

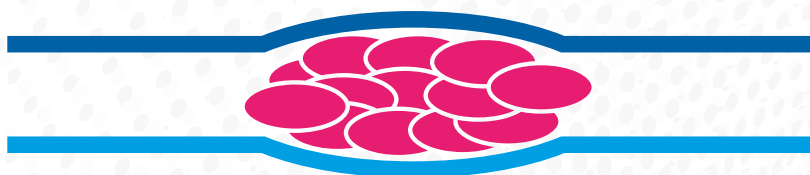
Organiza:



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 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas

José Ramón González-Porras

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca

Auspiciado por:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



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



Sociedad Española
de Oncología Médica



SETH

Sociedad Española
de Trombosis y Hemostasia

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer corren más riesgo de experimentar trombosis que la población general. Aunque este hecho se acepta desde hace décadas, solo recientemente se ha podido observar que, en los cánceres hematológicos, este riesgo es tan alto o incluso superior al observado en pacientes con tumores sólidos⁽¹⁾. Además, la introducción de nuevos regímenes quimioterápicos –más eficaces pero, en algunos casos, más trombogénicos– y una población cada vez más envejecida motivan que el impacto de esta complicación sea cada vez mayor.

El tromboembolismo venoso constituye una complicación grave en los cánceres hematológicos, por lo que encontrar estrategias adecuadas de prevención se antoja como una necesidad urgente. La tarea no es sencilla debido a las frecuentes situaciones de trombocitopenia grave, motivadas por los regímenes de tratamiento, que experimentan estos pacientes. Todavía no existe un número suficiente de estudios prospectivos con cohortes suficientemente grandes como para establecer pautas de tromboprofilaxis basadas en la evidencia. Sí existe un conjunto de escalas que, valorando la presencia o ausencia de factores de riesgo, pretenden asignar a cada paciente una puntuación capaz de orientar en la decisión sobre si este es un candidato idóneo para recibir tromboprofilaxis, es decir, para predecir si el beneficio asociado a esta será mayor que los riesgos que acarrea su uso.

El problema con estas escalas –Khorana, Vienna-CATS, PROTECHT, CONKO, COMPASS-CAT, ONKOTEV y TIC-ONCO– es que, además de no conseguir la unanimidad de todos los autores en cuanto a su utilidad universal, aún no han sido validadas en cohortes amplias de pacientes con cáncer específicamente hematológico. Además, los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el beneficio y la seguridad de la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con cáncer y alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) basados en Khorana incluyeron un número insuficiente de pacientes con neoplasias hematológicas y, por tanto, no se pueden extraer conclusiones sólidas.

Por este motivo, muchos autores optan por otras alternativas ante determinadas situaciones. Por ejemplo, ante la disyuntiva de aplicar o no tromboprofilaxis al paciente con cáncer ingresado por patología médica aguda, no es extraño el empleo de escalas que no están necesariamente restringidas a individuos con

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



neoplasias. Una de las más utilizadas es la escala PADUA, en la que el cáncer (no necesariamente hematológico) posee mucho peso como factor de riesgo trombótico⁽²⁾.

Por tanto, no existe suficiente documentación que permita poner en práctica una medicina basada en la evidencia a la hora de adoptar decisiones clínicas acerca de las pautas de tromboprofilaxis en los pacientes con cánceres hematológicos.

El tratamiento del TEV en pacientes con neoplasias hematológicas es complejo. La trombocitopenia, en ocasiones grave, puede exponer a los pacientes con neoplasias hematológicas a un riesgo de sangrado superior al de la población general que puede verse acrecentado por el tratamiento antitrombótico frente al TEV. Existen otros factores de riesgo hemorrágico, como son el daño tisular por la enfermedad injerto contra huésped. Además, hay una ausencia significativa de datos en esta área, con un alto grado de heterogeneidad en la elección del anticoagulante, los ajustes de dosis por la trombocitopenia y la duración óptima de la anticoagulación.

Por este motivo, el interés del presente módulo es analizar en profundidad los datos disponibles para determinar el riesgo de TEV en pacientes con cánceres hematológicos. También se aborda con especial consideración pacientes con neoplasias hematológicas que se someten a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se pretende discutir y proponer una serie de recomendaciones específicas en el ámbito de la tromboprofilaxis primaria y el tratamiento del TEV en las distintas neoplasias hematológicas. Con ese propósito, hemos acudido a la literatura al respecto más relevante y actualizada. Para cada una de las patologías se realiza una pequeña introducción que aborda algunos aspectos concretos de los mecanismos trombogénicos relevantes y la incidencia de TEV, seguida de una sección que revisa la experiencia en el terreno de la tromboprofilaxis hasta el momento presente.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

2.1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LEUCEMIAS

2.1.1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), las células leucémicas poseen una actividad protrombótica notable. Además de activar a las plaquetas, liberan micropartículas que exponen superficies procoagulantes y expresan factor tisular. Finalmente, la masiva muerte celular asociada a los tratamientos induce la liberación de moléculas como ADN o ARN, o estructuras como las *neutrophil extracellular traps* (NET), cargadas negativamente y, por tanto, capaces de activar la coagulación.

Por otro lado, los fármacos quimioterápicos pueden limitar la tromborresistencia del endotelio y dañar el hígado, con la consiguiente pérdida de capacidad de producción de anticoagulantes naturales. De hecho, se considera que la L-asparaginasa (L-ASA), que constituye la piedra angular de la mayor parte de los protocolos de tratamiento de estos pacientes, es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de TEV. L-ASA funciona en LLA al deplecionar la asparagina y reducir así el crecimiento de las células leucémicas, pero ocasiona complicaciones trombóticas al asociarse su uso con niveles disminuidos de factores procoagulantes –factor V (FV), FVII, FVIII, FIX, FX y FXI–, fibrinógeno, plasminógeno, proteína C, proteína S y, en especial, antitrombina (AT). El nadir de AT suele ocurrir a los 10 días posteriores a la administración de L-ASA y a las 3 semanas tras la administración de la forma pegilada de L-ASA (Peg-L-ASA), con una mediana del nadir de AT entorno al 51% (rango intercuartílico –RIQ–: 45-58%). Este cambio en el equilibrio hemostático inducido por asparaginasa resulta en un aumento en la generación de trombina junto con una disminución en su inhibición.

La incidencia del TEV en LLA varía entre 2,1 y 17,7% (**Tabla 1**). En un metaanálisis de 13 estudios prospectivos con 323 pacientes adultos con LLA, la incidencia de TEV fue colectivamente del 5,9% (intervalo de confianza –IC– del 95%: 3,5 a 9,2) durante la fase de inducción del tratamiento⁽³⁾. En población infantil con LLA, la incidencia de TEV fue del 4,8% en 1.280 niños incluidos en 17 estudios prospectivos⁽⁴⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



AUTOR Y AÑO	N	MÉTODO	TEV (%)	FACTORES DE RIESGO DE TEV
De Stefano, 2005	69	P	10,1	Tratamiento con L-ASA
Ziegler, 2005	185	R	2,2	–
Mohren, 2006	108	R	13	CVC
Melillo, 2007	44	P	4,5	Hiperhomocisteinemia
Hunault-Berger, 2008	214	R	9,2	No administración de AT
Ku, 2009	2.482	RD	4,5	Mujer, edad, comorbilidad, CVC
Grace, 2011	548	P	8	Edad
Vu, 2015	299	R	17,7	Plaquetas entre 50 y 99 × 10 ⁹ /L, cromosoma Filadelfia, edad > 40 años, neoplasia hematológica adicional y terapia hormonal ^a
Mateos, 2019	1.021	R	5,1	Edad > 10 años y masa mediastínica
Orvain, 2020	784	P	16	Edad, sexo femenino, obesidad, cifras de plaquetas altas al diagnóstico y administración de fibrinógeno
Caruso, 2006 ^b	1.752	MA	5,2	Bajas dosis de L-ASA durante largos periodos de tiempo
Caruso, 2007 ^c	323	MA	5,9	–

^a En mujeres; ^b pacientes pediátricos con LLA; ^c pacientes adultos con LLA
 AT: antitrombina; CVC: catéter venoso central; L-ASA: L-asparaginasa; MA: metaanálisis;
 P: prospectivo; R: retrospectivo; RD: registro de datos

Tabla 1. Incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Con frecuencia, el TEV coincide con la administración de L-ASA y corticosteroides. En un estudio italiano de 379 pacientes con LLA, la incidencia de TEV a los 6 meses fue del 10,6% y los pacientes que recibieron L-ASA tuvieron un riesgo 4,9 veces mayor de TEV⁽⁵⁾. En el estudio *CAPELAL* de 214 pacientes adultos con LLA o linfoma linfoblástico, ocurrieron 20 eventos trombóticos (9,3%) entre 2 y 35 días después de la primera inyección de L-ASA y tras una mediana de 4 inyecciones de L-ASA⁽⁶⁾.

Otros factores asociados independientemente con TEV en la LLA del adulto incluyen la presencia de catéter venoso central (CVC), la presencia del cromosoma Filadelfia, la edad mayor de 40 años, la presencia de una neoplasia hematológica adicional, la administración de fibrinógeno y, para las mujeres, la terapia hormonal (**Tabla 1**).

Si bien se cree que una disminución en la AT tras la administración de asparaginasa contribuye al TEV, el nadir de la AT es similar entre aquellos que desarrollan TEV en comparación con aquellos que no lo hacen. Además, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados en adultos para evaluar la eficacia de la reposición de AT de

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



manera rutinaria impide conocer si la AT reduce el riesgo de TEV en pacientes con LLA que reciben asparaginasa. Un análisis conjunto de 6 estudios observacionales que compararon las tasas de TEV entre aquellos pacientes adultos con LLA que recibieron tratamiento con AT en comparación con los que no recibieron AT mostró que en 5 de los 6 estudios hubo menos TEV en las cohortes de AT –riesgo relativo (RR): 0,4 (IC del 95%: 0,19-0,81)–. En la mayoría de estos estudios el umbral de AT para iniciar tratamiento sustitutivo era del 50 al 60% con un nivel objetivo de AT entorno al 100%⁽⁷⁾.

Las escasas evidencias disponibles hasta el momento de trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes adultos con LLA muestran resultados contradictorios (**Tabla 2**). Recientemente, se ha presentado un trabajo unicéntrico y retrospectivo que compara el impacto de la profilaxis anticoagulante con HBPM sobre la incidencia de complicaciones hemorrágicas y trombóticas en 2 cohortes de pacientes adultos con LLA Ph negativa que recibieron esquemas de tratamiento con L-ASA⁽⁸⁾. De los 125 pacientes en el grupo de trombopprofilaxis, 17 (13,6%) desarrollaron TEV durante la fase de intensificación, mientras que 27 de 99 pacientes (27,3%) en la cohorte de control (sin trombopprofilaxis) experimentaron al menos un evento trombótico ($p = 0,01$). Además, la profilaxis anticoagulante no indujo un mayor número de complicaciones hemorrágicas y ningún paciente experimentó eventos de sangrado de grado ≥ 3 .

Otro reciente estudio de profilaxis antitrombótica en pacientes adultos con LLA incluidos en el estudio prospectivo multicéntrico *GRAALL-2005* describe los riesgos potenciales de la suplementación con fibrinógeno, mientras que el plasma fresco congelado y la heparina parecían ineficaces en prevenir el TEV. A pesar de la extensa suplementación con AT en este trabajo (hasta el 87%), muchos pacientes experimentaron TEV⁽⁹⁾. No obstante, existen limitaciones en el tamaño muestral de este trabajo que impiden extraer una conclusión sólida. Un reciente metaanálisis que abarca varios cánceres hematológicos sí refleja una reducción notable de los eventos trombóticos entre los pacientes con LLA que recibieron tratamiento anticoagulante ⁽¹⁰⁾. Actualmente, 2 estudios aleatorizados examinarán el beneficio potencial de la trombopprofilaxis, uno de ellos con HBPM y otro ensayo con apixabán (# NCT02369653), en niños con LLA.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



ESTUDIOS	N	TEV CON HBPM	TEV SIN HBPM	P-VALOR	OBSERVACIONES
Rank, 2018	274	6/48 (13%)	45/226 (19%)	0,60	No asociación entre TEV y recaída
Grace, 2018	85	9/36 (25%)	20/49 (41%)	0,32	HBPM no aumentó el riesgo de hemorragia
Sibai, 2016	140	11/41 (19%)	27/99 (22%)	0,88	Peso > 80 kg fue predictor de TEV en HBPM
Sibai, 2020	214	17/125 (13,6%)	27/99 (27,3%)	0,01	Edad y fenotipo T
Orvain, 2020	662	63/485 (13%)	12/177 (7%)	0,04	La mayor tasa de TEV fue en pacientes que recibieron HBPM sin suplementos de AT

AT: antitrombina; TEV: tromboembolismo venoso

Tabla 2. Beneficio de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que reciben L-asparaginasa (L-ASA).

Finalmente, merece la pena reseñar una encuesta llevada a cabo entre clínicos estadounidenses que trataban a pacientes con leucemia aguda, ya que constituye una prueba de la necesidad de consensuar criterios en cuanto a la profilaxis anticoagulante en este contexto: aunque el número de casos en los que se administró profilaxis fue, globalmente, similar en los estadios de inducción y de consolidación, con entre un 40 y un 50% de los pacientes que recibían HBPM durante ambas fases, un número importante de facultativos declaró emplear tromboprofilaxis solo durante la inducción y un número similar utilizarla únicamente durante la consolidación. Sí existía más consenso a la hora de decidir el umbral de plaquetas bajo el cual no se anticoagularía al paciente: este era de 50.000/ μ L en el 60% de los casos y de 30.000/ μ L en el 26%. En definitiva, no existen evidencias suficientes que hayan permitido establecer unas pautas consensuadas concretas, ni acerca de cuándo emplear tromboprofilaxis, ni acerca de qué patrón terapéutico utilizar.

2.1.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Muchos de los mecanismos responsables del aumento del riesgo trombótico en la LLA contribuyen también a la aparición de eventos trombóticos en la leucemia mieloide aguda (LMA). No obstante, en LMA los predictores protrombóticos son menos claros. Un reciente estudio sugiere que la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con LMA puede predecir complicaciones trombóticas.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



El impacto del TEV es asimismo similar entre LMA y LLA, como se puso de manifiesto en un ensayo que, en una cohorte de unos 8.000 pacientes, registró una incidencia acumulada en 2 años del 5,2% en LMA y del 4,5% en LLA, concentrándose la mayor parte de los eventos en el primer mes posterior al diagnóstico⁽¹¹⁾. Sí diferían ambas entidades en que el sexo femenino se mostraba como predictor de TEV en LMA, pero no en LLA, así como en que el TEV no incrementaba el riesgo de muerte durante el año siguiente al evento en la LMA, mientras que en el caso de la LLA lo incrementaba en un 40%.

Dentro de los distintos tipos de LMA, la leucemia promielocítica aguda (LPA) constituye una condición particularmente compleja en el contexto de las alteraciones hemostáticas, ya que en esta enfermedad las trombosis y los eventos hemorrágicos pueden concurrir simultáneamente. La CID se asocia comúnmente con la LPA, en parte debido a la presencia de factor tisular en los blastos leucémicos. La incidencia de TEV en LPA oscila entre 8,4 y 11%, y parece superior a la incidencia global reportada en LMA (**Tabla 3**). No obstante, el hecho de que se haya popularizado el empleo del ácido transretinoico (ATRA) para el tratamiento de inducción y consolidación en la LPA ha permitido la mejora de los parámetros hemostáticos. Aun así, el manejo de la trombopprofilaxis en estos pacientes continúa constituyendo un reto clínico, ya que las hemorragias fatales constituyen la principal causa de muerte durante el periodo de inducción, con tasas entre el 2,4 y el 6,5%⁽¹²⁾, y se siguen documentando complicaciones trombóticas, en ese mismo periodo, que en algunas series alcanzan el 16%.

