

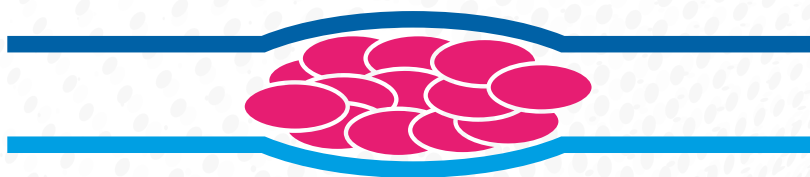
Organiza:



Actividad de formación continuada online

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CÁNCER

más allá de las guías clínicas



www.etvycancer.com

Módulo 3.
Controversias en el tratamiento del TEV asociado a cáncer

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses

Luis Jara Palomares

*Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid*

Auspiciado por:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



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



SETH
Sociedad Española
de Trombosis y Hemostasia

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

El tratamiento anticoagulante a largo plazo en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer es complejo por las potenciales interacciones farmacológicas y diferentes factores que pueden incrementar el riesgo trombótico: tratamiento oncológico (quimioterapia, tratamiento hormonal, inmunomoduladores o antiangiogénicos), la colocación de un acceso venoso central o la cirugía a la que se ven sometidos en ocasiones. El riesgo de recurrencia de ETV en esta población es más elevado en pacientes con cáncer en estadio avanzado que reciben tratamiento oncológico. La **Figura 1** resume los principales factores de riesgo de ETV en el paciente con cáncer.

Los pacientes con cáncer activo, especialmente si se han diagnosticado recientemente, tienen más riesgo de presentar ETV y, además, en el caso de presentar evento trombótico, estos pacientes tienen más riesgo de tener una recurrencia de la ETV y más riesgo de presentar una hemorragia. Asimismo, la insuficiencia renal es un factor de riesgo independiente de hemorragia y representa un reto para la elección del tratamiento anticoagulante, ya que hasta un 50% de los pacientes oncológicos presentarán insuficiencia renal en algún momento. Además, la insuficiencia renal en el paciente oncológico puede tener diferentes causas, como puede ser la propia toxicidad por la quimioterapia, la deshidratación o la edad avanzada. El riesgo de hemorragia mayor puede verse incrementado en diferentes situaciones como la presencia de metástasis, un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, la trombopenia inducida por la quimioterapia ($< 50.000 \times 10^9/L$), la presencia de metástasis hepáticas o cerebrales o el episodio previo de hemorragia mayor en los 2 meses previos.

Los pacientes oncológicos presentan con frecuencia infecciones, tratamientos con antibióticos o con antimicóticos, lo que ocasiona efectos secundarios gastrointestinales adicionales como vómitos, atrofia gástrica o diarrea. Todos estos aspectos deben tenerse en cuenta, porque tienen implicación directa en las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) de los anticoagulantes orales. En el paciente oncológico hemos de tener en cuenta las vías metabólicas que afectan al citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y a la glicoproteína-P (gp-P). El metabolismo de diferentes tratamientos oncológicos puede verse influenciado por

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



estas vías y la utilización de anticoagulantes que se metabolizan por la misma vía puede modificar la farmacocinética y farmacodinámica por la interacción fármaco-fármaco.

