQUIER LUGAR)	HEMORRAGIA INTRACRANEAL	HEMORRAGIA INTRACRANEAL GRADO 3-4
ANTICOAGULACIÓN	64	6% (n = 4)	11% (n = 7)	3% (n = 2)
NO ANTICOAGULACIÓN	218	1% (n = 2)	3%	1% (n = 2)

Tabla 7. Seguridad del uso concurrente de anticoagulación y bevacizumab en pacientes con gliomas.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



+ info

Seguridad del tratamiento concurrente con bevacizumab y anticoagulación en pacientes con glioma. Norden *et al.*⁽¹⁵⁾, en 2011, evaluaron la seguridad del uso concurrente de bevacizumab en pacientes con tumores cerebrales. Para ello, se analizó una serie clínica de 284 tratados con bevacizumab, de los cuales 64 habían recibido terapia anticoagulante concurrente (la mayoría con HBPM). Los resultados de este estudio se resumen en la **Tabla 7**. La terapia anticoagulante parece incrementar el riesgo de hemorragia, pero en general es bien tolerada por los pacientes. Con las limitaciones de este estudio, los datos apoyan la posibilidad de usar ambos fármacos de manera combinada si se considera clínicamente imprescindible.

9. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS Y RIESGO DE SANGRADO EN PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales ocurren en el 10-30% de los adultos con cáncer. Los cánceres con mayor probabilidad de ocasionar metástasis cerebrales son los de pulmón, mama, colon, riñón y el melanoma. Pocos estudios han evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante en estos pacientes, concluyendo que simula a la de los cánceres con metástasis en otras localizaciones.

Un metaanálisis de 9 estudios⁽³⁰⁾, entre ellos 3 de cánceres con metástasis cerebrales, confirmó que la anticoagulación, warfarina o HBPM, es segura en pacientes con metástasis cerebrales sin aparente aumento del sangrado intracraneal (OR: 1,07; IC 95%: 0,61-1,88; $p = 0,81$; $I^2 = 0\%$) (**Tabla 8**). En cambio, en glioma cerebral se constató un aumento del riesgo de sangrado intracraneal (OR: 3,75; IC 95%: 1,42-9,95; $p = 0,01$; $I^2 = 33\%$) (**Tabla 8**), aunque la incidencia de sangrado fatal informada en todos los estudios fue inferior al 1% (2 de 292 pacientes). La opción del filtro de vena cava superior presenta complicaciones y un mayor riesgo de retrombosis. Los autores concluyen que solo debería utilizarse en tumores con alto riesgo de sangrado. Según el metaanálisis, cáncer renal y melanoma son los cánceres primarios con mayor riesgo, tanto por la incidencia de sangrado como por la frecuencia de hemorragias asociadas al tratamiento anticoagulante, riesgo que se ve incrementado en presencia de metástasis cerebrales.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central

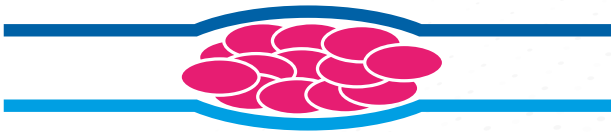


Chai-Adisaksopha *et al.*⁽³¹⁾ diseñaron un estudio retrospectivo emparejando pacientes con tumor cerebral primario vs. metástasis cerebrales en tratamiento con HBPM más de 4 semanas por un TEV. Encontraron una incidencia similar de recurrencia de trombosis en ambos grupos, 11% por año (IC 95%: 6,7-17,9) en pacientes con tumor cerebral primario vs. 13,5% (IC 95%: 9,3-19,7) en pacientes con metástasis cerebrales. En cambio, la incidencia de sangrado mayor fue del 8,6% (IC 95%: 4,8-14,7) en pacientes con tumor cerebral primario vs. 5% (IC 95%: 2,8-9,2) en pacientes con metástasis cerebrales, es decir, superior en gliomas. También fue mayor el sangrado intracraneal en pacientes con tumor cerebral primario vs. aquellos con metástasis: 4,4 vs. 0%; $p = 0,004$. Las tasas de TEV recurrente, hemorragia grave y hemorragia clínica relevante no fueron significativamente diferentes en estos pacientes que en aquellos con cánceres de otras localizaciones. Se observó una mayor incidencia de hemorragia intracraneal en pacientes con cáncer primario cerebral que en aquellos con metástasis intracraneales. Teniendo en cuenta las limitaciones de un diseño retrospectivo, los autores concluyeron que el estudio apoyaba el uso de dosis terapéuticas de HBPM en pacientes con TEV asociado a tumores cerebrales tanto primarios como metastásicos, siendo más seguro su uso en estos últimos.

El manejo de la trombosis después del desarrollo de una hemorragia intracraneal es complicado, debido a la alta incidencia de hemorragias en pacientes que reanudan la anticoagulación y de trombosis en aquellos que no la retoman. En una serie de 79 pacientes con tumores del SNC y sangrado durante la terapia anticoagulante, el 14,5% (IC 95%: 2,1-38,35) de los pacientes con hemorragia mayor previa tuvieron un nuevo sangrado. Sin embargo, como era de esperar, la tasa de trombosis fue más alta en los pacientes en los que la anticoagulación se detuvo de forma indefinida (35 vs. 8%; $p = 0,003$)^[32].