En el caso de la LMA, tampoco existe el consenso deseable a la hora de afrontar decisiones acerca de la trombopprofilaxis. La encuesta citada en el apartado anterior para ilustrar las divergencias en la aplicación de profilaxis en la LLA lo demuestra, ya que esta se realizó entre clínicos que trataban no solo LLA sino también pacientes con LMA.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



AUTOR Y AÑO	N	MÉTODO	TEV (%)	FACTORES DE RIESGO DE TEV
Ku, 2009 • LMA No-M3 • LPA	5.057 337	RD	5,2 6,3	Comorbilidad y CVC
Melillo, 2007 • LMA No-M3 • LPA	51 10	P	8,9 28,5	–
De Stefano, 2005 • LMA No-M3 • LPA	279 31	P	1,7 8,0	Todas las trombosis en los primeros meses tras el diagnóstico de leucemia
Mohren, 2006 • LMA No-M3 • LPA	303 7	R	12,9 42	CVC
Ziegler, 2005 • LMA No-M3 • LPA	485 49	R	1,7 6,1	–
Vu, 2015 • LMA No-M3 • LPA	926 73	R	8,6 11	CID

CID: coagulopatía intravascular diseminada; CVC: catéter venoso central; LPA: leucemia promielocítica aguda; P: prospectivo; R: retrospectivo

Tabla 3. Incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en leucemia mieloide aguda (LMA).

Por otro lado, con excepción de algunos casos clínicos aislados, apenas existen trabajos que aborden el problema de la tromboprofilaxis específicamente en la LMA, sino que a menudo las cohortes de los estudios constan de pacientes afectados por más de un tipo de cáncer. Sí existe un trabajo que demuestra la ineficacia de la profilaxis con HBPM en la prevención de la trombosis asociada a CVC en pacientes con LMA. Esos resultados se encuentran en línea con los obtenidos en otro trabajo en el que se utilizó un planteamiento similar en una cohorte de pacientes con diversos cánceres hematológicos, de los que la LMA era la entidad más numerosa.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



2.1.3. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

La incidencia de TEV comunicada en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) varía entre un 2,2 y un 11%. Los factores de riesgo relacionado con el TEV incluyen: LLC en estadio C, edad, segundas neoplasias, estado funcional y presencia de trombofilias hereditarias (**Tabla 4**). Un reciente estudio demostró que la incidencia de TEV en pacientes con LLC que reciben ibrutinib es más baja en comparación con una cohorte histórica de pacientes con LLC que no recibieron ibrutinib⁽¹³⁾. Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosina cinasa de Bruton que tiene capacidad para inhibir otras tirosina cinasas y producir hemorragias al alterar el funcionalismo plaquetario. No obstante, un grupo importante de pacientes de esta serie recibieron concomitantemente tratamiento con antiagregantes plaquetarios o, incluso, anticoagulantes.

La experiencia acerca de pautas de trombopprofilaxis específicamente en el contexto de la LLC es todavía más escasa que la descrita para la LLA o la LMA. Los autores que estudiaron el impacto del TEV en la LLC en el trabajo citado más arriba, que renunciaron a emplear profilaxis anticoagulante debido, entre otros motivos, a la controversia acerca del agente ideal, sugerían que el ácido acetilsalicílico (AAS) podría ser útil en este contexto. Su uso prevendría los eventos trombóticos en los pacientes con LLC en situaciones en las que fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida indujeran una reacción inflamatoria en la que citocinas como el TNF- α jugarían un papel central. Asimismo, el AAS podría reducir la expresión de factor tisular. Un ensayo posterior en pacientes con LLC tratados con lenalidomida reveló que la trombopprofilaxis con AAS sí fue capaz de prevenir los eventos tromboembólicos en los pacientes de la cohorte ($n = 69$)⁽¹⁴⁾. No obstante, se necesitarían ensayos prospectivos más amplios y centrados en el objetivo de la trombopprofilaxis para confirmar estas observaciones preliminares.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



AUTOR Y AÑO	N	MÉTODO	INCIDENCIA DE TEV (%)	SEGUIMIENTO (AÑOS)	FACTORES DE RIESGO DE TEV
Wun, 2009	2.023	R	3,1	1	–
Whittle, 2011	268	R	5,2	5,4 años	LLC estadio C
Simkovic, 2015	346	R	11	6 años	Performance status ≥ 2 y trombofilia
Katkish, 2017	308	R	2,2 ^a	4,6 años	–
Gade, 2018	3.609	P	2,5	2,6 años	TEV previo y segunda neoplasia
Kander, 2019	565	R	1,4 ^b	2,4 años	–

^a TEV no provocado; ^b LLC tratada con ibrutinib
P: prospectivo; R: retrospectivo

Tabla 4. Incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en leucemia linfática crónica (LLC).

2.1.4. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Aunque existen datos mínimos sobre el riesgo de TEV en la leucemia mieloide crónica (LMC), se han notificado eventos vasculares oclusivos con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) de nueva generación en pacientes con LMC (**Tabla 5**). Dasatinib, nilotinib y ponatinib se asocian con una tasa más alta de eventos vasculares oclusivos que imatinib. En un metaanálisis de 2017 que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados de ITC en pacientes con LMC, se comunicó una tasa de eventos vasculares oclusivos, tanto arteriales como venosos, en el 5,9% de los pacientes (n = 1.582) tratados con ITC de nueva generación (dasatinib, nilotinib o ponatinib) en comparación con el 1% (n = 1.253) tratados con imatinib⁽¹⁵⁾. Este metaanálisis indica que los eventos oclusivos vasculares asociados con los ITC BCR-ABL de nueva generación en pacientes con LMC se deben principalmente a eventos oclusivos arteriales. La tasa de TEV con dasatinib y nilotinib es de 0,79 y 0,89, respectivamente. Para ponatinib el riesgo de TEV es superior. Un análisis conjunto de los 3 ensayos clínicos de ponatinib objetivó una tasa de TEV del 2,9% tras 7,4 meses de seguimiento. La mayor incidencia de TEV se correlaciona con una mayor duración del tratamiento con ponatinib. Tras 5 años de seguimiento del ensayo clínico fase 2 de ponatinib, la incidencia de TEV aumentó al 6%⁽¹⁶⁾. El TEV asociado a ponatinib puede aparecer en localizaciones inusuales como son las venas retinianas. No se observó asociación entre la intensidad de la dosis de ponatinib y los eventos tromboembólicos venosos.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



AUTOR Y AÑO	N	MÉTODO	TEV, N (%)	SEGUIMIENTO	OBSERVACIONES
DASATINIB					
		FASES 2-3	8 (0,86)	2-5 AÑOS	
Hjorth, 2015	22	Fase 2	0 (0)	36 meses	–
Radich, 2012	123	Fase 2	0 (0)	24 meses	–
Kantarjian, 2012	258	Fase 3	2 (0,78)	5 años	–
Kantarjian, 2009	101	Fase 2	0 (0)	24 meses	–
O'Brien, 2014	406	Fase 3	4 (0,99)	34 meses	–
NILOTINIB					
		FASES 2-3	7 (0,79)		
Hochhaus, 2016	556	Fase 3	7 (1,26)	5 años	–
Hughes, 2014	121	Fase 3	0 (0)	24 meses	–
Wang, 2015	133	Fase 3	0 (0)	24 meses	–
Cortes, 2016	96	Fase 3	0 (0)	24 meses	–
PONATINIB					
		FASES 1-3			
Cortes, 2012	91	Fase I	0	56 semanas	–
Cortes, 2013	449	Fase 2	7 (1,6)	15 meses	–
Cortes, 2018 ^a	449	Fase 2	27 (6)	5 años	TVP, EP, TVS y trombosis de vena retiniana con pérdida de visión
Lipton, 2016 ^b	154	Fase 3	1 (0,65)	5,1 meses	–
BOSUTINIB					
Gambacorti, 2018	284	Fase 1/2	0 (0)	54 meses	–

^a Actualización de seguimiento a 5 años; ^b el ensayo finalizó precozmente el 17 de octubre de 2013, debido a las preocupaciones sobre los eventos adversos vasculares observados en pacientes que recibieron ponatinib: 11 (7%) de 154 pacientes que recibieron ponatinib y 3 (2%) de 152 pacientes que recibieron imatinib tuvieron eventos oclusivos arteriales ($p = 0,052$); los eventos oclusivos arteriales se designaron graves en 10 (6%) de 154 pacientes que recibieron ponatinib y en 1 (1%) de 152 pacientes que recibieron imatinib ($p = 0,010$).
EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial

Tabla 5. Asociación entre inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) y tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

Se desconoce el mecanismo etiopatogénico exacto de la trombosis venosa asociada a ponatinib. Los eventos cardiovasculares adversos observados en pacientes que toman ponatinib pueden ser el resultado del efecto de ponatinib en células BCR-ABL + que sufren apoptosis en respuesta al tratamiento o por efectos del ponatinib en la integridad del endotelio vascular. Además, ponatinib y también nilotinib podrían inducir una respuesta tromboinflamatoria. El imatinib se asocia con tasas muy bajas de trombosis, lo que sugiere un efecto cardiovascular potencialmente protector de este tratamiento en pacientes con LMC BCR-ABL. Este efecto protector podría estar mediado por la disminución de la secreción y la activación de plaquetas, la disminución del reclutamiento de leucocitos y los efectos antiinflamatorios o antifibróticos.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



No existen estudios que hayan abordado sistemáticamente el efecto de la trombopprofilaxis en la prevención de eventos trombóticos en la LMC y, en los trabajos que, al respecto, combinan diferentes cánceres, hematológicos o de todo tipo, las LMC no constituyen uno de los tipos más frecuentes, lo cual confirma que, ante la imposibilidad de disponer, por el momento, de pautas de actuación basadas en la evidencia, los documentos con recomendaciones surgidas de consensos pueden ser de particular utilidad práctica.

2.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LINFOMAS (TABLA 6)

2.2.1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LINFOMA NO HODGKIN

Los pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) se ven expuestos a un riesgo trombótico superior al de la población general. En diversos estudios la incidencia varía llamativamente, ya que oscila entre un 1,5 y un 59,5%, aunque esa variabilidad obedece en buena medida al diseño de los estudios, que difieren en aspectos como el tipo histológico, la localización, el estadio o el tratamiento. En los mecanismos moleculares implicados participan estímulos protrombóticos como micropartículas, factor tisular o superficies cargadas negativamente (NET, histonas, ADN, ARN), que son masivamente liberadas a la muerte de las células. La alta actividad inflamatoria y la propia quimioterapia juegan asimismo un papel notable.

La mayor incidencia de TEV se ha observado en los pacientes con afectación del sistema nervioso central y se explica en parte por la inmovilidad motivada por el propio tumor, así como por el agresivo tratamiento quimioterápico, que se asocia a menudo con la dexametasona para controlar el edema cerebral. La incidencia de TEV es mayor en el LNH que en el linfoma de Hodgkin (LH), como queda reflejado en las conclusiones de un amplio metaanálisis que incluyó hasta 18.018 pacientes de hasta 29 cohortes. La tasa de TEV fue del 6,5% en el LNH y del 4,7% en el LH⁽¹⁷⁾.

Por lo demás, una serie de estudios ha permitido conocer que los estadios avanzados de la enfermedad, padecer un LNH de alto grado, el periodo que comprende desde el diagnóstico hasta el fin de la quimioterapia, especialmente durante las primeras fases de esta y cuando se empleen antraciclinas, que habitualmente requerirá el uso de un CVC, o doxorubicina, más la historia previa de TEV, constituyen factores de riesgo trombótico particularmente robustos, por lo que podrían orientar en la búsqueda de los candidatos más idóneos a extraer el mayor beneficio de la trombopprofilaxis. De todos modos, la amplia variedad de presentaciones del LNH,

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



más las notables diferencias interindividuales, invitan a elaborar métodos de selección personalizados en la medida de lo posible.

AUTOR Y AÑO	N	ESTUDIO	TEV (%)	SEGUIMIENTO (AÑOS)	FACTORES DE RIESGO DE TEV
LNH					
Clarke, 1990	75	R	14,6	–	–
Ottinger, 1995	953	P	6,6	3	Ann Arbor IV, subtipo mediastínico
Goldschmidt, 2003	42	R	59,5 (LSNC)	–	La mayoría de los TEV en las fases iniciales de tratamiento
Khorana, 2005	267	P	1,5	0,2	–
Khorana, 2006	12.977	R	5	2,5	–
Chew, 2006	9.503	RD	2,2	2	–
Athale, 2008	23	R	13	–	Masa mediastínica
Park, 2012	641	P	8,9	1	Edad, afectación SNC
Mahajan, 2014	16.755	P	4	2	Edad, comorbilidad, estadio avanzado
Lund, 2015	10.924	R	3,5	2	Afectación SNC, LDH alta y CVC
Sanfilippo, 2016	2.730	P	22 (LNHCGD) 5 (LNHFL)	2,3	Doxorubicina, TEV previo, LNHCGD
Caruso, 2010	18.018	MA	6,5	–	Mayor riesgo en LNH alto versus bajo grado
LH					
Khorana, 2005	49	P	8,1	0,2	–
Khorana, 2006	20.042	R	3,9	2,5	–
Athale, 2008	52	R	11,5	–	–
Borchmann, 2019	5.573	P	3,3	–	Edad, tabaco y esquema BEACOPP-14
Kirkizlar, 2020	150	R	22	3,8	Escala ThroLy y escala Khorana
Caruso, 2010	18.818	MA	4,7	–	Menor riesgo de TEV en LH comparado con LNH
CVC: catéter venoso central; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; LNHCGD: linfoma no Hodgkin de célula grande difuso; LNHFL: linfoma no Hodgkin folicular; LSNC: linfoma del sistema nervioso central; MA: metaanálisis; P: prospectivo; R: retrospectivo; SNC: sistema nervioso central					

Tabla 6. Incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en linfomas.

La trombopprofilaxis primaria no constituye actualmente un procedimiento rutinario en el LNH, aunque los trabajos citados anteriormente deberían servir para mejorar los criterios de selección de los pacientes tratables, que deberían incorporar perfiles que respondieran a las características identificadas como asociadas al riesgo de TEV. Hoy por hoy, la utilidad de una escala clásica como la de Khorana⁽¹⁸⁾ es objeto de controversia. Por un lado, en un análisis que comprendía 1.717 pacientes con

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



LNH pertenecientes a un total de 12 ensayos de fases 2 y 3, sí fue capaz de predecir el riesgo de TEV $-p = 0,048$ (test de Gray)⁽¹⁹⁾. Sin embargo, en una cohorte de 241 pacientes en quimioterapia por linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), su valor predictivo positivo fue solo del 11%, observándose una mayor incidencia de TEV en los pacientes categorizados como de riesgo intermedio con respecto a los de riesgo alto⁽²⁰⁾. Estos resultados, además, se encuentran en la línea de los obtenidos en un estudio prospectivo en 322 pacientes con LDCGB, en el que la escala de Khorana tampoco pudo identificar a los pacientes que posteriormente desarrollarían un TEV⁽²¹⁾.