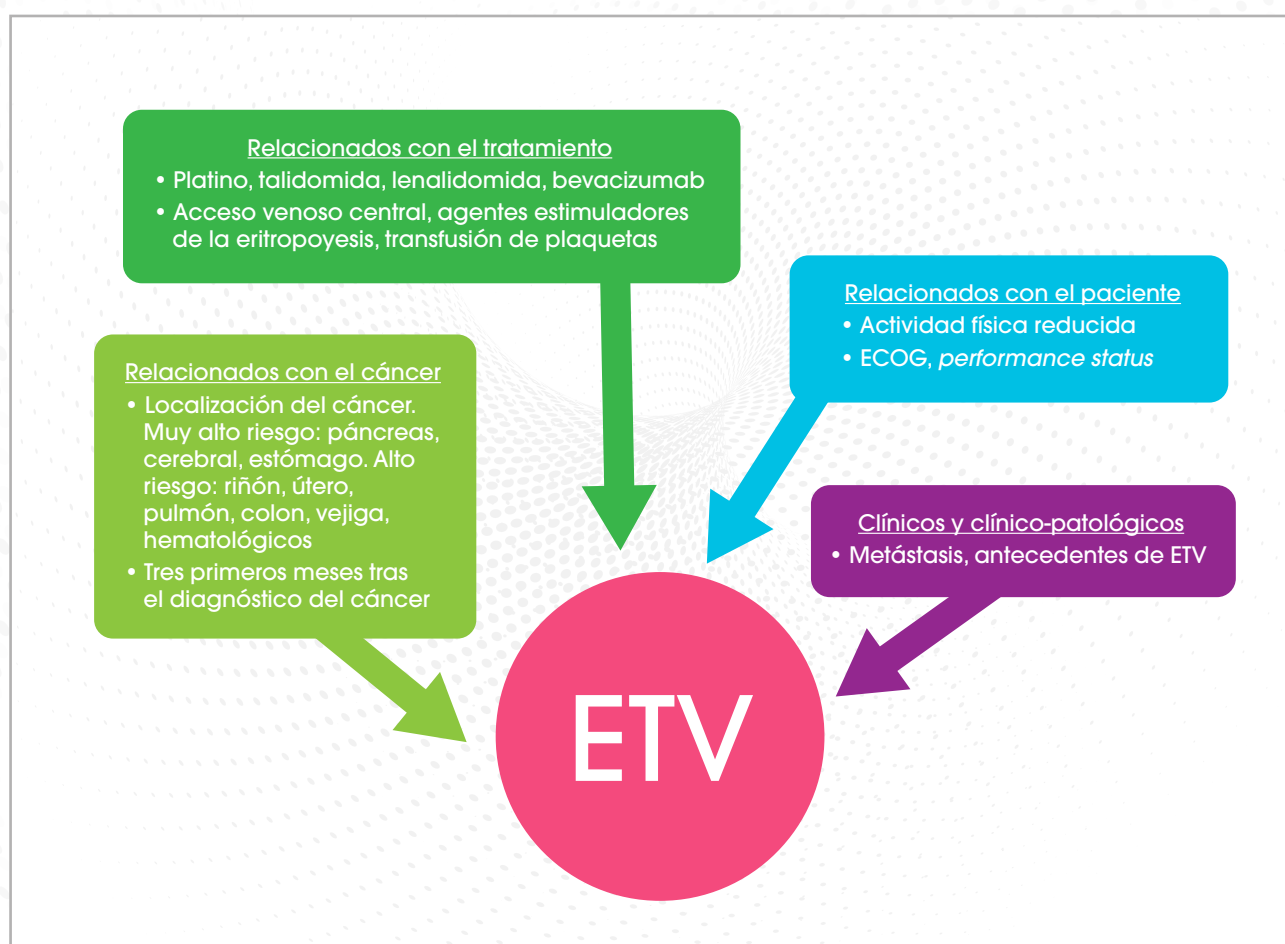


Figura 1. Resumen de los principales factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el paciente con cáncer. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Datos extraídos de Königsbrügge O, et al. *Thromb Res.* 2014.⁽³⁶⁾.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



2. EVIDENCIAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES CON CÁNCER

En este apartado vamos a revisar como se ha generado la evidencia de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en la población general y en los pacientes con cáncer. Los ACOD, inicialmente, demostraron en la población general, en ensayos clínicos aleatorizados fase III, no inferioridad frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención de ETV recurrente, con una reducción estadísticamente significativa de hemorragias mayores y mortales.