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



ESTUDIO	N	TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	ODDS RATIO	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	VALOR Z	VALOR P
5 ESTUDIOS DE PACIENTES CON GLIOMA							
RUFF, 1983	375	Warfarina	0,88	0,17	4,42	-0,16	0,87
OLIN, 1987	49	Warfarina	3,00	0,12	77,31	0,66	0,51
PAN, 2009*	146	HBPM/Warfarina	37,80	1,89	757,06	2,38	0,02
NORDEN, 2012	282	HBPM/Warfarina	3,7	1,25	10,99	2,36	0,02
KHOURY, 2015	173	HBPM/Warfarina	6,77	1,50	30,59	2,48	0,01
TOTAL	1.025	HBPM/Warfarina	3,75	1,42	9,95	2,66	0,01
3 ESTUDIOS DE PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES							
SCHIFF, 1994	52	Warfarina	0,67	0,11	3,93	-0,45	0,65
ALVARADO, 2012	74	HBPM/Warfarina	1,58	0,07	34,43	0,29	0,77
DONATO, 2015	293	HBPM	1,11	0,61	2,04	0,35	0,73
TOTAL	419	HBPM/Warfarina	1,07	0,61	1,88	0,24	0,81

* El estudio de Pan, et al. incluyó gliomas y metástasis cerebrales
HBPM: heparina de bajo peso molecular

Tabla 8. Metaanálisis de 9 estudios sobre el riesgo de sangrado en pacientes con tumores cerebrales (5 estudios) o metástasis cerebrales (3 estudios) y tratamiento anticoagulante por trombosis.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



10. GUÍAS CLÍNICAS, RESUMEN

Las guías de práctica clínica tratan de balancear eficacia contra riesgos. No obstante, la mayoría no comenta específicamente la profilaxis o terapia antitrombótica en pacientes con glioma.

En la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2021 consideran que las metástasis cerebrales constituyen una contraindicación relativa para la anticoagulación, excepto en casos en los que se requiere un mayor cuidado aún, tales como los pacientes con metástasis de melanoma, cáncer renal, tiroides o coriocarcinoma, siendo preciso tener en cuenta también la localización exacta de las metástasis, las comorbilidades y otros factores de riesgo aditivos para trombosis.

En la guía de la International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)-International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) de 2019 se recomienda que los pacientes con cáncer que precisen trombolisis sean considerados caso a caso, teniendo en cuenta las contraindicaciones, entre las que incluyen las metástasis en el SNC.

La guía de 2020 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) establece que los pacientes con tumores intracraneales presentan un mayor riesgo de sangrado, aunque esto no implica una contraindicación absoluta para la anticoagulación. De esta manera, los pacientes con glioma pueden ser tratados como cualquier otro paciente oncológico. La guía menciona que la evidencia en relación con el uso de anticoagulantes orales de acción directa es limitada para pacientes con tumores en SNC o que requieren neurocirugía, pero su empleo podría ser seguro. La actualización de 2023 no introduce cambios significativos en esta recomendación.

La guía de la European Society of Medical Oncology (ESMO) de 2023 recomienda la trombopprofilaxis en el periodo postoperatorio, aunque no especifica ninguna recomendación con respecto a los tumores del sistema nervioso central (SNC). Los métodos mecánicos pueden ser una alternativa para prevenir la trombosis en casos de alto riesgo de sangrado. Para pacientes con metástasis cerebrales, se sugiere el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), basándose en un mayor nivel de evidencia.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



10. CONCLUSIONES

- Los gliomas son tumores con alto riesgo de trombosis.
- Además de los factores de riesgo de trombosis asociados al cáncer (estados proinflamatorios, expresión de factor tisular, quimioterapia, antiangiogénicos...), los tumores cerebrales se asocian con factores de riesgo específicos: la neurocirugía, sobre todo en territorios supratentoriales, las resecciones incompletas (R2), la recurrencia o la histología de glioblastoma multiforme.
- Los gliomas son entidades complejas desde el punto de vista molecular y cada tipo interacciona con la coagulación de forma característica, aunque es común la sobreexpresión del FT.
- La terapia anticoagulante en pacientes con gliomas se considera relativamente segura, con un incremento leve del riesgo de sangrado intracraneal (alrededor del 2%).
- La profilaxis no se recomienda de forma rutinaria.
- La guía de la ASCO recoge que los pacientes con tumores intracraneales tienen mayor riesgo de sangrado, sin que ello suponga una contraindicación absoluta para la anticoagulación.
- La presencia de mutación en el gen IDH se asocia con una importante reducción del riesgo de trombosis en gliomas y con un mejor pronóstico, lo que parece asociado a la represión epigenética de FT en tumores IDH1/2 mutados.
- La podoplanina liberada por el glioma es capaz de inducir la activación de plaquetas, reducir su recuento y esto se asocia con aumento del riesgo de trombosis en pacientes con glioma.
- Si todo esto se confirma prospectivamente, podría tener importantes repercusiones en el tratamiento de los gliomas.
- El tratamiento de la trombosis en cánceres con metástasis cerebrales no parece asociarse a mayor riesgo de sangrado intracraneal grave. Sin embargo, el riesgo de sangrado intracraneal severo se incrementa en el caso de los gliomas.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