Finalmente, cabe decir que se han obtenido resultados esperanzadores con otra escala de valoración del riesgo trombótico, la escala ThroLy, creada por Antic *et al.* y estudiada en una población heterogénea de linfomas, de los que la mayoría eran LNH: 1.236 pacientes (63,5% con LNH) en la población inicial y 584 (59,1% con LNH) en la población de validación⁽²²⁾. La escala comprende una serie de características clínicas y de laboratorio: historia previa de TEV, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular, movilidad reducida (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG- de 2-4), índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, localización extranodal, afectación del mediastino, neutrófilos $< 1 \times 10^9/\text{L}$ y hemoglobina $< 100 \text{ g/L}$. En la población inicial se obtuvieron un valor predictivo negativo del 98,5%, un valor predictivo positivo del 25,1%, una sensibilidad del 75,4% y una especificidad del 87,5%, cifras similares a las obtenidas *a posteriori* en la población de validación. No obstante, serán necesarios más ensayos, a poder ser en cohortes más homogéneas, para confirmar la valía de esta nueva herramienta.

La incorporación de variables genéticas a las puntuaciones de riesgo para la predicción de episodios de TEV en pacientes con linfoma podría mejorar su capacidad de predicción. Prueba de ello es un nuevo score, el TiC-LYMPHO, para predecir el riesgo de TEV en linfoma que incorpora las siguientes variables: el tipo de linfoma según la clasificación de la OMS, la afectación mediastínica, el estadio de Ann Arbor, reposo en cama durante > 3 días, antecedentes familiares o personales de TEV y 4 variantes genéticas: rs6025, rs4524, 3 rs5985 y SERPINA10 rs2232698. La puntuación TiC-LYMPHO puede categorizar mejor a los pacientes con linfoma en cuanto a su riesgo de TEV, comparado con Khorana o TiC-ONCO. Sin embargo, TiC-LYMPHO requiere validación externa⁽²³⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



2.2.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LINFOMA DE HODGKIN

En comparación con lo que sucede en el LNH, existen menos estudios que aborden el problema de los eventos trombóticos expresamente en los pacientes con LH. Sí se sabe que la incidencia es menor que en el LNH, como se puso de manifiesto en el metaanálisis de Caruso⁽¹⁷⁾. No obstante, un reciente trabajo de Borchmann *et al.*, que constituye el mayor y más exhaustivo estudio en LH realizado hasta el momento, ha revelado información interesante acerca de aspectos como la incidencia y los factores de riesgo⁽²⁴⁾. La cohorte la integraban 5.773 pacientes con LH menores de 60 años y se documentaron todos los episodios trombóticos, venosos o arteriales, ocurridos durante los 12 meses siguientes a su reclutamiento. Se observó una incidencia global del 3,3%, correspondiente a 193 episodios, 155 de los cuales se registraron en pacientes que presentaban estadios avanzados de la enfermedad. Por otro lado, la mayor parte de los episodios fueron venosos (175 vs. 18 arteriales) y en el 30,6% de los casos se asociaron con CVC. Además, el 77,2% de ellos sucedió durante el tratamiento quimioterápico y un 20,2% a la finalización de este. Solo el 2,6% de los pacientes experimentó eventos trombóticos antes de iniciar el tratamiento. Finalmente, cabe añadir que estos eran más frecuentes en los pacientes que seguían el régimen BEACOPP-14 que en los tratados con BEACOPP escalado.

El hecho de que sea más difícil encontrar estudios que aborden el problema de la trombosis en el LH hace aún más complicada la búsqueda de evidencias en el terreno de la profilaxis. No obstante, sí se puede extraer alguna conclusión interesante a partir del estudio que se acaba de describir. En él, además de los análisis explicados más arriba, se intentó, en pacientes en estadios avanzados, identificar factores de riesgo trombótico con objeto de identificar a los mejores candidatos a tromboprofilaxis. De los más de 20 factores evaluados, solo la edad y el tabaquismo se asociaban con las trombosis. Ni siquiera se observó una asociación con la escala Khorana, aunque en este caso las características de los pacientes (edad $\leq$ 60 años) podrían en parte explicar el hallazgo. Además, al restringir el estudio a los eventos venosos, que son los que se prevendrían con el tratamiento anticoagulante, ni la edad ni el tabaquismo constituían ya factores de riesgo. Los autores concluyen que la tromboprofilaxis, por un lado, no es necesaria en los estadios precoces y, por otro, tampoco se justifica en los avanzados, si bien cabe puntualizar que estas conclusiones se ven condicionadas por la limitada utilidad demostrada por las herramientas predictivas clásicas. De hecho, la escala de Khorana tampoco resultó útil en una cohorte de 187 pacientes en quimioterapia por LH, ya que su valor predictivo positivo fue solo del 19%(20). Las escalas Thromboly

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



y TiC-LYMPHO podrían conducir a una mejora en la predicción del riesgo de TEV en el LH, algo que debe valorarse en estudios centrados específicamente en esta patología, ya que la representación de pacientes con LH era menor.

2.3. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) es uno de los cánceres hematológicos más frecuentemente asociados con el riesgo de TEV. Dos datos que certifican esta afirmación son, por un lado, el incremento de dicho riesgo en 7,5 veces en pacientes con MM durante el primer año posterior al diagnóstico, en comparación con la población control, en un estudio que involucró a unas 90.000 personas; por otro lado, la incidencia de TEV de 22,6 casos por 1.000 personas con MM por año documentada en una serie danesa⁽²⁵⁾.

En el MM, los TEV suceden con mayor frecuencia durante la fase inicial del tratamiento, siendo menos habituales en otras situaciones, incluidas las recaídas⁽²⁶⁾. Entre los mecanismos involucrados se encuentran, en mayor o menor medida, los expuestos anteriormente para otros cánceres hematológicos: citocinas proinflamatorias, micropartículas que exponen factor tisular o liberación de estructuras celulares con carga negativa, y además existen otros más específicos de esta patología: formación de agregados de IgG o IgA que incrementan la viscosidad sanguínea, niveles elevados de FVIII y factor de von Willebrand, resistencia a la proteína C aun en ausencia de factor V Leiden y acciones directas de la propia proteína M, que puede comportarse como un anticuerpo procoagulante y que puede además reducir la eficacia del sistema fibrinolítico o interferir en otras vías de la hemostasia. También existen, como veremos a continuación, factores de riesgo asociados a las características clínicas de cada paciente y a la naturaleza de las terapias quimioterápicas específicas de esta patología.

Entre los factores de riesgo relacionados con el propio paciente cabe destacar la edad avanzada, historia de trombosis previa, obesidad, inmovilización, infecciones concomitantes, comorbilidades mayores, cirugía y terapia hormonal. Por otro lado, es abundante la información acerca de los factores de riesgo de TEV en relación con el tratamiento del MM: además de los relacionados con el uso de un CVC o eritropoyetina (EPO), deben destacarse los relacionados con los nuevos regímenes terapéuticos implementados durante la última década. De hecho, el TEV es una de las mayores complicaciones asociadas al uso de agentes inmunomoduladores (IMiDs) como talidomida y sus derivados lenalidomida y pomalidomida. Talidomida o lenalidomida en monoterapia no contribuyen de manera significativa al riesgo

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



basal de TEV (en torno al 3-4%), pero puede aumentar notablemente hasta el 26% con la adición de dosis altas de dexametasona o poliquimioterapia.

En la **Figura 1** se presentan ampliamente las tasas de TEV en pacientes con MM que reciben esquemas actuales de tratamiento con IMiD. Debido a las altas tasas de TEV en los primeros ensayos clínicos con IMiD, el uso de tromboprofilaxis fue obligatorio en los estudios que involucraron IMiDs asociados a esteroides o poliquimioterapia. Parece ser que el riesgo de TEV asociado a IMiD persiste en el tiempo y no disminuye a medida que aumenta la duración de la exposición. Por el contrario, parece que el uso de los inhibidores del proteasoma bortezomib o carfilzomib podría tener un efecto tromboprotector. Con elotuzumab, daratumumab o ixazomib, aprobados recientemente para pacientes con MM, no parece que aumente el riesgo basal de TEV.

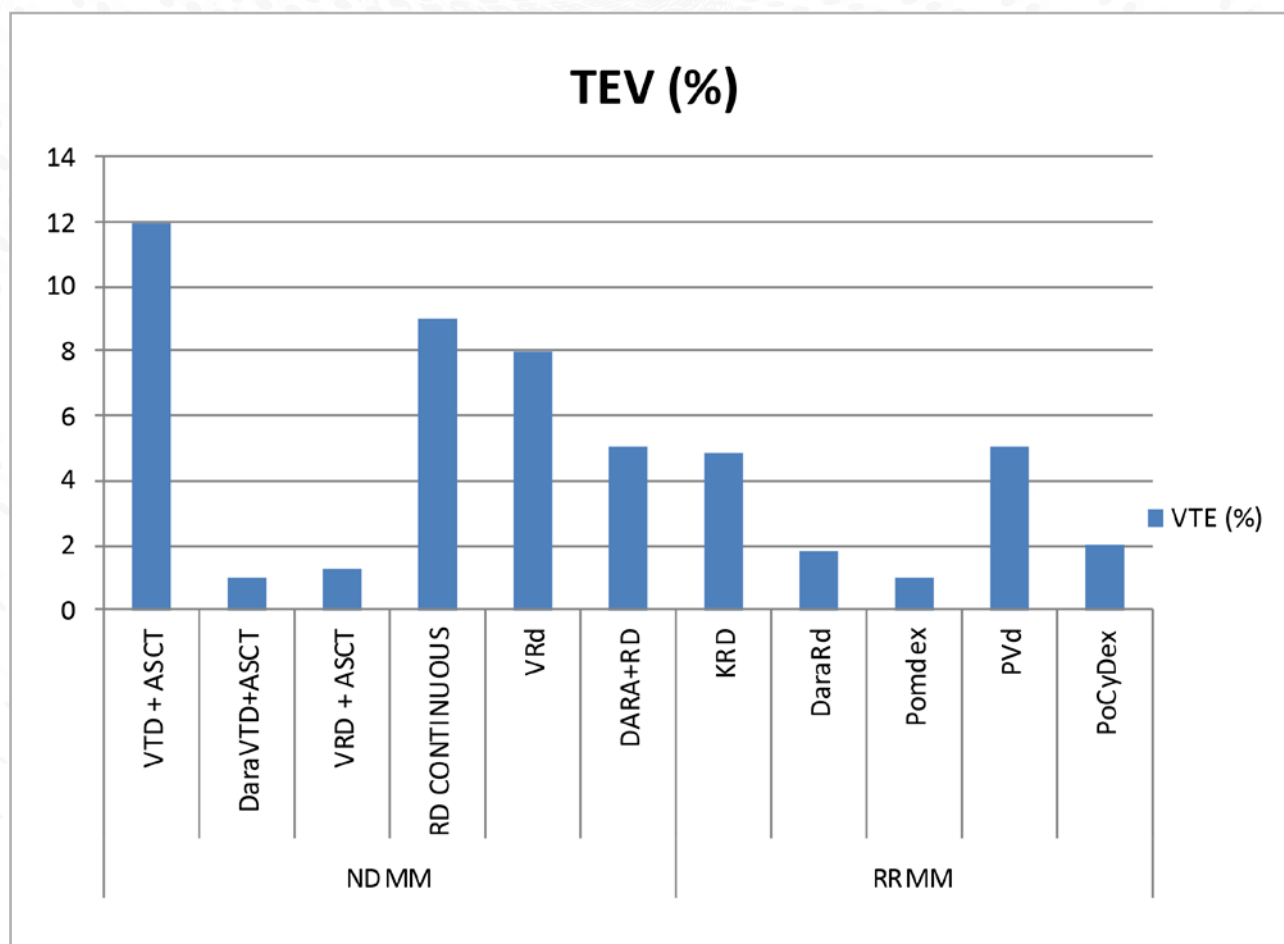


Figura 1. Tasas de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con mieloma múltiple (MM) que reciben agentes inmunomoduladores (IMiD). Elaboración propia.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



Conforme al riesgo significativo de TEV en MM, en especial con el uso IMiD, diferentes grupos de trabajo han redactado directrices, basadas en opiniones de expertos, sobre la prevención del TEV en MM, incluso en pacientes que reciben regímenes no basados en IMiD (**Tabla 7**). En este sentido, las pautas del International Myeloma Working Group (IMWG)/European Myeloma Network (EMN)/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) son ampliamente utilizadas en todos los ensayos clínicos que utilizan IMiD. Otros modelos de riesgo de TEV son el score Khorana, el IMPEDE VTE⁽²⁷⁾ y el SAVED⁽²⁸⁾. La escala clásica de Khorana no sirve en MM. El modelo IMPEDE VTE para pacientes con MM se construyó utilizando datos retrospectivos de 4.446 pacientes con MM (**Tabla 7**). IMPEDE VTE identifica 3 grupos de riesgo y la incidencia acumulada de TEV a los 6 meses de iniciar el tratamiento para el MM fue del 3,3% para el grupo de bajo riesgo, del 8,3% para el grupo intermedio y del 15,2% para el grupo de alto riesgo. El sistema IMPEDE VTE ha sido validado externamente. El segundo de los modelos de riesgo de TEV es el SAVED, creado para su utilización exclusiva en pacientes con MM que reciben regímenes basados en IMiD⁽²⁸⁾. Utiliza 5 variables (cirugía, raza asiática, TEV previo, edad superior a 80 años y la utilización de dexametasona) y permite estratificar a los pacientes en bajo o alto riesgo de TEV. Al igual que el IMPEDE VTE, SAVED ha sido validado externamente y según sus autores posee un mayor poder discriminativo que el algoritmo propuesto por las directrices NCCN. Recientemente, se ha desarrollado una nueva herramienta de predicción del riesgo de TEV en MM con 5 componentes, denominada puntuación PRISM, que incluye las siguientes variables: TEV previa, cirugía previa, uso de fármacos inmunomoduladores, citogenética metafásica anormal y raza negra. Por primera vez se incorporan las alteraciones genéticas del tumor en la predicción del TEV en MM ⁽²⁹⁾. PRISM requiere validación externa.

En el MM existen más evidencias documentadas del papel de la profilaxis anticoagulante en la prevención del TEV. Inicialmente, se llevaron a cabo estudios que, aunque no compararan la eficacia de diversos fármacos entre sí y no fueran aleatorizados, permitieron obtener hallazgos de interés. Los resultados más esperanzadores se consiguieron con las HBPM en el ámbito de los IMiD. Por el contrario, los regímenes profilácticos con antagonistas de la vitamina K no terminaron de ofrecer resultados satisfactorios. En una serie de ensayos en los que se empleó warfarina (~1-1,25 mg/día) para prevenir el riesgo trombótico asociado a la incorporación de talidomida al tratamiento con dexametasona u otros agentes quimioterápicos, no se observó una reducción significativa en la tasa de TEV. Finalmente, el hecho de que los nuevos IMiDs induzcan activación plaquetaria condujo a la utilización del AAS para evitar TEV asociados al empleo de talidomida y lenalidomida. Los resultados fueron alentadores, ya que dosis de

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



~80-100 mg/día redujeron notablemente la tasa de eventos venosos asociados a las combinaciones de lenalidomida con melfalán y prednisona, o de talidomida con antraciclina.