2.1. ANÁLISIS *POST HOC* DE ENSAYOS CLÍNICOS EN POBLACIÓN GENERAL

Con respecto a los análisis *post hoc* de los ensayos clínicos realizados en la población general, y que han revisado los pacientes con cáncer y ETV, identificamos 5 estudios de interés. Los estudios *EINSTEIN-DVT* y *EINSTEIN-PE* compararon rivaroxabán frente a los AVK a 12 meses y se incluyó un subgrupo de pacientes con cáncer y ETV^[1]. El estudio *Hokusai-VTE* comparó edoxabán frente a warfarina en 771 pacientes con antecedentes de cáncer (actual o pasado)s^[2]. El subanálisis *RECOVER I y II*^[3] comparó dabigatrán frente a warfarina en 355 pacientes con cáncer. Finalmente, el estudio *AMPLIFY* comparó apixabán frente a warfarina en 159 pacientes. Los análisis *post hoc* de los estudios *RECOVER I y II*, y *AMPLIFY* no se detallan porque su duración se limitó a 6 meses y el tema en cuestión se refiere a las evidencias relacionadas con tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses.

Los estudios *EINSTEIN-DVT* (n = 3.449) y *EINSTEIN-PE* (n = 4.832) fueron ensayos clínicos aleatorizados, abiertos, fase 3, que compararon rivaroxabán frente a AVK para el tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática (*EINSTEIN-DVT*) o tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático (*EINSTEIN-PE*)^[1]. Un análisis *post hoc* de estos estudios se enfocó específicamente en pacientes con cáncer activo o con antecedentes de malignidad, utilizando la ETV recurrente sintomática como objetivo primario. La duración planificada del tratamiento fue de 12 meses para aproximadamente un tercio de los participantes del estudio, aunque no se documentaron ni el número exacto de pacientes que se sometieron al tratamiento extendido (es decir, más allá de los 6 meses desde el evento índice) ni las tasas de complicaciones en este subgrupo. El estudio *Hokusai-VTE* fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que comparó edoxabán frente a warfarina

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



en 8.292 pacientes con ETV. Un análisis *post hoc* se centró específicamente en el subgrupo de pacientes con cáncer activo o antecedentes de tumores malignos ($n = 771$)^[2]. De ellos, 378 fueron tratados con edoxabán y 393 con warfarina. La ETV recurrente ocurrió en el 4 y el 7% de los casos en los brazos de edoxabán y warfarina, respectivamente ($HR = 0,53$; IC del 95% = 0,28 a 1,00; $p = 0,0007$). Las tasas de hemorragia clínicamente relevante (HCR) fueron de 12 y 19% en los grupos de edoxabán y warfarina, respectivamente ($HR = 0,64$, IC del 95% = 0,45 a 0,92; $p = 0,017$). Se observó una tasa similar de hemorragia mayor (3%) en los 2 brazos de tratamiento ($HR = 0,80$; IC del 95% = 0,35-1,83). Una limitación inherente al estudio fue el número desconocido de pacientes con cáncer activo. Los resultados de los análisis *post hoc* se resumen en la **Tabla 1**.

En resumen, el rivaroxabán (*EINSTEIN-DVT* y *EINSTEIN-PE*) y el edoxabán (*Hokusai*) no fueron inferiores a la warfarina en términos de eficacia. Si bien el rivaroxabán no requiere terapia inicial con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), mientras que en el caso del edoxabán los pacientes tuvieron que realizar tratamiento con HBPM durante los 5 primeros días. En el análisis de seguridad, edoxabán se asoció con una reducción significativa de HCR (es decir, una combinación de hemorragias mayores y hemorragias no mayores clínicamente relevantes), aunque no hubo una reducción significativa de los hemorragias mayores aisladas^[2]. Por el contrario, el uso de rivaroxabán redujo el número de hemorragias mayores en el subgrupo de pacientes con TEP^[1].