11. BIBLIOGRAFÍA

1. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer*. 1997 Sep;33(10):1592-6. [\[Pubmed\]](#)
2. Eisele A, Seystahl K, Rushing EJ, Roth P, Le Rhun E, Weller M, Gramatzki D. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. *Eur J Neurol*. 2022 Aug;29(8):2386-97. [\[Pubmed\]](#)
3. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, White RH. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2007 Apr;106(4):601-8. [\[Pubmed\]](#)
4. Botros D, Khalafallah AM, Huq S, Dux H, Oliveira LAP, Pellegrino R, et al. Predictors and Impact of Postoperative 30-Day Readmission in Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2022 Sep 1;91(3):477-84. [\[Pubmed\]](#)
5. Constantini S, Kornowski R, Pomeranz S, Rappaport ZH. Thromboembolic phenomena in neurosurgical patients operated upon for primary and metastatic brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991;109(3-4):93-7. [\[Pubmed\]](#)
6. Cote DJ, Dawood HY, Smith TR. Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Glioma. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Nov;42(8):877-883. [\[Pubmed\]](#)
7. Shi S, Cheng J, Chen H, Zhang Y, Zhao Y, Wang B. Preoperative and intraoperative predictors of deep venous thrombosis in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors: A Chinese single-center, retrospective study. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:245-50. [\[Pubmed\]](#)
8. Shi S, Cheng J, Zhao Y, Chen W. Incidence, and preoperative and intraoperative prognostic factors of deep venous thrombosis in patients with glioma following craniotomy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Nov;210:106998. [\[Pubmed\]](#)
9. Zhang C, Deng Z, Yang Z, Xie J, Hou Z. A nomogram model to predict the acute venous thromboembolism risk after surgery in patients with glioma. *Thromb Res*. 2023 Apr;224:21-31. [\[Pubmed\]](#)
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. [\[Pubmed\]](#)
11. Magnus N, Garnier D, Rak J. Oncogenic epidermal growth factor receptor up-regulates multiple elements of the tissue factor signaling pathway in human glioma cells. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):815-8. [\[Pubmed\]](#)
12. Magnus N, D'Asti E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the coagulation system—forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res*. 2014 May;133 Suppl 2:S1-9. [\[Pubmed\]](#)

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



13. Sun Y, Jiang Y, Wang Y, Yu P, Su X, Song Y, et al. The epithelial-mesenchymal transition of glioma cells promotes tissue factor expression via the miR200a/ZEB1 axis. *Brain Res.* 2022 Mar 1;1778:147782. [\[Pubmed\]](#)
14. Mir Seyed Nazari P, Marosi C, Moik F, Riedl J, Özer Ö, Berghoff AS, et al. Low Systemic Levels of Chemokine C-C Motif Ligand 3 (CCL3) are Associated with a High Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Glioma. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):2020. [\[Pubmed\]](#)
15. Guo Y, Zeng H, Gao C. The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Central Nervous System Diseases and Prospects for Clinical Application. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jul 13;2021:9931742. [\[Pubmed\]](#)
16. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2011;68(3):571-81. [\[Pubmed\]](#)
17. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):1959-65. [\[Pubmed\]](#)
18. Briggs RG, Lin YH, Dadario NB, Young IM, Conner AK, Xu W, et al. Optimal timing of post-operative enoxaparin after neurosurgery: A single institution experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Aug;207:106792. [\[Pubmed\]](#)
19. Miranda S, Benhamou Y, Wells P, Carrier M. Safety of Primary Thromboprophylaxis Using Apixaban in Ambulatory Cancer Patients with Intracranial Metastatic Disease or Primary Brain Tumors. *Thromb Haemost.* 2019 Nov;119(11):1886-7. [\[Pubmed\]](#)
20. Oto J, Plana E, Solmoirago MJ, Fernández-Pardo Á, Hervás D, Cana F, et al. microRNAs and Markers of Neutrophil Activation as Predictors of Early Incidental Post-Surgical Pulmonary Embolism in Patients with Intracranial Tumors. *Cancers (Basel).* 2020 Jun 11;12(6):1536. [\[Pubmed\]](#)
21. Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, Thomas C, Wu M, Chen L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol.* 2016 Dec;132(6):917-930. [\[Pubmed\]](#)
22. Wolpert F, Berghoff AS, Grossenbacher B, Lareida A, Löb R, Roth P, et al. Venous thromboembolic events in patients with brain metastases: the PICOS score. *Eur J Cancer.* 2020 Jul;134:75-85. [\[Pubmed\]](#)
23. 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 Jun;43(6):1111-4. [\[Pubmed\]](#)
24. Dubinski D, Won SY, Voss M, Keil F, Miesbach W, Behmanesh B, et al. Direct oral anticoagulants vs. low-molecular-weight heparin for pulmonary embolism in patients with glioblastoma. *Neurosurg Rev.* 2022 Feb;45(1):451-7. [\[Pubmed\]](#)
25. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Nov 19;300(19):2277-85. [\[Pubmed\]](#)

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



26. Seidel C, Hentschel B, Simon M, Schnell O, Heese O, Tatagiba M, et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network. J Neurol. 2013 Mar;260(3):847-55. [\[Pubmed\]](#)
27. Dong J, Meng X, Li S, Chen Q, Shi L, Jiang C, Cai J. Risk of Adverse Vascular Events in Patients with Malignant Glioma Treated with Bevacizumab Plus Irinotecan: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2019 Oct;130:e236-e243. [\[Pubmed\]](#)
28. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40. [\[Pubmed\]](#)
29. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, Drappatz J, Ciampa AS, Doherty LM, et al. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. J Neurooncol. 2012 Jan;106(1):121-5. [\[Pubmed\]](#)
30. Zwicker JJ, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. J Thromb Haemost. 2016 Sep;14(9):1736-40. [\[Pubmed\]](#)
31. Chai-Adisaksopha C, Linkins LA, AlKindi SY, Cheah M, Crowther MA, Iorio A. Outcomes of low-molecular-weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. Thromb Haemost. 2017 Feb 28;117(3):589-94. [\[Pubmed\]](#)
32. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, Mantia C, Weber GM, Neuberg DS, Zwicker JJ. Anticoagulation after intracranial hemorrhage in brain tumors: risk of recurrent hemorrhage and venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(5):860-5. [\[Pubmed\]](#)