IMWG/EMN/NCCN SCORE	IMPEDE SCORE	SAVED ^o SCORE	PRISM
FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE			
IMC > 25 kg/m ² (1 punto)	IMC ≥ 25 kg/m ² (1 punto)	Cirugía previa (2 puntos)	
TEV previo (1 punto)	TEV previo (5 puntos)	TEV previo (3 puntos)	TEV previo
Catéter venoso central (1 punto)	Catéter venoso central (2 puntos)	Edad > 80 años (1 punto)	
Comorbilidad ^b (1 punto)	Raza asiática (3 puntos menos)	Raza asiática (3 puntos menos)	
Cirugía ^c (1 punto)	Toma previa de AVK (5 puntos menos)		
Raza caucásica (1 punto)	Administración previa de HBPM (3 puntos menos)		Cirugía
Trombofilia (1 punto)	Toma previa de AAS (3 puntos menos)		Raza negra
Hospitalización (1 punto)			
Edad > 75 años (1 punto)			
FACTORES RELACIONADOS CON EL MM			
MM al diagnóstico (1 punto)	Fractura patológica de pelvis o fémur (4 puntos)		Alteraciones citogenéticas
Hiperviscosidad (1 punto)			
FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO			
IMiD + bajas dosis de dexametasona (1 punto)			IMiD
IMiD + altas dosis de dexametasona (2 puntos)	Altas dosis de dexametasona (4 puntos)	Altas dosis de dexametasona (2 puntos)	
IMiD + doxorubicina (2 puntos)	Bajas dosis de dexametasona (2 puntos)	Bajas dosis de dexametasona (1 punto)	
IMiD + poliquimioterapia (2 puntos)	IMiD (4 puntos)		
IMiD en monoterapia (1 punto)	EPO (1 punto)		
EPO (1 punto)	Doxorubicina (3 puntos)		
RESULTADO			
Bajo riesgo: ≤ 1 factor Alto riesgo ≥ 2 factores	Bajo riesgo: ≤ 3 puntos Riesgo intermedio: 4-7 puntos Alto riesgo: ≥ 8 puntos	Bajo riesgo: ≤ 1 punto Alto riesgo: ≥ 2	Bajo riesgo: 0 Riesgo intermedio: 1-6 Alto riesgo: ≥ 7

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antivitamina K; dexam: dexametasona; DM: diabetes mellitus; EMN: European Myeloma Network; EPO: eritropoyetina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HTA: hipertensión; IMC: índice de masa corporal; IMiD: inmunomoduladores; IMWG: International Myeloma Working Group; NCCN: National Comprehensive Cancer Network

^a Válido para pacientes con MM en tratamiento con IMiD; ^b diabetes, infección, enfermedad cardíaca, enfermedad crónica renal e inmovilización; ^c cirugía general, cualquier anestesia, traumatología, vertebroplastia y citoplastia; ^d ≥ 480 mg/mes

Tabla 7. Modelos de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en mieloma múltiple (MM).

Posteriormente, se realizaron 2 estudios prospectivos aleatorizados que sí compararon la eficacia de diversas estrategias de profilaxis antitrombótica, por lo que sus hallazgos deberían poseer un valor añadido. De todos modos, los resultados no fueron particularmente esclarecedores. En uno de ellos se comparó la eficacia de una HBPM, enoxaparina a 40 mg/día, con el AAS, a 100 mg/día, en una cohorte de pacientes con MM que iban a ser tratados inicialmente con lenalidomida y dexametasona, para continuar con un régimen de consolidación con lenalidomida, prednisona y melfalán. No existieron diferencias significativas entre ambos patrones de profilaxis, aunque el porcentaje de TEV fue mayor con AAS (2,3 vs. 1,2% con enoxaparina)⁽³⁰⁾. En el otro ensayo los resultados reflejan, en cierto modo, lo sucedido en los estudios iniciales, que permitían intuir una superioridad de la HBPM sobre la warfarina. Se compararon enoxaparina (40 mg/día), AAS (100 mg/día) y warfarina (1,25 mg/día) en pacientes con MM tratados con talidomida más dexametasona, o con talidomida más bortezomib, melfalán y prednisona,

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



según estos fueran menores o mayores de 65 años, respectivamente⁽³¹⁾. Aunque las diferencias entre los 3 regímenes no llegaron a ser significativas, la HBPM y el AAS tendieron a mostrarse más eficaces que la warfarina, especialmente en los pacientes ancianos.

2.4. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PH NEGATIVAS

2.4.1. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Al igual que sucede con otras neoplasias mieloproliferativas, existe una clara asociación entre la trombocitemia esencial (TE) y el incremento del riesgo trombótico. De hecho, el principal objetivo del tratamiento de la TE es la prevención de complicaciones tromboembólicas. Si la incidencia de TEV en la población general oscila entre 0,1 y 0,2 eventos por 100 pacientes por año, para esta patología se ha estimado entre 0,6 y 1 por 100 pacientes por año⁽³²⁾. En cuanto a su localización, las mayores diferencias, en cuanto a incidencia, en comparación con personas que no padecen la enfermedad, se observan en trombosis en territorio esplácnico y trombosis cerebral. Por otra parte, la particular relevancia del papel de las plaquetas en la formación de coágulos arteriales justifica la mayor incidencia de eventos en ese territorio con respecto al venoso, entre 2 y 3 veces más.

Aunque los mecanismos protrombóticos concretos que operan en la TE no se han establecido con precisión, cabe destacar el papel que se atribuye a los neutrófilos. Se ha demostrado que, en estos pacientes, estos se encuentran activados de modo persistente, lo cual cursa en paralelo con un incremento del daño endotelial y con la presencia de sustancias protrombóticas en cantidades anormalmente elevadas. Además de un presumible incremento en la concentración de NET, la sobreactivación induce un incremento relevante de los niveles circulantes de agregados de neutrófilos y plaquetas. Otros agentes que pueden jugar un papel en la formación de trombos en la TE son las micropartículas, ya que se ha documentado la presencia de niveles elevados de estas, de origen plaquetario y endotelial, en estos pacientes, especialmente en presencia de otros factores de riesgo trombótico. Además, recientemente se ha propuesto que la fibrina exhibiría un fenotipo más protrombótico, lo cual se debería, entre otras causas, a una menor eficacia de la fibrinólisis.

En lo que a factores de riesgo trombótico se refiere, un amplio estudio identificó al sexo masculino como el único de ellos asociado a las trombosis venosas⁽³³⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



En el mismo análisis sí se documentó un número mayor de factores de riesgo asociados a la trombosis arterial, entre ellos la edad superior a los 60 años, historia de trombosis, leucocitosis, presencia de la mutación JAK2-V617F y algunos factores clásicos de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hipertensión o diabetes mellitus. Curiosamente, los recuentos plaquetarios $> 1 \times 10^6/\mu\text{L}$ se asociaron con una disminución del riesgo de trombosis arterial. Finalmente, cabe añadir que se ha observado que existe un efecto protrombótico aditivo en los pacientes con trombofilia hereditaria que presentan la mutación JAK2-V617F.

La prevención de las complicaciones trombóticas constituye el objetivo principal del tratamiento de la TE, por lo que es importante calibrar el riesgo que corre cada paciente concreto, con el fin de individualizar la terapia anticoagulante. A lo largo de los años se han ido proponiendo diversos métodos de estratificación. Inicialmente, se hablaba de pacientes de bajo o de alto riesgo trombótico según tuvieran una edad por debajo de 60 años y ausencia de historia previa de trombosis, o una edad superior a los 60 años y/o historia previa de trombosis, respectivamente. Sin embargo, posteriormente se identificaron nuevas variables a incorporar a los criterios de estratificación del riesgo. En el curso del estudio en una cohorte de 535 pacientes, se añadieron a la escala los factores de riesgo cardiovascular y la mutación JAK2-V617F, a los que se asignaron 1 y 2 puntos, respectivamente. A la edad se le asignaba 1 punto y a la historia previa de trombosis 2. Con estos criterios se estableció un total de 3 categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto, y se estudió su eficacia, en cuanto a potencial predictivo de futuros episodios trombóticos, en 2 cohortes de validación, una interna y otra externa, de 356 y 329 pacientes, respectivamente. La nueva estratificación, conocida como *IPSET-thrombosis*, que asignaba un riesgo trombótico del 1,03, el 2,35 y el 3,56% de los pacientes por año a las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente, superaba en capacidad predictiva a la escala convencional que solo contemplaba la edad y la historia previa trombótica⁽³⁴⁾. Posteriormente, se introduciría un matiz a esta escala con la adición de una cuarta categoría, correspondiente a riesgo muy bajo.

Estas mejoras en la escala de valoración del riesgo trombótico permitirán una profilaxis más eficaz. De todos modos, aunque en un estudio de validación de esta nueva escala en 585 pacientes con TE se ha llegado a la conclusión de que existe una buena discriminación entre las categorías de riesgo muy bajo vs. riesgo bajo, y de riesgo intermedio vs. riesgo alto, se necesitan más estudios prospectivos que faciliten la toma de decisiones ante disyuntivas como el uso del AAS en pacientes de riesgo muy bajo, la administración de este 2 veces al día en los de riesgo bajo

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



o el empleo de terapia citorreductora en los pacientes de riesgo bajo o intermedio. Asimismo, no se debe olvidar que la tasa de eventos trombóticos asociados a la cirugía en las neoplasias mieloproliferativas constituye un problema a pesar de la tromboprofilaxis. En concreto, un estudio ha documentado un porcentaje particularmente alto de trombosis arteriales, no tanto de TEV, asociadas a la cirugía en la TE (5,3 y 1,1%, respectivamente)⁽³⁵⁾.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan explorado la utilidad del AAS en la TE. Datos observacionales mostraron que en los pacientes con TE de bajo riesgo y mutaciones de CALR, el AAS no afectó al riesgo trombótico; sin embargo, la terapia antiplaquetaria sí redujo la incidencia de trombosis en pacientes con JAK2V617F y/o pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

2.4.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN POLICITEMIA VERA

La policitemia vera (PV) se asocia también con un mayor riesgo trombótico. Los datos epidemiológicos, mecanismos protrombóticos o factores de riesgo revelan paralelismos entre esta patología y la TE. Un estudio llevado a cabo en una cohorte de más de 1.500 pacientes con PV reveló que la incidencia de TEV es hasta 2,3 veces superior a la de la población general. Se vio asimismo que el 45% de las muertes era motivado por complicaciones vasculares y que la tasa acumulada de trombosis no fatales era de 3,8 episodios por 100 pacientes-años, sin diferencias entre trombosis venosas y arteriales⁽³⁶⁾. Como sucede en el caso de la TE, las localizaciones esplácnicas y cerebrales son particularmente más frecuentes en los pacientes con PV que en la población general.

En cuanto a los mecanismos protrombóticos relevantes, a los factores de riesgo clásicos se debe añadir el hematocrito anormal, un incremento en la adhesividad de los eritrocitos, la activación plaquetaria y una alta tasa de la mutación JAK2-V617F, además de las consecuencias derivadas del estatus de alta actividad inflamatoria, entre las que caben destacar el daño endotelial, el incremento de agentes procoagulantes circulantes y la inhibición de las vías clásicas de la anticoagulación. Por supuesto, en este contexto también debe tenerse en cuenta el papel relevante de las micropartículas y de los neutrófilos.

Entre los factores de riesgo, la literatura permite observar de modo reiterado la asociación del TEV con la edad avanzada y la historia trombótica previa. La leucocitosis se asociaría al IAM, pero no al TEV. Asimismo, se ha comprobado que las

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



trombosis venosas y arteriales constituyen los factores de riesgo que mejor predicen las recurrencias en territorio venoso y arterial, respectivamente. También se ha visto que una historia de hipertensión se asocia tanto con las trombosis arteriales como, en ancianos, con los TEV.

Finalmente, debe mencionarse el reto que suponen las trombosis asociadas a la cirugía en la PV. Al revés de lo que se describe para la TE, en la que los eventos eran más frecuentemente de naturaleza arterial, se ha documentado la existencia de un alto porcentaje de TEV posteriores al procedimiento quirúrgico (7,7 vs. 1,5% de trombosis arteriales).

Actualmente, se consideran 2 categorías de riesgo en la PV, según la edad y al antecedente de trombosis (**Tabla 8**). No obstante, según el estudio aleatorizado⁽³⁷⁾, el AAS está indicado en todos los pacientes con PV. Una dosis de 100 mg/día redujo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no fatal y TEV sin aumentar el riesgo hemorrágico en comparación con el placebo. La reducción del hematocrito es otra piedra angular en la prevención de las complicaciones trombóticas. El ensayo clínico aleatorizado *CYTO-PV* mostró una reducción en el evento combinado de muerte cardiovascular y trombosis mayor cuando el hematocrito se mantuvo en un objetivo de < 45% en comparación con un objetivo de hematocrito más alto del 45-50% (HR en el grupo de hematocrito alto = 3,91; p = 0,007)⁽³⁸⁾. Ante un paciente de bajo riesgo, los procedimientos deberían limitarse a la flebotomía y a la administración de AAS, limitando la terapia citorreductora a los pacientes de alto riesgo.

2.4.3. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN MIELOFIBROSIS

La tasa acumulada de trombosis después del diagnóstico de mielofibrosis primaria (MFP) se estima en aproximadamente el 2% por paciente año⁽³⁹⁾. Un análisis reciente del registro alemán de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) encontró diferencias considerables entre MFP, MF post-PV y MF post-TE para la tasa de trombosis, siendo la más alta para la MF post-PV, seguida de MF post-TE⁽⁴⁰⁾. El antecedente de TEV es un predictor robusto de futuros TEV, incluso en la misma localización vascular que el evento previo. Otros factores asociados con un aumento del riesgo de TEV en MF son la edad mayor de 60 años y el estado mutacional JAK2V617F, mientras que la fuerza de la asociación entre el TEV y la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos o leucocitosis ($> 15 \times 10^9/L$) parece ser débil. No parece que exista asociación entre el TEV y tratamiento con ruxolitinib.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



ELN	IPSET-THROMBOSIS*	IPSET-THROMBOSIS REVISADO*
Edad > 60 años	Edad > 60 años (1 punto)	Edad > 60 años
TEV previo	TEV previo (2 puntos)	TEV previo
	FRCV (1 puntos)	
	JAK2V617F (2 puntos)	JAK2V617F
RESULTADO		
- Bajo riesgo: 0 factores - Alto riesgo: ≥ 1 factor	- Bajo riesgo: 0-1 punto - Riesgo intermedio: 2 puntos - Alto riesgo: > 2 puntos	- Muy bajo riesgo: edad ≤ 60 años, no TEV previo y JAK2V617F ausente - Bajo riesgo: edad ≤ 60 años, no TEV previo y JAK2V617F presente - Riesgo intermedio: edad > 60 años, no TEV previo y JAK2V617F presente - Alto riesgo: TEV previo o edad > 60 años con JAK2V617F presente

* Solo para TE
Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): diabetes, hipertensión arterial y tabaco; TEV: tromboembolismo venoso

Tabla 8. Modelos de riesgo trombótico en trombocitemia esencial (TE) y policitemia vera (PV).