13. LINKS DE INTERÉS

- [Clasificación de la Organización Mundial de la Salud \(OMS\) 2016 de las neoplasias del sistema nervioso central](#)
- [European Association of Neuro-Oncology](#)
- [Grupo Español de Investigación en Neurooncología \(GEINO\)](#)
- [Guía clínica sobre manejo de la enfermedad tromboembólica de la European Society of Medical Oncology \(ESMO\)](#)
- [Guía clínica sobre manejo de la enfermedad tromboembólica de la American Society of Clinical Oncology \(ASCO\)](#)
- [International Brain Tumour Alliance \(IBTA\)](#)

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



CASO CLÍNICO 1

A continuación, se ilustra un caso clínico paradigmático que muestra tanto la complejidad que implica el manejo del tromboembolismo venoso (TEV) asociado a gliomas, como el impacto pronóstico sobre la evolución del cáncer.

ANAMNESIS

Se trata de un paciente varón de 42 años a quien se le detecta una masa frontal derecha de 5 cm a raíz de alteraciones de conducta. En la imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) se observan además varios implantes en ganglios basales ipsilaterales y en esplenio de cuerpo calloso, indicativos de tumor multicéntrico. El diagnóstico patológico fue de glioblastoma multiforme primario, con índice de proliferación, Ki-67, del 60%, sin mutación detectada en IDH1 por inmunohistoquímica y promotor del gen de la *O6-methylguanine DNA methyltransferase* (MGMT) no metilado (predictivo de menor respuesta terapéutica). Se trata por tanto de una neoplasia agresiva tanto desde el punto de vista clínico como biológico.

TRATAMIENTO

El paciente recibe radioterapia de intensidad modulada (IMRT) llegando a 60 Gy concurrente con temozolomida (75 mg/m²/día por vía oral -v.o.-, según esquema de Stupp). A los 30 días de finalizar este protocolo consulta por hemiparesia izquierda de instauración brusca. La tomografía axial computarizada (TAC) craneal con contraste intravenoso muestra la masa tumoral con abundante edema circundante, en condiciones similares a los estudios previos, sin complicaciones estructurales añadidas. Sin embargo, el estudio mediante RMN con espectroscopia y pruebas funcionales realizado 2 días después es compatible con progresión tumoral por crecimiento de varios nódulos de < 1 cm, con restricción de la difusión y datos de neoangiogénesis en zonas aparentemente alejadas del área de irradiación.

De acuerdo con los criterios del grupo Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO), en las primeras 12 semanas tras la finalización de la quimiorradioterapia, el diagnóstico de progresión requiere la detección de lesiones realzantes fuera del campo de radioterapia, compatible con los hallazgos en este paciente⁽¹⁾. No obstante, la progresión es catalogada como dudosa y, por tanto, no puede descartarse completamente una pseudoprogresión, es decir, cambios morfológicos

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



precoces compatibles con progresión tumoral, habitualmente no acompañados de síntomas, con remisión en las lesiones realzantes durante el seguimiento, mientras el paciente se mantiene neurológicamente estable. La pseudoprogresión explica hasta el 50% de los cambios estructurales observados tras el tratamiento con quimiorradioterapia en algunas series⁽²⁾. No obstante, la persistencia de clínica neurológica a pesar del incremento de dosis de corticoides y el estatus no metilado del promotor del gen de MGMT (ausencia de silenciamiento epigenético) apoyan la posibilidad de que el paciente tuviera una verdadera progresión tumoral precoz a la radioterapia y quimioterapia⁽³⁾. Ante ello, se tomó la decisión clínica de cambiar el tratamiento, hasta que un nuevo control de imagen nos confirmase o descartase la progresión.

EVOLUCIÓN

En los días siguientes, el paciente desarrolló crisis focales motoras que afectaron al brazo izquierdo, generalizándose posteriormente al resto del hemicuerpo. La clínica motora se resolvió parcialmente con el uso de dexametasona 8 mg/día y el antiepiléptico levetiracetam, y finalmente abandonó el hospital con situación neurológica estable y buena situación funcional (Eastern Cooperative Oncology Group *performance status* -ECOG- de 1).

A partir de entonces, para el manejo de la neoplasia, se solicitó el uso de bevacizumab 10 mg/kg, mediante procedimiento para uso fuera de indicación. La eficacia de este anticuerpo monoclonal antiangiogénico no ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado fase III. No obstante, varios ensayos fase II han sugerido que bevacizumab podría ser activo en un subgrupo de pacientes con glioma refractario, como segunda línea de tratamiento, retrasando el deterioro neurológico irreversible⁽⁴⁾. Además, la mayoría de los gliomas secretan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), que contribuye a un estado de hiperpermeabilidad vascular en el tejido, con extravasación de fluido y edema intersticial. Diversas observaciones apoyan que los fármacos anti-VEGF son capaces de revertir el proceso, mejorando los resultados clínicos y ahorrando en el uso de corticoides⁽⁵⁾.

El paciente recibió el primer ciclo de este tratamiento sin problemas aparentes. A los 13 días consultó de nuevo por edema unilateral de miembro inferior derecho. En la ecografía Doppler se confirmó la presencia de un defecto de repleción en la vena femoral superficial izquierda correspondiente con una trombosis aguda.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



Nuestra práctica habitual es disponer de un estudio de neuroimagen reciente antes de anticoagular a pacientes con tumores cerebrales, para descartar la presencia de sangrados persistentes. En este caso, la TAC previa a la anticoagulación puso de manifiesto una pequeña zona de sangrado subagudo en la periferia tumoral, en contacto con el borde meníngeo. La imagen fue interpretada retrospectivamente como un sangrado en resolución, quizá coincidente con la clínica comicial transitoria unas semanas antes, sin datos en ningún caso de hemorragia reciente.

La mayoría de los expertos desincentivan la colocación de filtros en la vena cava inferior, porque no palian la trombofilia subyacente y se asocian con un alto riesgo de retrombosis y complicaciones⁽⁶⁾. Sin embargo, en este caso se trataba de una opción razonable, dada la existencia de una trombosis sintomática proximal en un miembro parético (con riesgo embolígeno alto), en un paciente con un tumor en progresión y con un riesgo hemorrágico posiblemente alto. Tras la colocación del filtro, el paciente fue capaz de tolerar un tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (tinzaparina 3.500 UI/dosis), que fue escalándose sin problemas en el transcurso de las semanas siguientes hasta el escalón inferior de lo que le hubiera correspondido por peso. Con ello, no se objetivaron resangrados ni recurrencias trombóticas.

DISCUSIÓN

Ciertamente el uso de bevacizumab es uno de los potenciales nuevos factores de riesgo de TEV en estos pacientes. Un metaanálisis reciente con 7.956 pacientes sugiere que bevacizumab incrementa el riesgo de TEV con un riesgo relativo de 1,33⁽⁷⁾. Por tanto, es lógico pensar que esto puede tener un impacto en pacientes con glioma que tienen un estado procoagulante tan marcado. Sin embargo, los datos específicos para pacientes con gliomas no son tan claros. Por ejemplo, un registro alemán encontró un incremento significativo en la tasa de accidente cerebrovascular en pacientes con glioma tratados con bevacizumab, pero no hubo diferencias significativas en la tasa de TEV⁽⁸⁾. El problema se complica porque además bevacizumab parece incrementar el riesgo de sangrado, que en ensayos fase II ha estado entre el 3 y el 5% (véase por ejemplo Friedman, Lai, Raizar, etc.).

Habida cuenta de la ausencia de alternativas viables, la decisión sobre cómo proceder con la terapia antiangiogénica en un paciente anticoagulado por una trombosis aguda es incierta⁽⁹⁾. En este caso, la decisión fue esperar a la estabilización del sistema hemostático. Finalmente, el tratamiento no se pudo reinstaurar por el deterioro neurológico asociado a progresión multicéntrica.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



En un registro observacional de 9.489 pacientes, el diagnóstico de TEV empeoró la supervivencia global con una *hazard ratio* de 1,3 (IC 95%: 1,2-1,4)⁽¹⁰⁾. De forma interesante, en este caso la enfermedad tromboembólica fue también heraldo de una verdadera progresión tumoral en contraposición con pseudoprogresión. Probablemente sea interesante estudiar en el futuro su papel predictivo de beneficio clínico con terapias específicas para el tumor cerebral primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1963-72. [\[PubMed\]](#)
2. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):405-10. [\[PubMed\]](#)
3. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2192-7. [\[PubMed\]](#)
4. Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jun;43(6):587-95. [\[PubMed\]](#)
5. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, Ryg PA, Loeffler JS, Sorensen AG, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Apr;6(4):229-36. [\[PubMed\]](#)
6. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Calderon C, Fontcuberta Boj J, Font C, Lecumberri R, et al. FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clin Transl Oncol*. 2017 Feb 27. [Epub ahead of print]. [\[PubMed\]](#)
7. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Nov 19;300(19):2277-85. [\[PubMed\]](#)
8. Seidel C, Hentschel B, Simon M, Schnell O, Heese O, Tatagiba M, et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network. *J Neurol*. 2013 Mar;260(3):847-55. [\[PubMed\]](#)
9. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, Drappatz J, Ciampa AS, Doherty LM, et al. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. *J Neurooncol*. 2012 Jan;106(1):121-5. [\[PubMed\]](#)
10. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, White RH. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2007 Apr;106(4):601-8. [\[PubMed\]](#)

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



CASO CLÍNICO 2

A continuación, se ilustra un caso clínico de tromboembolismo venoso (TEV) asociado a un glioma y a unas características moleculares predictoras.

ANAMNESIS

Se trata de una paciente mujer caucásica de 61 años sin antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales presenta obesidad y una fibrilación auricular en tratamiento con el anticoagulante oral warfarina. La paciente es llevada por su familia al Servicio de Urgencias ante alteraciones de comportamiento de varias semanas de evolución que en las últimas horas se han seguido de pérdida de fuerza y dificultad para la marcha.

Se realiza una tomografía computarizada (TC) craneal con hallazgo de una lesión frontal izquierda de 5,7 cm con importante edema vasogénico que inicialmente se indica que es probablemente una metástasis. Al tratarse de una mujer no fumadora y posmenopáusica, la primera sospecha diagnóstica es que se trate de metástasis de un cáncer de mama. En la exploración física no se detectan nódulos mamarios ni se palpan adenopatías.