2.5. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos están en riesgo de TEV. A pesar de la trombocitopenia motivada por el procedimiento, el régimen de acondicionamiento, la inserción de un CVC y la inmovilización son causas claras que explican el estado protrombótico. En un metaanálisis de estudios de trasplante autólogo, la incidencia informada de TEV fue del 4%⁽⁴¹⁾. En los receptores de un trasplante alogénico la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y el síndrome de obstrucción sinusoidal se asocian a daño inflamatorio y endotelial que puede inducir TEV. Un reciente metaanálisis de 12 estudios en receptores de un trasplante alogénico estimó una incidencia acumulada de TEV del 4%⁽⁴¹⁾. No obstante, es difícil establecer la incidencia exacta de TEV en esta población porque los procedimientos del trasplante alogénico han cambiado con el tiempo. Recientemente, hemos informado los resultados de una cohorte de 431 receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y encontramos que la incidencia acumulada de TEV a 14 años de seguimiento fue del 11,8%⁽⁴²⁾. Nuestro análisis encontró que los pacientes con EICH crónica tenían un mayor riesgo de TEV. No obstante, es difícil justificar una trombopprofilaxis farmacológica dado que, al menos durante los primeros 14 años de seguimiento posteriores al procedimiento, la incidencia acumulada de eventos hemorrágicos, 30,2%, era muy superior a la suma de TEV y eventos arteriales isquémicos (11,8 y 4,1% respectivamente).

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



2.6. TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN TERAPIA CAR-T

Las hemorragias y los episodios trombóticos son una toxicidad emergente asociada a las terapias con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T). En un estudio retrospectivo y unicéntrico de 111 pacientes con linfoma difuso de células B grandes recidivante/refractario que recibieron axi-cel ($n = 89$) o un CAR-T CD19-CD22 biespecífico ($n = 22$) y 16 pacientes con LLA-B tratados con un CAR-T CD19-CD22 biespecífico, la tasa de complicaciones trombóticas a 3 meses fue del 6,3%. La mayoría de las complicaciones trombóticas se produjeron en los 60 días posteriores a la infusión de CAR-T. Se observó una tendencia a un aumento de los episodios trombóticos en los pacientes con antecedentes de trombosis (12 frente a 5%). Sin embargo, al igual que el contexto de alo-TPH, las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes (9,4%)⁽⁴³⁾.

2.7. TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CATÉTERES VENOSOS CENTRALES

La trombosis relacionada con el catéter (TRC) complica entre el 1 y el 5% de los catéteres insertados, con una incidencia que varía según el tipo de catéter, la vena canalizada y el tipo de paciente. En la [Tabla 9](#) se exponen los diferentes tipos de CVC y sus características. Es importante destacar que el catéter central de inserción periférica (PICC), que es el más utilizado hoy en día en oncohematología, es el más trombogénico de todos. El PICC ofrece múltiples ventajas que han diseminado su uso: colocación fácil y no invasiva sin riesgo de complicaciones relacionadas con la inserción, así como extracción fácil, necesidad reducida de anestesia general, rendimiento prolongado adecuado y bajas tasas de complicaciones a excepción de la trombosis. La experiencia de nuestro centro tras la revisión de 317 PICC insertados en pacientes con neoplasias hematológicas mostró que la incidencia de TRC fue del 6,9% ($n = 22$) con una mediana de aparición de la complicación trombótica a los 26 días desde la canalización del PICC. La administración de L-ASA fue el único factor predictor de TRC en el análisis multivariante (OR: 7,25; IC: 2,73-19,29; $p < 0,001$)⁽⁴⁴⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



DISEÑO	EXTRACCIÓN DE SANGRE	FLUIDOS I.V.	HEMO-DERIVADOS	DURACIÓN	LUGAR	OPERADOR	FRECUENCIA	INFECCIÓN	TROMBOS
TUNELIZADO									
Extremo abierto (tipo Hickman)	++++	++++	++++	Semanas o años	SC/YI	Cirujano Radiólogo	Diario	++	+
Totalmente implantables (tipo Port-a-cath®)	++++	++++	++++	Meses o años	SC	Cirujano Radiólogo	Mensual	++	+
NO TUNELIZADO									
PICC	+	++++	+	< 1-2 años < 3 meses	Vena AC	Enfermería	Diario o semanal	++	+++
Central	+++	++++	++++	< 3 semanas		Médico	Diario	+++	++

I.v.: intravenoso; PICC: catéter central de inserción periférica; SC: subclavia; YI: yugular interna

Tabla 9. Tipos y características de los diferentes tipos de catéter venoso central (CVC).

El resultado de un metaanálisis de 7 estudios que compararon PICC *versus* catéter central de inserción central (CICC) mostró que los CICC se asociaron con una disminución en la probabilidad de trombosis en comparación con los PICC (OR: 0,45; IC del 95%: 0,32-0,62; $p < 0,0001$)⁽⁴⁵⁾. No obstante, aunque los PICC se asocian con una tasa significativamente mayor de trombosis en pacientes con neoplasias hematológicas, las tasas de infección asociada al catéter son significativamente menores y, por tanto, el PICC podría ser adecuado para pacientes oncohematológicos⁽⁴⁶⁾.

Hasta la fecha se han identificado numerosos factores de riesgo de trombosis relacionados con un CVC; estos factores incluyen características del catéter, del paciente y sus tratamientos (Tabla 10). Recientemente, el grupo de Michigan ha desarrollado un sistema de predicción de trombosis venosa profunda (TVP) asociada a PICC. De 23.010 pacientes que recibieron un PICC, 475 (2,1%) desarrollaron TVP-PICC sintomática. Los factores de riesgo asociados con TVP asociada al PICC incluyeron: historia previa de TVP, PICC de múltiples luces, cáncer activo, presencia de otro CVC cuando se insertó el PICC y recuento de leucocitos superior a $12 \times 10^9/L$. Se crearon 4 clases de riesgo en función del riesgo de trombosis. Las tasas de trombosis fueron de 0,9% para la clase I, de 1,6% para la clase II, de 2,7% para la clase III y de 4,7% para la clase IV⁽⁴⁷⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL CATÉTER	
Localización de la inserción	Femoral > yugular > subclavia
Tipo de catéter	PICC > CVC tunelizado o no > reservorio
Localización punta de catéter	No unión cava-AD > unión cava-AD
Múltiples intentos de inserción	–
Ratio tamaño catéter/diámetro vena	Braquial/Cefálica
N.º luces y tamaño catéter	6F x 3 luces > 5F v 2 luces > 4F x 1 luz
Material	Polietileno > silicona o poliuretano
Colocación previa de CVC	Cambio de localización
FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL PACIENTE	
Neoplasias	Metástasis > localizado
Trauma/Cirugía/Inmovilización reciente (< 30 días)	–
Historia ETV/trombofilia	–
Enfermedad renal terminal	–
Pacientes críticos/edad avanzada/IMC	–
Infección sistémica/relacionada con catéter	–
FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO	
Tratamiento QT activo	L-ASA, antraciclinas, antiangiogénicos, platino
Radioterapia en tórax	–
Administración QT	Bolo > diluido
Agentes estimuladores de la eritropoyesis	–
Nutrición parenteral	–

AD: aurícula derecha; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; L-ASA: L-asparaginasa; PICC: catéter central de inserción periférica; QT: quimioterapia

Tabla 10. Factores de riesgo de trombosis relacionado con catéter venoso central (CVC).

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



Para la prevención de la TRC es fundamental seleccionar el tipo de CVC según la necesidad y la duración el mismo, seleccionado el CVC más pequeño con el menor número de luces apropiado para su función. Además, un equipo experimentado de acceso vascular que utilice ultrasonidos para su inserción debería el encargado de su colocación, asegurando que la punta del CVC esté justo por encima de la unión cavo-auricular. Con respecto a la tromboprofilaxis primaria con fármacos antitrombóticos, ninguna sociedad científica hasta la fecha recomienda su utilización de manera rutinaria. No obstante, vuelve la controversia en cuanto a la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer portadores de CVC, a raíz de la divulgación de un nuevo metaanálisis de 13 estudios (3.420 pacientes) que encontró una evidencia de certeza moderada de que la HBPM redujo la TRC en comparación con la ausencia de HBPM (RR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,81) sin aumento en sangrado mayor o menor⁽⁴⁸⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



3. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

La **Tabla 11** resume las principales indicaciones de la profilaxis del TEV en pacientes con cáncer hematológico.

3.1. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

3.1.1. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE HOSPITALIZADO POR PATOLOGÍA MÉDICA AGUDA

La escala Padua⁽²⁾ es utilizada comúnmente para dirigir la tromboprofilaxis en el paciente ingresado por patología médica aguda. Se indica tromboprofilaxis farmacológica si es ≥ 4 puntos. En esta escala, la presencia de cáncer posee mucho peso como factor de riesgo trombótico (3 puntos). No obstante, los pacientes con cáncer hematológico apenas están representados en el estudio de validación de la escala de Padua. En pacientes con cáncer activo hospitalizado, la guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁽⁴⁹⁾ y las directrices de la ASH de 2021⁽⁵⁰⁾ y de la International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) de 2022⁽⁵¹⁾ respaldan la tromboprofilaxis farmacológica si el paciente presenta una patología médica aguda o movilidad reducida. En ausencia de sangrado o contraindicación para la profilaxis antitrombótica, los pacientes hospitalizados con cáncer hematológico y patología médica aguda o inmovilización reducida deben recibir tromboprofilaxis con HBPM.

3.1.2. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE HOSPITALIZADO POR PATOLOGÍA QUIRÚRGICA

Por analogía con los pacientes con tumores malignos sólidos, todos los pacientes con hemopatías malignas que se someten a una intervención quirúrgica mayor deben recibir tromboprofilaxis farmacológica con HBPM a menos que esté contraindicado. La duración de la tromboprofilaxis debe dirigirse según el tipo de cirugía.

3.1.3. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE HOSPITALIZADO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA

En pacientes con cáncer hematológico ingresados para la administración de quimioterapia no recomendamos la administración rutinaria de tromboprofilaxis, excepto en el caso de pacientes con movilización reducida o pacientes con LLA que reciban L-ASA.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



ESCENARIO CLÍNICO	ANTECEDENTES	RECOMENDACIÓN
PACIENTE CON CÁNCER HEMATOLÓGICO INGRESADO		
Paciente con cáncer hematológico ingresado por patología médica	La escala Padua es utilizada comúnmente para dirigir la tromboprofilaxis en el paciente ingresado por patología médica aguda. Se indica tromboprofilaxis farmacológica si ≥ 4 puntos. En esta escala, la presencia de cáncer posee mucho peso como factor de riesgo trombótico (3 puntos). Los pacientes con cáncer hematológico apenas están representados en el estudio de validación de la escala de Padua	• Tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o fondaparinux en enfermedad médica aguda y/o limitación a la movilidad, en ausencia de contraindicación^{a,b} • En caso de contraindicación a la tromboprofilaxis farmacológica se sugiere el uso de tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión o dispositivo de compresión neumática
Paciente con cáncer hematológico ingresado para intervención quirúrgica	La cirugía, por sí sola, aumenta el riesgo de TEV. Ausencia de información específica en cáncer hematológico, pero la extrapolación de los resultados en cáncer sólido hace que se parezca razonable la tromboprofilaxis en cirugía mayor	• Tromboprofilaxis farmacológica en cirugía mayor con HBPM o fondaparinux durante 7-14 días, pudiéndose prolongar más tiempo en función de las características del paciente, en ausencia de contraindicación • En pacientes de muy alto riesgo de TEV, junto con tromboprofilaxis farmacológica sugerimos el uso de tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión o dispositivo de compresión neumática • En caso de contraindicación a la tromboprofilaxis farmacológica se sugiere el uso de tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión o dispositivo de compresión neumática
Paciente con cáncer hematológico ingresado para la administración de quimioterapia	Un reciente metaanálisis que abarca varios cánceres hematológicos sí refleja una reducción notable de los eventos trombóticos entre los pacientes con LLA que recibieron tratamiento anticoagulante. Ausencia de ensayos aleatorizados del potencial beneficio de tromboprofilaxis en pacientes con LLA que reciben L-ASA	• No tromboprofilaxis de manera rutinaria • Tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o fondaparinux si limitación a la movilidad, en ausencia de contraindicación^{a,b} • En pacientes con LLA que reciben L-ASA sugerimos tromboprofilaxis con HBPM durante la fase de inducción-consolidación. Además, monitorizar los niveles de AT y sugerimos suplementar con AT si niveles inferiores a 50%. No administrar fibrinógeno para corregir la hipofibrinogenemia de L-ASA, salvo sangrado o realización de procedimiento invasivo con riesgo hemorrágico • En caso de contraindicación a la tromboprofilaxis farmacológica se sugiere el uso de tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión o dispositivo de compresión neumática
Paciente ingresado para la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia CAR-T	La incidencia acumulada de eventos hemorrágicos es superior a la suma de TEV y eventos arteriales isquémicos en esta población	• No se recomienda tromboprofilaxis primaria durante el periodo entre el acondicionamiento y la salida de la aplasia • Tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o fondaparinux en enfermedad médica aguda y/o limitación a la movilidad, en ausencia de contraindicación^{a,b} • En caso de contraindicación a la tromboprofilaxis farmacológica se sugiere el uso de tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión o dispositivo de compresión neumática
PACIENTE CON CÁNCER HEMATOLÓGICO AMBULATORIO		
Mieloma múltiple en tratamiento con IMiD	La alta tasa de TEV durante el tratamiento con IMiD en combinación con otros fármacos, pone de manifiesto la necesidad de establecer patrones de profilaxis anticoagulante. Un metaanálisis concluye en el beneficio de AAS, HBPM o warfarina como tromboprofilaxis primaria en régimen ambulatorio. Un metaanálisis de estudios observacionales sugiere mayor eficacia antitrombótica de HBPM que AAS	• HBPM en los primeros 4-6 meses de tratamiento. Tras 4-6 meses estratificar el riesgo de TEV y mantener HBPM si 1 factor de riesgo o cambiar a AAS en ausencia de FR • Apixabán o rivaroxabán puede ser una alternativa a la HBPM si hay preferencia del paciente por la vía oral y ausencia de interacción farmacológica
Mieloma múltiple que no recibe IMiD		• No recomendado de forma sistemática
Policitemia vera	La utilización de profilaxis antitrombótica con AAS ha demostrado ser eficaz	AAS 100 mg/día
Trombocitemia esencial	La utilización de profilaxis antitrombótica con AAS adaptada al riesgo trombótico ha demostrado ser eficaz	• AAS 100 mg/día; suspender en caso de trombocitosis extrema (plaquetas $> 1.500 \times 10^9/L$) o SWw (cofactor de ristocetina $< 20-30\%$) • En TE de muy bajo riesgo^c sin presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular, observación
Linfomas	La escala Thromly identifica población a riesgo de TEV (puntuación ≥ 4); no obstante, se necesita la demostración del beneficio clínico de la profilaxis antitrombótica en este subgrupo de pacientes	No recomendado de forma sistemática
Otras neoplasias		En otros escenarios, la tromboprofilaxis puede ser recomendada para pacientes con cualquier neoplasia hematológica que tenga factores añadidos de TEV como son la inmovilidad, trombofilia mayor u obesidad y siempre que no exista contraindicación para la anticoagulación
Paciente oncohematológico portador de CVC	Existen dudas en cuanto a la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer portadores de CVC, a raíz de la divulgación de un metaanálisis en el que la HBPM reduce significativamente el riesgo trombótico	• No recomendado de forma sistemática • Considerar profilaxis en paciente en riesgo de TRC recurrente

^a Contraindicación absoluta a la tromboprofilaxis farmacológica con HBPM: sangrado reciente en el sistema nervioso central, sangrado mayor activo, trombocitopenia $< 20 \times 10^9/L$; ^b contraindicación relativa a la tromboprofilaxis farmacológica con HBPM: sangrado crónico clínicamente significativo de duración superior a las 48 h, postoperatorio inicial de neurocirugía, presencia de lesiones espinales o intracraneales de alto riesgo de sangrado (p. ej., metástasis de melanoma, cáncer renal), alto riesgo de caída; trombocitopenia $20-50 \times 10^9/L$, disfunción plaquetaria severa, coagulopatía subyacente, punción lumbar o anestesia raquídea (para su realización, esperar ≥ 12 horas tras la última dosis de HBPM profiláctica); ^c TE de muy bajo riesgo: < 60 años + no trombosis previa + JAK2 no mutado
AAS: ácido acetilsalicílico; CVC: catéter venoso central; FR: factores de riesgo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMiD: inmunomoduladores; L-ASA: Lasparaginas; LLA: leucemia linfoblástica aguda; SWw: síndrome de von Willebrand adquirido; TRC: trombosis relacionada con el catéter

Tabla 11. Recomendaciones Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)/Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) de prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en el paciente con neoplasias hematológicas.