La paciente inicia tratamiento con dexametasona 4 mg cada 8 horas e ingresa en el Servicio de Medicina Interna para completar estudios. La analítica muestra un descenso de la cifra de plaquetas, una anemia leve sin valores alterados en la bioquímica. La imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral muestra una lesión compatible con un glioblastoma multiforme izquierdo (**Figura 1**). El diagnóstico patológico fue de glioblastoma multiforme sin mutación detectada en IDH1⁽¹⁾ por inmunohistoquímica, promotor del gen de la *O6-methylguanine DNA methyltransferase* (MGMT) metilado (predictivo de mejor respuesta terapéutica a agentes alquilantes) y compatible con el subtipo molecular clásico⁽²⁾.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central

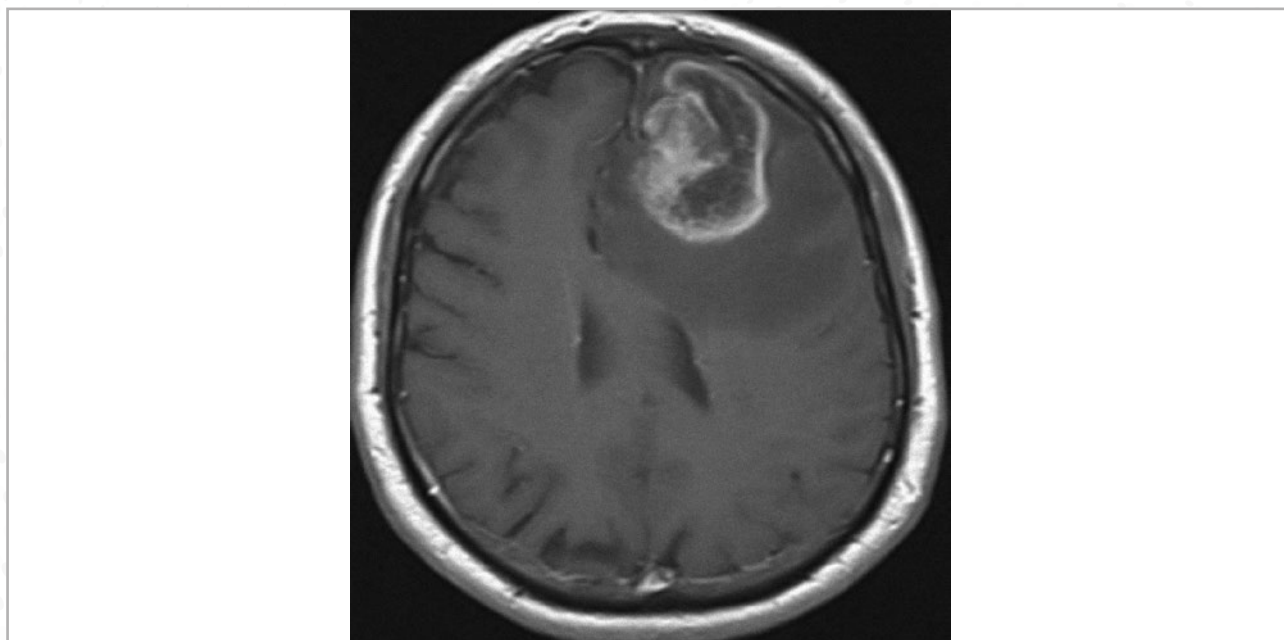


Figura 1. Resonancia magnética nuclear cerebral: lesión heterogénea única compatible con un glioblastoma multiforme izquierdo rodeado de importante edema vasogénico que desplaza la línea media y compromete los ventrículos laterales.

TRATAMIENTO

La paciente se somete a cirugía con resección completa de la masa tumoral y posteriormente recibe radioterapia concurrente con temozolomida seguida de 6 meses de temozolamida según el esquema de Stupp.

A los 40 días de finalizar la radioterapia comienza con disnea súbita sin otra clínica acompañante. La saturación de oxígeno es del 91%, con una gasometría que muestra hipoxemia. Se realiza una angio-TC torácica que confirma un tromboembolismo pulmonar en las arterias pulmonares distales derecha e izquierda con dilatación de la arteria pulmonar principal (**Figura 2**). No se constata trombosis venosa profunda ni a la exploración ni mediante ecografía Doppler de ambas extremidades inferiores.

El tratamiento indicado en caso de retrombosis en una paciente con anticoagulante oral es la rotación a heparina de bajo peso molecular (HBPM) que podría haberse iniciado al diagnóstico del cáncer, dado que tiene menos interacciones con la quimioterapia y estudios que avalan su mayor seguridad con menor riesgo de sangrado comparado con el fármaco antivitaminas K⁽³⁾. En esta paciente se pautó HBPM a dosis terapéuticas una vez al día.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



Figura 2. Angiotomografía computarizada: tromboembolismo pulmonar significativo en las arterias pulmonares distales derecha e izquierda con dilatación de la arteria pulmonar principal.

EVOLUCIÓN

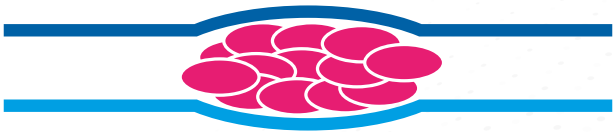
Tres meses después del tromboembolismo pulmonar, durante el quinto mes/ciclo de quimioterapia, la paciente tiene un episodio de epistaxis y petequias en relación con trombopenia de grado 2 (plaquetas: $70.000/\text{mm}^3$)⁽⁴⁾ en el contexto del tratamiento con temozolamida. La quimioterapia se detiene y se realiza un seguimiento semanal, reiniciándola a dosis reducidas un 20% cuando las plaquetas $> 70.000/\text{mm}^3$.