3.1.4. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE HOSPITALIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

No se recomienda tromboprofilaxis primaria durante el periodo entre el acondicionamiento y la salida de la aplasia.

3.1.5. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE HOSPITALIZADO PARA LA REALIZACIÓN DE UNA TERAPIA CAR-T

No se recomienda tromboprofilaxis primaria de manera rutinaria.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



3.2. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES AMBULATORIOS

Las recientes guías de práctica clínica de la ASCO⁽⁴⁹⁾, la ASH⁽⁵⁰⁾ y la ITAC⁽⁵¹⁾ recomiendan que la tromboprofilaxis farmacológica de rutina no se ofrezca a todos los pacientes ambulatorios con cáncer, sino que se puede ofrecer HBPM, apixabán o rivaroxabán a pacientes ambulatorios de alto riesgo siempre que no existan factores de riesgo significativos para sangrado y sin interacciones farmacológicas. Debido al riesgo hemorrágico inherente a los pacientes con neoplasias hematológicas la tromboprofilaxis debe indicarse en pacientes de muy alto riesgo trombótico. No disponemos de herramientas sólidas que permitan identificar este subgrupo de pacientes con alto riesgo trombótico. Existe consenso en proponer tromboprofilaxis en pacientes con LLA que reciben L-ASA y tienen otros factores de riesgo trombótico (obesidad o antecedente de TEV), en MM que reciben IMiDs y en las NMPc. En otros escenarios, la tromboprofilaxis puede ser recomendada para pacientes con cualquier neoplasia hematológica que tenga factores añadidos de TEV, como son la inmovilidad, trombofilia mayor u obesidad, y siempre que no exista contraindicación para la anticoagulación.

En MM es donde más evidencia y consenso hay en proponer tromboprofilaxis. A pesar del uso rutinario de la tromboprofilaxis en MM tratados con IMiDs, estos pacientes pueden desarrollar TEV y sus secuelas. Dos metaanálisis de los datos disponibles que compararon estas 2 opciones profilácticas encontraron que la incidencia de TEV fue del 10,7% con AAS y del 1,4% con HBPM^(52,53). En la práctica habitual, en contra de las recomendaciones de la IMWG, existe un uso excesivo del AAS frente a HBPM. Sugerimos el empleo de profilaxis con HBPM en pacientes que reciben tratamiento inicial con IMiDs en combinación con corticosteroides o quimioterapia, al menos durante los 4-6 primeros meses de tratamiento, cuando el riesgo de TEV es mayor. El AAS podría considerarse más allá de los 4-6 meses en ausencia de factores de riesgo adicionales de TEV relacionados con el paciente (**Figura 2**). Actualmente, estamos a la espera de los resultados de los ensayos que usan anticoagulantes orales directos (ACOD) para la profilaxis del TEV en pacientes con MM en terapia inmunomoduladora (NCT02958969, NCT02749617, NCT03428373). Estudios preliminares en un número limitado de pacientes han mostrado que los ACOD podrían ser seguros como profilaxis del TEV en este grupo de pacientes y podría ser una alternativa a la HBPM si el paciente prefiere la vía oral (véase el apartado 3.4).

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas

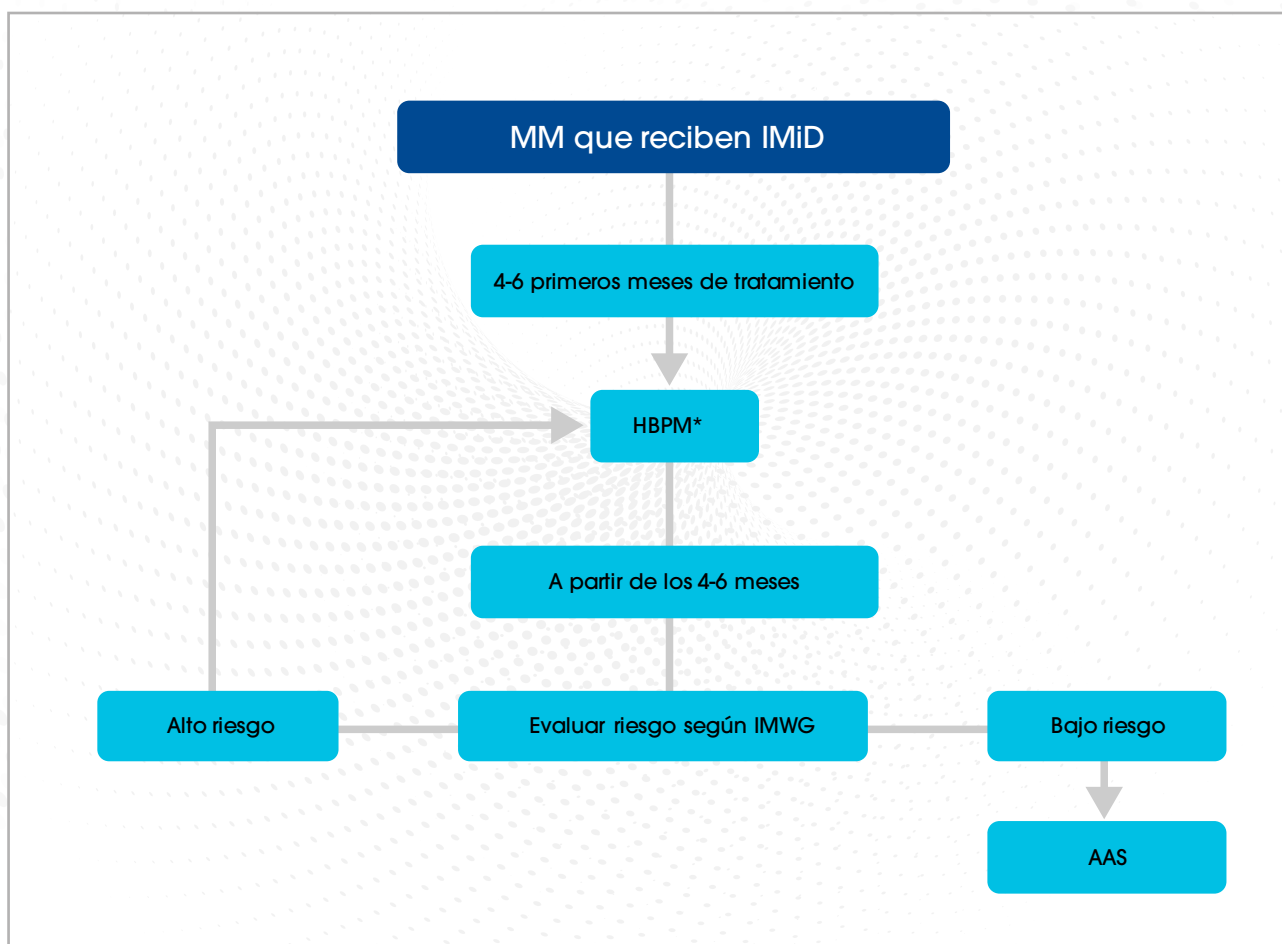


Figura 2. Tromboprofilaxis en mieloma múltiple (MM). AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMiD: inmunomoduladores; IMWG: International Myeloma Working Group. * Se sugiere que apixabán o rivaroxabán puede ser una alternativa.

La **Figura 3** establece el uso de tromboprofilaxis en las NMPc. Se recomienda el uso de AAS 100 mg/día en todos los pacientes con PV, independientemente de su riesgo trombótico. En pacientes con TE el AAS a 100 mg/día es recomendado en pacientes de alto/intermedio e incluso bajo riesgo si hay factores de riesgo cardiovascular y/o JAK2V617F. En TE, se desaconseja el uso de AAS 100 mg/día si la cifra de plaquetas es $> 1.500 \times 10^9/L$ o entre 1.000 y $1.499 \times 10^9/L$ si hay datos de síndrome de von Willebrand adquirido (SvWa; actividad cofactor de ristocetina $< 20-30\%$). En MF no hay bibliografía disponible para realizar una recomendación general del uso de tromboprofilaxis y, por tanto, debe individualizarse tras un examen cuidadoso de factores de riesgo trombótico y riesgo hemorrágico.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas

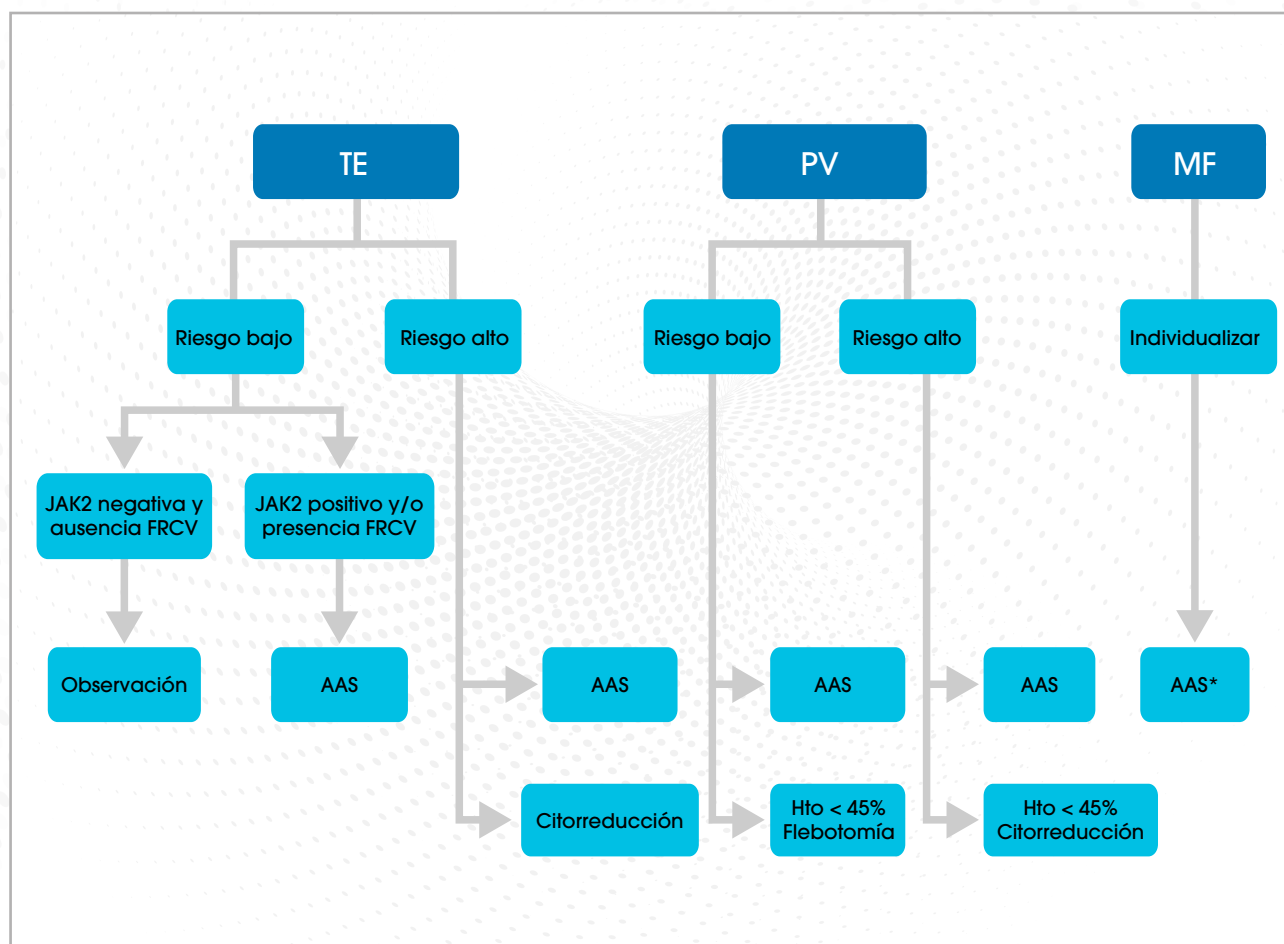


Figura 3. Uso de trombopprofilaxis en las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc). AAS: ácido acetilsalicílico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; MF: mielofibrosis; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial. * Se sugiere que apixabán o rivaroxabán puede ser una alternativa.

3.3. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PORTADORES DE UN CATÉTER VENOSO CENTRAL

Seleccione el CVC más pequeño y con el menor número de luces apropiado para su función. Sírvese de un equipo experimentado de acceso vascular para su inserción y utilice ultrasonidos en la colocación de un PICC. Coloque la punta del catéter justo encima de la unión cavo-auricular. Practique una meticulosa prevención de infecciones y un correcto mantenimiento del acceso. No se recomienda la trombopprofilaxis farmacológica de manera sistémica. Utilice la trombopprofilaxis adecuada para el riesgo general de TEV del paciente. Considere trombopprofilaxis farmacológica con HBPM en pacientes de alto riesgo de TRC recurrente.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



3.4. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Hasta ahora no se han realizado ensayos comparativos que evalúen la seguridad y la eficacia de diferentes ACOD y HBPM en la prevención del TEV en pacientes ingresados con neoplasias hematológicas. El uso de HBPM en este entorno parece tener preferencia sobre el ACOD debido a su uso parenteral, una vida media más corta y una amplia experiencia.

Los ACOD están bajo investigación para la prevención primaria del TEV en pacientes ambulatorios con cáncer. En el estudio *AVERT*, el apixabán (2,5 mg 2 veces al día) resultó en una tasa significativamente más baja de TEV, pero aumentó el riesgo de hemorragia mayor en comparación con placebo entre pacientes ambulatorios con cáncer y puntuación de Khorana ≥ 2 ⁽⁵⁴⁾. En el estudio *CASSINI*, el tratamiento con rivaroxabán (10 mg al día) ofreció una incidencia significativamente menor de TEV o muerte relacionada con TEV, pero incrementó la hemorragia mayor en pacientes con cáncer ambulatorios y puntuación de Khorana ≥ 2 ⁽⁵⁵⁾. Un metaanálisis que agrupa los resultados de *CASSINI* y *AVERT* halló que los anticoagulantes orales directos ofrecen un beneficio clínico neto frente a la ausencia de trombopprofilaxis en pacientes con cáncer y riesgo intermedio-alto de TEV que reciben tratamiento oncológico ambulatorio. Los ACOD reducen significativamente la tasa de TEV global (RR: 0-56; IC del 95%: 0-35-0-89), pero no la tasa de TEV sintomática (0-58; 0-29-1-13) en comparación con la ausencia de profilaxis, sin que se observen diferencias en cuanto a hemorragias graves (1-96; 0-8-4-82) o hemorragias no graves clínicamente relevantes (1-28; 0-74-2-2) entre los grupos de tratamiento⁽⁵⁶⁾.

Estos resultados se han incorporado en las recientes guías de práctica clínica. Así, en la ASH de 2021 [50], los pacientes con cáncer y alto riesgo de trombosis que reciben tratamiento sistémico ambulatorio, el grupo de expertos de las directrices ASH sugiere la trombopprofilaxis con un ACOD (apixabán o rivaroxabán) frente a la no trombopprofilaxis. El grupo de expertos de la ITAC recomienda la profilaxis primaria con anticoagulantes orales directos (rivaroxabán o apixabán) en pacientes ambulatorios que estén recibiendo tratamiento oncológico sistémico y presenten un riesgo intermedio-alto de TEV, identificado mediante un modelo validado de evaluación del riesgo (es decir, una puntuación de Khorana ≥ 2), y que no estén sangrando activamente o no presenten un riesgo elevado de hemorragia (grado 1B)⁽⁵¹⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



En el estudio AVERT, el 25,3% de los pacientes tenían linfoma y el 1,1% MM. En el estudio CASSINI, los pacientes con linfoma representaron el 7% de los pacientes y no se incluyeron pacientes con MM. Como hemos visto con anterioridad, Khorana no podría ser una puntuación óptima para la predicción de TEV en linfomas y mielomas.

Se han realizado muy pocos estudios controlados prospectivos con ACOD centrados en cáncer hematológico. Cuatro estudios observacionales y en análisis interino aleatorizado sugieren que apixabán o rivaroxabán en dosis bajas parecen seguros y bien tolerados como tratamiento de prevención primaria de la TEV en pacientes con MM que recibían IMiD⁽⁵⁷⁻⁶²⁾. En este contexto (MM o linfoma), el apixabán o el rivaroxabán en dosis bajas podrían ser alternativas a la HBPM si el paciente prefiere la vía oral y no hay interacción farmacológica **(Tabla 12)**.

AUTOR	DISEÑO	TROMBOPROFILAXIS	TEV	HEMORRAGIA
Louzada	Aleatorizado	Rivaroxabán 10 mg/24 h (n = 17) vs. AAS (n = 17)	Riva 0 AAS 1	0 1 HNMCR
Sayar	Prospectivo brazo único	Apixabán 2,5 mg/12 h (n = 60)	0	1 HNMCR
Cornell	Prospectivo brazo único	Apixabán 2,5 mg/12 h (n = 50)	0	3 HNMCR
Pegourie	Prospectivo brazo único	Apixabán 2,5 mg/12 h (n = 50)	2	1 HM, 11 HNMCR
Piedra	Retrospectivo	Rivaroxabán 10 mg/24 h (n = 82)	4	1 HNMCR
Storarr	Retrospectivo	Apixabán 2,5 mg/12 h (n = 70)	0	1 HM

AAS: ácido acetilsalicílico; HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante

Tabla 12. Tromboprofilaxis primaria con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en mieloma múltiple (MM)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



4. TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

El tratamiento del TEV en pacientes con neoplasias hematológicas es más complejo que en tumores sólidos debido al mayor riesgo hemorrágico. La trombocitopenia es habitual en las neoplasias hematológicas. Además, la trombocitopenia grave es un criterio de exclusión común en los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan las diferentes estrategias terapéuticas del TEV. Por tanto, existe poca evidencia sobre el manejo óptimo del TEV en este contexto y las recomendaciones se basan principalmente en la opinión de expertos. En general, se ha preferido la HBPM a los antivitaminas K (AVK) en pacientes con cáncer, ya que las tasas de hemorragia y recurrencia trombótica son menores con HBPM. Se acepta universalmente la anticoagulación a dosis plenas con recuentos plaquetarios superiores a $50 \times 10^9/L$. Sin embargo, existen discrepancias cuando los recuentos plaquetarios son inferiores a $50 \times 10^9/L$. Un reciente documento de expertos nacionales propuso las recomendaciones establecidas en la **Tabla 13** ⁽⁶³⁾. En un reciente análisis del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) se comprobó que los pacientes oncológicos con TEV agudo y trombocitopenia reciben a menudo dosis iniciales de HBPM inferiores a las recomendadas para un TEV. Esta práctica parece ser segura en pacientes con trombocitopenia grave, dado que la anticoagulación con HBPM a dosis reducidas en pacientes con una cifra de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$ no supuso un riesgo aumentado de hemorragia mayor. No obstante, hubo una correlación inversa entre el recuento basal de plaquetas y la mortalidad⁽⁶⁴⁾.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



RECuento PLAQUETARIO	ACTITUD
$\geq 50 \times 10^9/L$	Dosis plenas HBPM y monitorización estrecha
$20 \times 10^9/L$ a $49 \times 10^9/L$	Reducción de la dosis de HBPM en un 50%
$< 20 \times 10^9/L$	TEV > 30 días: suspensión temporal de la anticoagulación TEV ≤ 30 días: • Transfundir plaquetas para conseguir $> 20 \times 10^9/L$ y HBPM ajustado a cifra de PLQ • Filtro de vena cava inferior removible si $< 20 \times 10^9/L$

HBPM: heparina de bajo peso molecular; PLQ: plaquetas; SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; TEV: tromboembolismo venoso

Tabla 13. Anticoagulación en pacientes con cáncer y trombocitopenia. Consenso SEMI-SEOM-SETH.

El tratamiento anticoagulante tras un episodio de TEV asociado a cáncer debe mantenerse al menos 6 meses. Las guías de las principales sociedades científicas recomiendan mantener el tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses en pacientes con cáncer activo y/o si mantienen el tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, no se especifican las dosis óptimas. En neoplasias hematológicas hay más incertidumbre y para extender el tratamiento anticoagulante debe evaluarse: las características del paciente, el tipo de evento trombótico, el tipo de neoplasia hematológica y su tratamiento (**Tabla 14**). Sin embargo, sí se han publicado recomendaciones específicas sobre la duración del tratamiento anticoagulante en PV o TE⁽⁶⁵⁾. De acuerdo con estas recomendaciones, debe considerarse un tratamiento anticoagulante indefinido para aquellos pacientes con PV con "TEV de alto riesgo": TEV recurrente, trombosis de venas esplácnicas, TEV potencialmente mortal, NMPC progresiva y aquellos con un bajo riesgo de hemorragia. Sin embargo, en pacientes con PV con TEV provocado y aquellos con trombosis venosa profunda distal no provocada, se puede discutir el cese de la terapia anticoagulante. Es importante destacar que la administración conjunta de AAS con AVK aumenta los eventos hemorrágicos mayores en comparación con la monoterapia antitrombótica. Por lo tanto, debe interrumpirse el AAS durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con PV o TE.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



DURACIÓN	
Indefinida ^a	En pacientes con PV y TE de alto riesgo ^c
Definida ^b	Enfermedad oncohematológica activa y/o QT procoagulante
TIPO Y DOSIS DE ANTICOAGULANTE	
PV y TE	Primera opción AVK (INR 2-3). Segunda opción apixabán o edoxabán
Resto	Primera opción HBPM. Segunda apixabán o edoxabán

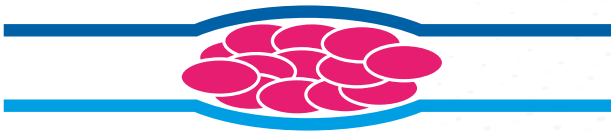
^a Mientras el beneficio supere al riesgo hemorrágico de la anticoagulación;
^b al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante y extender mientras el cáncer este activo y/o quimioterapia (QT) procoagulante (por ejemplo, inmunomoduladores o L-asparaginasa), en ausencia de contraindicación por el riesgo hemorrágico;
^c TEV recurrente, trombosis de venas esplácnicas, TEV potencialmente mortal, neoplasia mieloproliferativa crónica progresiva y aquellos con un bajo riesgo de hemorragia
 AVK: antivitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial

Tabla 14. Duración, tipo y dosis de anticoagulante tras un evento de tromboembolismo venoso (TEV) en oncohematología.

Los hallazgos recientemente publicados de 4 ensayos clínicos del empleo de ACOD (*Hokusai*, *Caravaggio*, *SELECT-D*, *ADAM VTE* y *CASTA-DIVA*) han alterado el nivel de evidencia para su uso en trombosis asociada a cáncer⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾. El ensayo *Hokusai-VTE Cancer* demostró que edoxabán no es inferior a la dalteparina para el criterio de valoración compuesto de TEV recurrente y hemorragia mayor⁽⁶⁶⁾. Aunque el edoxabán se asoció con una tasa más baja de TEV recurrente, los eventos hemorrágicos fueron mayores, lo que hace que su uso en el paciente trombocitopénico sea una preocupación. Muy interesantes son las conclusiones del estudio *Caravaggio*: apixabán no fue inferior a dalteparina sin aumentar el riesgo hemorrágico⁽⁶⁷⁾. Un metaanálisis que incluyó 4 estudios controlados aleatorizados (2.894 pacientes) que compararon apixabán, edoxabán o rivaroxabán con dalteparina en el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer demostró que, en general, los ACOD se asociaron a una reducción significativa del riesgo de TEV recurrente (CRI: 0,63; IC del 95%: 0,47-0,86) sin un aumento del riesgo de hemorragia grave (CRI: 1,26; IC del 95%: 0,84-1,90) a los 6 meses en comparación con dalteparina⁽⁷¹⁾. Las guías de la ASH de 2021 y de la ITAC de 2022 ya incorporan estos resultados en sus recomendaciones, sugiriendo que los ACOD representan una estrategia preferencial en el TEV asociado a cáncer^(50,51).

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



La presencia de una neoplasia hematológica no supuso un incremento del riesgo hemorrágico por ACOD ni de TEV recurrente en el estudio *Hokusai* o *Caravaggio*. No obstante, los pacientes con neoplasias hematológicas estuvieron infrarrepresentados (196 pacientes, < 10%) (Tabla 15). Por todo ello, los ACOD a dosis plenas podrían ser una alternativa a la HBPM si el paciente prefiere la vía oral y no existen interacciones farmacológicas y una cifra de plaquetas superior a $50 \times 10^9/L$. Incluso, ciertos expertos consideran que, en pacientes con recuentos de plaquetas entre 20 y $50 \times 10^9/L$, dosis reducidas de ACOD podrían ser una alternativa a las dosis reducidas de HBPM, tras una valoración individualizada y una toma de decisiones compartida con el paciente, con especial atención al riesgo hemorrágico⁽⁷²⁾.

ENSAYO	HOKUSAI EDOXABÁN	SELECT-D RIVAROXABÁN	ADAM VTE APIXABÁN	CARAVAGGIO APIXABÁN	CASTA-DIVA RIVAROXABÁN
N, total	1.046	406	300	1.155	158
N, neoplasias hematológicas (%)	111 (10,6%)	31 (7,6%)	28 (9,3%)	85 (7,4%)	13 (8,2%)
TEV recurrente (ACOD vs. HBPM)	2/56 (3,6%) vs. 4/55 (7,2%)	NR	NR	2/33 (6,1%) vs. 2/52 (3,8%)	NR
Hemorragia mayor (ACOD vs. HBPM)	1/56 (1,8%) vs. 2/55 (3,6%)	0/14 vs. 0/17	NR	0/33 vs. 0/52	NR
HNMCr (ACOD vs. HBPM)	NR	2/14 vs. 0/17	NR	NR	NR

HNMCr: hemorragia no mayor clínicamente relevante; NR: no reportado

Tabla 15. Resultados en neoplasias hematológicas de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparan anticoagulantes orales directos (ACOD) vs. heparina de bajo peso molecular (HBPM) en tromboembolismo venoso (TEV).

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



Conclusiones

- Los pacientes con neoplasias hematológicas corren más riesgo de experimentar trombosis que la población general. Recientemente, se ha podido observar que, en los cánceres hematológicos, este riesgo es tan alto o incluso superior al observado en pacientes con tumores sólidos. Existen factores clínico-biológicos definidos que nos alertan del mayor riesgo de TEV en determinados pacientes con neoplasias hematológicas. Además, fármacos muy eficaces en el control del cáncer hematológico aumentan el riesgo basal de TEV (por ejemplo: IMiDs o ITC).
- La trombosis venosa constituye una complicación grave en los cánceres hematológicos, por lo que encontrar estrategias adecuadas de prevención se antoja como una necesidad urgente. Debido a la falta de datos sólidos para guiar la toma de decisiones clínicas con respecto a la profilaxis y el tratamiento de TEV en pacientes con neoplasias hematológicas, se debe individualizar la decisión evaluando el balance riesgo de trombosis *versus* riesgo de hemorragia.
- No obstante, es posible dar recomendaciones generales en el ámbito del paciente oncohematológico hospitalizado, basadas en experiencias personales y recomendaciones de expertos. En el escenario ambulatorio, la decisión es más compleja y difícil. Hay normas con cierto grado de claridad en el paciente con MM que recibe IMiD y en los pacientes con PV o TE. En el campo del tratamiento del TEV, la trombocitopenia es clave a la hora de la intensidad de la anticoagulación. Poco a poco, los ACOD van ganando confianza en este contexto, pero la HBPM es la primera opción aún. Se requieren más estudios en esta población de pacientes para obtener unas recomendaciones más sólidas.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Dec;14(6):441-50. [\[Pubmed\]](#)
2. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost JTH. 2010 Nov;8(11):2450-7. [\[Pubmed\]](#)
3. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Donati MB. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. J Thromb Haemost JTH. 2007 March;5(3):621-3. [\[Pubmed\]](#)
4. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006 Oct;108(7):2216-22. [\[Pubmed\]](#)
5. De Stefano V, Sorà F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. J Thromb Haemost JTH. 2005 Sept;3(9):1985-92. [\[Pubmed\]](#)
6. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois C-E, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. Haematologica. 2008 Oct;93(10):1488-94. [\[Pubmed\]](#)
7. Zwicker JI, Wang T-F, DeAngelo DJ, Lauw MN, Connors JM, Falanga A, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. J Thromb Haemost JTH. 2020;18(2):278-84. [\[Pubmed\]](#)
8. Sibai H, Chen R, Liu X, Falcone U, Schimmer A, Schuh A, et al. Anticoagulation prophylaxis reduces venous thromboembolism rate in adult acute lymphoblastic leukaemia treated with asparaginase-based therapy. Br J Haematol. 2020 Dec;191(5):748-54. [\[Pubmed\]](#)
9. Orvain C, Balsat M, Tavernier E, Marolleau J-P, Pabst T, Chevallier P, et al. Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in the GRAALL-2005 study. Blood. 2020 Jul;136(3):328-38. [\[Pubmed\]](#)
10. Wu Y-Y, Tang L, Wang M-H. Leukemia and Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-analysis and Systematic Review of 144 Studies Comprising 162,126 Patients. Sci Rep. Apr 2017;7(1):1167. [\[Pubmed\]](#)
11. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. Blood. 2009 Apr;113(17):3911-7. [\[Pubmed\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



12. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008 Apr;111(7):3395-402. [\[PubMed\]](#)
13. Kander EM, Zhao Q, Bhat SA, Hirsch J, Byrd JC, Ooka L, et al. Venous and arterial thrombosis in patients with haematological malignancy during treatment with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):399-402. [\[PubMed\]](#)
14. James DF, Werner L, Brown JR, Wierda WG, Barrientos JC, Castro JE, et al. Lenalidomide and rituximab for the initial treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter clinical-translational study from the chronic lymphocytic leukemia research consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jul;32(19):2067-73. [\[PubMed\]](#)
15. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné J-M. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 May;2(5):625-32. [\[PubMed\]](#)
16. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 26 de 2018;132(4):393-404. [\[PubMed\]](#)
17. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood*. 2010 Jul;115(26):5322-8. [\[PubMed\]](#)
18. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May;111(10):4902-7. [\[PubMed\]](#)
19. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, Monagheddu C, Evangelista A, Valeri F, et al. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-Hodgkin lymphomas. A pooled-data analysis of 12 clinical trials of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Thromb Haemost*. 2017 Apr; doi: 10.1160/TH16-11-0895. [\[PubMed\]](#)
20. Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2017 Dec 4;35(1):5. [\[PubMed\]](#)
21. Lim SH, Woo S-Y, Kim S, Ko YH, Kim WS, Kim SJ. Cross-sectional Study of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Assessing the Effect of Host Status, Tumor Burden, and Inflammatory Activity on Venous Thromboembolism. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2016 Jan;48(1):312-21. [\[PubMed\]](#)
22. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol*. 2016 Oct;91(10):1014-9. [\[PubMed\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



23. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, Salas E, Marínez-Laperche C, Muñoz A, et al. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma. *Cancer Med.* 2021 Nov;10(21):7585-92. [\[Pubmed\]](#)
24. Borchmann S, Müller H, Hude I, Fuchs M, Borchmann P, Engert A. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019 Aug;30(8):1329-34. [\[Pubmed\]](#)
25. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer.* 2010 Sept;103(7):947-53. [\[Pubmed\]](#)
26. Auwerda JJA, Sonneveld P, de Maat MPM, Leebeek FWG. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007 Feb;92(2):279-80. [\[Pubmed\]](#)
27. Sanfilippo KM, Luo S, Wang T-F, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol Nov.* 2019;94(11):1176-84. [\[Pubmed\]](#)
28. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2019 Jul;17(7):840-7. [\[Pubmed\]](#)
29. Chakraborty R, Rybicki L, Wei W, Valent J, Faiman BM, Samaras CJ, et al. Abnormal metaphase cytogenetics predicts venous thromboembolism in myeloma: derivation and validation of the PRISM score. *Blood.* 2022 Dec 8;140(23):2443-50. [\[Pubmed\]](#)
30. Larocca A, Cavallo F, Brinchen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012 Jan;119(4):933-9; quiz 1093. [\[Pubmed\]](#)
31. Palumbo A, Cavo M, Brinchen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 March;29(8):986-93. [\[Pubmed\]](#)
32. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood.* 2013 March;121(10):1720-8. [\[Pubmed\]](#)
33. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood.* 2011 Jun;117(22):5857-9. [\[Pubmed\]](#)
34. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012 Dec;120(26):5128-33; quiz 5252. [\[Pubmed\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



35. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A, Castaman G, Scognamiglio F, Finazzi G, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood*. 2008 Jan;111(2):666-71. [\[PubMed\]](#)
36. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr;23(10):2224-32. [\[PubMed\]](#)
37. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan;350(2):114-24. [\[PubMed\]](#)
38. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan;368(1):22-33. [\[PubMed\]](#)
39. McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Feb;39(1):101-11. [\[PubMed\]](#)
40. Kaifia A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hänel M, Gattermann N, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2016 March;9:18. [\[PubMed\]](#)
41. Zahid MF, Murad MH, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, Khorana A, et al. Venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016 Sep;95(9):1457-64. [\[PubMed\]](#)
42. Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, Lozano FS, Lopez-Corral L, Sanchez-Guijo FM, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2013 Mar;98(3):437-43. [\[PubMed\]](#)
43. Johnsrud A, Craig J, Baird J, Spiegel J, Muffy L, Zehnder J, et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv*. 2021 Nov 9;5(21):4465-75. [\[PubMed\]](#)
44. A Decade of Experience in Peripherally Inserted Central Catheter (PICC) Related Thrombosis in Hematological Malignancies of a Single Spanish Center [Internet]. ISTH Congress Abstracts. [citado 29 de julio de 2020]. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
45. Lv Y, Hou Y, Pan B, Ma Y, Li P, Yu L, et al. Risk associated with central catheters for malignant tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Feb;9(15):12376-88. [\[PubMed\]](#)
46. Mavrovounis G, Mermiri M, Chatzis DG, Pantazopoulos I. Peripherally Inserted Central Catheter lines for Intensive Care Unit and onco-hematologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung J Crit Care*. Nov-Dec 2020;49(6):922-933. [\[PubMed\]](#)
47. Chopra V, Kaatz S, Conlon A, Paje D, Grant PJ, Rogers M a. M, et al. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2017 Oct;15(10):1951-62. [\[PubMed\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



48. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosuco VE, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun;6:CD006468. [\[Pubmed\]](#)
49. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2020 Feb;38(5):496-520. [\[Pubmed\]](#)
50. 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 Feb 23;5(4):927-74. [\[Pubmed\]](#)
51. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022 Jul;23(7):e334-e347. [\[Pubmed\]](#)
52. Al-Ani F, Bermejo JMB, Mateos M-V, Louzada M. Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients treated with lenalidomide - A systematic review. Thromb Res. 2016 May;141:84-90. [\[Pubmed\]](#)
53. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: An exploratory meta-analysis on aspirin use. Semin Hematol. 2018 Oct;55(4):182-4. [\[Pubmed\]](#)
54. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al.; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 21;380(8):711-9. [\[Pubmed\]](#)
55. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al.; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 21;380(8):720-8. [\[Pubmed\]](#)
56. Li A, Kuderer NM, García DA, Khorana AA, Wells PS, Carrier M, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2019 Dec;17(12):2141-51. [\[Pubmed\]](#)
57. Louzada ML, McCurdy A, Shivakumar SP, Quint A, Salib M, Lazo-Langner A, et al. Rivaroxaban for improvement in thromboembolism outcomes in patients with multiple myeloma on lenalidomide-based therapy: the rithmm feasibility pilot trial. Blood. 2021;138(Supplement 1):3232. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
58. Sayar Z, Gates C, Bristogiannis S, Patel A, Ogunbiyi MO, Tailor A, et al. Safety and efficacy of apixaban as thromboprophylaxis in myeloma patients receiving chemotherapy: a prospective cohort study. Thromb Res. 2022 May;213:27-9. [\[Pubmed\]](#)
59. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Patton D, et al. Apixaban for Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Multiple Myeloma Receiving Immunomodulatory Therapy. Front Oncol. 2019 Feb 26;9:45. [\[Pubmed\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



60. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, Orsini-Piocelle F, Tiab M, Auger-Quittet S, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):635-40. [\[Pubmed\]](#)
61. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol*. 2022 Jan;196(1):105-9. [\[Pubmed\]](#)
62. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE, Roddie PH. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol*. 2019 Apr;185(1):142-4. [\[Pubmed\]](#)
63. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines-A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open Companion J Thromb Haemost*. 2018 Nov;2(4):e373-86. [\[Pubmed\]](#)
64. Lecumberri R, Ruiz-Artacho P, Trujillo-Santos J, Brenner B, Barillari G, Ruiz-Ruiz J, et al. Management and outcomes of cancer patients with venous thromboembolism presenting with thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2020 Nov;195:139-45. [\[Pubmed\]](#)
65. Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, Pabinger I, Bergmann F, Petrides PE, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):1953-63. [\[Pubmed\]](#)
66. 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 Feb;378(7):615-24. [\[Pubmed\]](#)
67. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(17):1599-607. [\[Pubmed\]](#)
68. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-23. [\[Pubmed\]](#)
69. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb;18(2):411-21. [\[Pubmed\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



70. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. CASTA DIVA Trial Investigators. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. Chest. 2022 Mar;161(3):781-90. [\[Pubmed\]](#)
71. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin A-C, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2020 Jul;120(7):1128-36. [\[Pubmed\]](#)
72. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. Blood Adv. 019 Nov;3(22):3770-9. [\[Pubmed\]](#)

LINKS DE INTERÉS

- NCCN Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease v1.2021. [\[Enlace\]](#)
- ISTH Guidance. Volume 18 (2020). [\[Enlace\]](#)
- Thrombosis Canada. Clinical Guides. [\[Enlace\]](#)

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



CASO CLÍNICO 1

Se trata de una mujer de 61 años con antecedentes personales de síndrome de Sjögren, hipotiroidismo, polineuropatía sensitiva axonal, hipovitaminosis B12 y alopecia areata. No refiere alergias medicamentosas. En tratamiento actual con: sulfato de hidroxycloroquina 1 cápsula cada 24 horas, levotiroxina de sodio 100 µg 1 cápsula cada 24 horas y cianocobalamina 1 inyección mensual.

Consulta en hematología por hipercalcemia y dolor en la cadera izquierda de 2 meses de evolución de intensidad progresiva. Actualmente, le impide la movilización. Está diagnosticado como trocanteritis, en tratamiento con infiltraciones. No presenta tos ni expectoración. No sufre disnea ni dolor torácico. No refiere náuseas ni vómitos. No muestra alteraciones en el tránsito intestinal. No presenta clínica miccional. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2. Temperatura de 37,7 °C. Tensión arterial (TA) de 143/69. Índice de masa corporal de 36. Exploración física sin interés.

- **Hemograma.** Hemoglobina: 10,5 g/dL; hematocrito: 28,7%; volumen corpuscular medio (MCV): 83,8 fL; leucocitos: $1,59 \times 10^3/\mu\text{L}$; NE %: 74,4%; neutrófilos: $1,16 \times 10^3/\mu\text{L}$; Li %: 15,6%; linfocitos: $0,25 \times 10^3/\mu\text{L}$; MO %: 9,4%; monocitos: $0,15 \times 10^3/\mu\text{L}$; EO %: 0,0%; eosinófilos: $0,00 \times 10^3/\mu\text{L}$; BA %: 0,6%; basófilos: $0,01 \times 10^3/\mu\text{L}$; plaquetas: $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$; volumen plaquetario medio (MPV): 10,7 fL.
- **Coagulación.** Tiempo de protrombina (TP): 14 s; actividad de protrombina: 73%; TP INR: 1,22 INR; tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA): 29,1 s; fibrinógeno: 106 mg/dL.
- **Bioquímica en suero.** Estimación del FG CKD-EPI: 42 mL/min/1,73 m²; osmolalidad Ser/Plas calculada: 265 mOsm/kg; glucosa: 81 mg/dL; urea: 44 mg/dL; creatinina: 1,36 mg/dL; **calcio: 13,2 mg/dL**; ion sodio 136 mmol/L; ion potasio: 3,7 mmol/L; cloruros: 99 mmol/L; índice AST/ALT: 2,3; urato: 8,1 mg/dL; fosfato inorgánico (fósforo): 3,1 mg/dL; magnesio: 1,5 mg/dL; bilirrubina total: 0,56 mg/dL; aspartato aminotransferasa (AST): 34 U/L; alanino aminotransferasa (ALT): 15 U/L; fosfatasa alcalina: 34 U/L; gamma-glutamilttransferasa (GGT): 25 U/L; lactato deshidrogenasa (LDH): 653 U/L; proteínas totales: 5,9 g/dL; albúmina suero: 3,7 g/dL; proteína C reactiva: 1,75 mg/dL.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



- Debido a la hipercalcemia de 12,7 y a una alta sospecha de hemopatía no filiada, se realiza **biopsia de médula ósea (BMO)**:
 - Medulograma: MO con infiltración por células de aspecto linfocito inmaduro.
 - Citometría de flujo (CMF) en MO: 6% de células tumorales con fenotipo inmunológico compatible con síndrome linfoproliferativo linfoma no Hodgkin B (LNH-B) lambda células grandes CD10+.
 - El estudio de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con las sondas específicas para los genes BCL6, c-MYC y TP53, y para la translocación t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2 no muestra la presencia de células con alteración de los citados genes ni células positivas para la citada translocación.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computarizada (TC)** (resumen): se visualizan focos hipermetabólicos supra- e infradiafragmáticos, congruentes con síndrome linfoproliferativo de alto grado. Afectación nodal múltiple: supra-, infradiafragmática, mediastínica y extranodal. Afectación de masas de partes blandas intercostal.
- **Anatomía patológica:**
 - **Médula ósea:** cilindro de 15 mm de longitud con una media de espacios medulares. Biopsia hipercelular para la edad con un infiltrado intersticial de linfocitos con inmunofenotipo B (CD20+, PAX5+, Tdt-, bcl2+, CD3-, CD5-, bcl6+, CD10-) de tamaño intermedio-grande que supone el 60-70% de la celularidad nucleada. No se observa infiltración por células epiteliales (CK AE1/AE3-) ni incremento en el número de células blásticas CD34+. Refuerzo intenso de la trama reticulínica (MF3). Compatible con infiltración por linfoma B difuso de célula grande.
 - **Lesión arco costal derecho:** linfoma B difuso de célula grande. Inmunofenotipo: CD20+, PAX-5+, CD3-, CD5-, CD10-, bcl6+, MUM-1+, bcl2+ (expresión en el 90% de las células tumorales), c-myc- (expresión en el 30% de las células tumorales), CD30-, TdT-, EBER-, p53 con patrón *wildtype*, índice proliferativo (Ki67) del 80%.

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



Diagnóstico de **linfoma B difuso de célula grande NOS** (Organización Mundial de la Salud 2017), **estadio IV, IPI 4** (edad > 60, LDH 1.100, > 1 afectación extranodal y estadio IV) con **infiltración de médula ósea**.

La **opción terapéutica** es la siguiente:

- Soporte: se corrige la hipercalcemia con hiperhidratación, tratamiento diurético, ácido zoledrónico y calcitonina.
- Oncológica: prefase con prednisona 100 mg durante 5 días e inmunoterapia según el esquema R-CHOP + terapia triple intratecal (TIT) (profiláctica).

Lección 7.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en neoplasias hematológicas



CASO CLÍNICO 2

Se trata de un varón de 56 años que necesitó una apendicectomía en la infancia. Índice de masa corporal (IMC) = 33 kg/m^2 . Tras un cuadro catarral con tos persistente, comienza con lumbalgia y dolor paravertebral bilateral, sobre todo en el lado derecho, que persiste sin mejoría a pesar de múltiples tratamientos analgésicos y antiinflamatorios. Padece astenia, anorexia y pérdida de peso, no cuantificada.

- **Estudio basal.** CM IgG K: 3,59, con inmunoparesias, CLL: 266/3,1 (83). LDH normal, albúmina de 3,8 y beta-2 micro de 3,55. En el aspirado de médula ósea (AMO): 34% CP; por citometría de flujo (CMF): 30,7 (99,8% CPP), hibridación in situ fluorescente: normal. Punción aspiración con aguja fina (PAAF) sin depósito de material amiloide. Tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computarizada (TC): focos hipermetabólicos en el 4.º arco costal izquierdo con SUV de 4,78 y mínimo componente de partes blandas, en el 6.º arco costal derecho, con SUV de 16,76 con componente de partes blandas y un foco hipermetabólico en la diáfisis femoral izquierda. Aplastamientos vertebrales dorsolumbares.

Por tanto, el diagnóstico es de **mieloma múltiple (MM) IgG K**, ISS 2, R-ISS 2 PET+ en arcos costales y fémur izquierdo.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1. Se controla el dolor con analgesia. Analítica normal. Peso de 54,2 kg. Talla de 1,60 m. Superficie corporal (SC) de $1,55 \text{ m}^2$. Índice de masa corporal (IMC) de 21.

Se decide iniciar el **tratamiento** con el esquema daratumumab-VTD (bortezomid, talidomida y dexametasona) (inducción x 4 ciclos) + TASPE y 2 ciclos de consolidación dara-VTD y mantenimiento con lenalidomida hasta progresión..