El oncólogo médico se plantea suspender puntualmente el tratamiento anticoagulante pero, dado que tan solo queda un ciclo de quimioterapia, la cifra de plaquetas ha recuperado en 2 semanas y, especialmente, el nomograma PANWARDS⁽⁵⁾ le asigna un riesgo bajo de sangrado intracraneal, se mantiene a dosis plenas.

A los 3 meses de finalizar el tratamiento con temozolamida, 10 meses desde el diagnóstico, la RMN cerebral confirma la ausencia de recurrencia tumoral. La paciente lleva 6 meses de tratamiento anticoagulante con HBPM que se mantiene en el contexto de su fibrilación auricular puesto que, por el cáncer, al estar libre de tumor, el tratamiento extendido más allá de 6 meses no está indicado^(6,7) y menos aún en el contexto de un tumor cerebral que se asocia a mayor riesgo de sangrado intracraneal⁽⁸⁾.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



DISCUSIÓN

Los glioblastomas multiformes sin mutación de IDH son los tumores primarios cerebrales con mayor riesgo de trombosis, que llega al 92% (Tabla 1).

En pacientes que ya están recibiendo anticoagulación en caso de retrombosis está indicado rotar a HBPM, si se está con antivitamina K, o incrementar la dosis en caso de que ocurra durante el tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas^(6,7).

En pacientes con fibrilación auricular y tratamiento anticoagulante, el nomograma PANWARDS⁽⁵⁾ predice el riesgo de sangrado intracraneal grave. Como podemos ver en la Tabla 2, nuestra paciente tan solo presenta un factor de riesgo de sangrado, la trombopenia.

Dado que en gliomas cerebrales existe un aumento del riesgo de sangrado intracraneal (OR: 3,75; IC 95%: 1,42-9,95; p = 0,01; I² = 33%)⁽⁸⁾, pasados 6 meses de tratamiento anticoagulante, en ausencia de factores de riesgo y en casos de remisión completa del tumor, el tratamiento podría suspenderse.

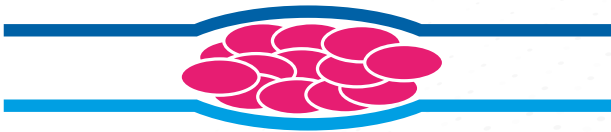
En nuestra paciente se mantuvo por existir otra enfermedad crónica protrombótica, la fibrilación auricular.

GLIOMA	RIESGO DE TROMBOSIS	
	IDH MUTADO	IDH NO MUTADO
TODOS	1,9-5,9%	85,5-90,1%
GRADO IV	11,1-8,3%	89,9-91,7%
GRADO II-III	0-4,5%	25-66,7%
CON NECROSIS	10-7,7%	91,5-96%

Tabla 1. Riesgo de trombosis en gliomas según el grado y la presencia o no de mutación en IDH.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



FACTORES	PREDICTORES	PROTECTORES
DEL PACIENTE	Raza negra y asiática Edad avanzada	Raza blanca Joven
ANALÍTICOS	Reducción de la albúmina sérica Reducción de la cifra de plaquetas	Albúmina normal Recuento de plaquetas normal
ENFERMEDADES PREVIAS	Accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio	Insuficiencia cardíaca congestiva
EXPLORATORIOS	Aumento de la presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica normal o baja
TRATAMIENTO	Antivitamina K	Nuevo anticoagulante oral

Tabla 2. Factores predictores de hemorragia intracraneal severa y protectores según el nomograma PANWARDS.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. [\[Pubmed\]](#)
2. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010 Jan 19;17(1):98-110. [\[Pubmed\]](#)
3. 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 Aug 18;314(7):677-86. [\[Pubmed\]](#)
4. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (CTCAE). Disponible en: [\[Enlace\]](#)
5. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke.* 2014 May;45(5):1304-12. [\[Pubmed\]](#)
6. Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 2:S122-7. [\[Pubmed\]](#)
7. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Calderon C, Fontcuberta Boj J, Font C, Lecumberri R, et al. FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clin Transl Oncol.* 2017 ug;19(8):997-1009. [\[Pubmed\]](#)
8. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1736-40. [\[Pubmed\]](#)

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



CASO CLÍNICO 3

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de glioblastoma multiforme con tromboembolismo pulmonar asociado a trombopenia grave por temozolomida.

ANAMNESIS

Se trata de un paciente varón de 51 años con antecedente de obesidad mórbida y cardiopatía isquémica diagnosticada en los 12 meses previos. Se había colocado un *stent* en la arteria coronaria descendente y recibía tratamiento con clopidogrel 75 mg/día. El paciente fue intervenido por un glioblastoma multiforme, IDH nativo, realizándose una resección subtotal. En la primera consulta en el Servicio de Oncología Médica presentaba una hemiparesia izquierda 4/5, precisando silla de ruedas.

Inició tratamiento con radioterapia y temozolomida concurrente. Durante el transcurso de esta terapia, acudió al Servicio de Urgencias por disnea de instauración súbita, sin alteración hemodinámica ni insuficiencia respiratoria. A la exploración no se apreciaron signos de trombosis venosa profunda en las extremidades. La angiotomografía axial computarizada (angio-TAC) pulmonar confirmó el diagnóstico de un tromboembolismo en la arteria pulmonar principal y bilateral (**Figura 1**).

El paciente recibió tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis completas y fue dado de alta tras 4 horas de observación en el Urgencias. A los 2 días pudo reanudar el tratamiento con radioterapia y temozolomida. Tras 20 dosis, el paciente volvió a consultar por edema del miembro inferior derecho hasta la raíz del muslo. La ecografía Doppler confirmó el diagnóstico de trombosis aguda femoral superficial e iliaca. En el hemograma, se objetivó un recuento de plaquetas de 22.000/mm³, sin evidencia de sangrado, con un nivel de anti-Xa de 1,4 UI/mL, aproximadamente a las 4 horas de la última dosis de heparina.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



Figura 1. Angiotomografía axial computerizada: tromboembolismo pulmonar en la arteria pulmonar principal derecha e izquierda.

TRATAMIENTO

El paciente refería que la adherencia a la terapia anticoagulante había sido buena en todo momento. Dada la contraindicación absoluta para seguir con el tratamiento anticoagulante por la cifra de plaquetas, se colocó un filtro de vena cava inferior, recibiendo en la primera semana dosis profilácticas de heparina. En ese periodo, se realizaron 2 transfusiones de plaquetas y se suspendió el tratamiento antiagregante.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



EVOLUCIÓN

En las siguientes semanas, la trombopenia se mantuvo estable entre 28.000 y 37.000/mm³. En ese tiempo, se mantuvo con dosis profilácticas (de alto riesgo) de HBPM. La trombopenia tardó 8 semanas en recuperarse hasta cifras superiores a 50.000/mm³. A los 2 meses de la retrombosis estaba recibiendo aún dosis infraterapéuticas de HBPM (75% de la dosis ajustada al peso), aunque se pudo retomar el tratamiento con clopidogrel, sin evidencia de sangrado o nuevos episodios de retrombosis venosa.

Como consecuencia de estos eventos, el paciente nunca más pudo retomar el tratamiento oncológico, siendo atendido por el equipo de cuidados paliativos en el domicilio. Falleció por progresión tumoral, a los 4 meses de la retrombosis venosa.

DISCUSIÓN

La trombopenia no protege del tromboembolismo venoso (TEV), pero sí dificulta su tratamiento, sobre todo en pacientes con tumores cerebrales, que ya de por sí tienen un alto riesgo de hemorragia y de retrombosis. No se conoce cuál es la mejor estrategia de tratamiento en pacientes con trombopenia severa y la evidencia disponible en este escenario es muy escasa. Los expertos recomiendan anticoagular por encima de 50.000 plaquetas/mm³ o incluso transfundir plaquetas para mantenerlas por encima de estas cifras.

De acuerdo con Prandoni *et al.*, el 12% de los sangrados mayores ocurren durante los episodios de trombopenia (< 50.000/mm³) inducida por quimioterapia^[1]. Los resultados pueden ser aún peores si hay alteraciones cualitativas de las plaquetas^[2]. Kopolovic evaluó retrospectivamente 74 pacientes oncológicos con trombopenia (media: 44.000 plaquetas/mm³) y trombosis. De ellos, el 23% no recibió anticoagulación, el 35% la recibió a dosis subóptimas y el 40% la llevó a dosis plenas pero solo durante 3 meses. Se encontró que la tasa de retrombosis a 3 meses era del 31% (muy elevada), pero el sangrado mayor solo era del 4%^[3].

Otros artículos sugieren que los pacientes con trombopenia toleran las dosis bajas de anticoagulantes, incluso cuando hay trombopenia severa. La combinación de terapia anticoagulante a dosis bajas junto con filtro de vena cava inferior es posiblemente la mejor estrategia en estas situaciones.

Lección 6.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer en pacientes con afectación del sistema nervioso central



En este caso, la situación era más dramática, al tratarse de un paciente con un glioblastoma multiforme con criterios de mal pronóstico (enfermedad persistente, clínica neurológica) al que se le tuvo que suspender el tratamiento oncológico. El tratamiento estándar para estos tumores es la combinación de radioterapia y temozolomida^[4]. Sin embargo, el 19% de los pacientes con este protocolo desarrollan trombocitopenia de grado 3-4, que en ocasiones puede durar varias semanas y precisar transfusiones múltiples de plaquetas, si bien habitualmente se opta por bajar la dosis de anticoagulantes^[5]. La obesidad mórbida puede tener también un impacto, al afectar a los niveles de HBPM, en relación con la reducción del porcentaje de masa magra^[6]. La medición del nivel de anti-Xa puede ser útil para ajustar el tratamiento en algunos casos.

El caso ilustra bien la complejidad de los escenarios clínicos que a veces plantean los pacientes con tumores cerebrales y el alto impacto de la enfermedad tromboembólica sobre la evolución de los mismos.

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 Nov 15;100(10):3484-8. [\[Pubmed\]](#)
2. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Bleeding complications in patients with hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Feb;39(1):94-100. [\[Pubmed\]](#)
3. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Ann Hematol*. 2015 Feb;94(2):329-36. [\[Pubmed\]](#)
4. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96. [\[Pubmed\]](#)
5. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2007 Jan;9(1):47-52. [\[Pubmed\]](#)
6. Clark NP. Low-molecular-weight heparin use in the obese, elderly, and in renal insufficiency. *Thromb Res*. 2008;123 Suppl 1:S58-61. [\[Pubmed\]](#)