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



	PRINS, 2014 (POST HOC EINSTEIN) ^a		SCHULMAN, 2015 (POST HOC RECOVER I Y II) ^b		AGNELLI 2015 (POST HOC AMPLIFY) ^c		RASKOB 2016 (POST HOC HOKUSAI) ^d	
	RIVAROXABÁN	AVK	DABIGATRÁN	WARFARINA	APIXABÁN	WARFARINA	EDOXABÁN	WARFARINA
N	258	204	114	107	88	81	85	77
EDAD, AÑOS, MEDIA	-	-	63,5 ± 12,1	65,3 ± 12,0	65,5	65,1	67 (63-74)	66 (60-73)
MUJERES, %	41%	47%	49%	45%	43,1%	39,5%	44%	35%
TIPO DE ETV, %								
TVP	-	-	75%	74%	79,3%	82,4%	59%	61%
TEP (con o sin TVP)	-	-	25%	27%	83,3%	77,3%	41%	39%
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR, %								
Pulmón	8,1%	6,4%	7,9%	7,5%	8%	7%	5%	
Genitourinario	28,7%	33,8%	5,3%	6,5%		6%	10%	
Próstata	-	-	20,2%	20,6%	15,9%	14%	10%	
Gastrointestinal alto	6,6%	2,5%	4,4%	0,9%	-	-	2%	14%
Colon-recto	-	-	11,4%	11,2%	12,5%	10%	10%	
Ginecológico	-	-	7,9%	11,2%	-	-	7%	9%
Mama	10,5%	12,7%	14,9%	12,1%	14,8%	18%	15%	
Ovario	-	-	2,6%	2,8%	-	-	3%	1%
Hematológico	16,3%	12,3%	9,6%	15%	-	-	7%	7%
Cerebro	1,6%	1,5%	1,8%	0,9%	-	-	1%	2%
METASTASIS O ESTADIO IV, %	19%	25%	9,6%	15,9%	-	-	28%	29%
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, %	29%	30%	-	-	-	-	39%	36%
COMPLICACIONES								
HEMORRAGIAS TOTALES, %	16%	21%	25%	16%	-	-		
Hemorragias mayores, %	2%	5%	3,8%	3%	2,3%	5%	5%	3%
HCR, %							12%	19%
HMCRB, %	14%	16%	13%	9%	12,6%	22,5%	14%	23%
ETV RECURRENTE, %	5%	7%	3,5%	4,7%	3,7%	6,4%	4%	7%
TVP, %	-	-	1,8%	2,8%	-	-	-	-
TEP no-mortal, %	-	-	1,8%	0,9%	-	-	-	-
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS, %	16%	18%	14%	15%	6%	7,7%	11% Cáncer activo: 31%	10% Cáncer activo: 31%
TEP mortal, %	-	-	0%	0,9%	3,7%	6,4%	1,3%	1,3%
Hemorragia mortal, %	-	-	-	-	-	-	0%	0,5%

AVK: antagonistas de la vitamina K; HCR: hemorragia clínicamente relevante; HMCRB: hemorragia no mayor clínicamente relevante; TEP: tromboembolismo de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda

^a Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014;1(1):e37-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030066/>; ^b Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):150-7. PMID: 25739680; ^c Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13:2187-91. PMID: 26407753; ^d Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016 Aug;3(8):e379-87.

Tabla 1. Análisis post hoc de los estudios pivotaes de los anticoagulantes orales de acción directa donde solo analizan los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y cáncer.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



2.2. PRIMERAS Revisiones sistemáticas y metaanálisis: demasiados análisis de muy pocos estudios

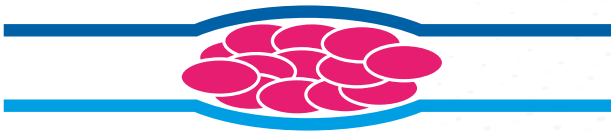
Los primeros metaanálisis en los pacientes con cáncer y ETV deben tomarse con precaución debido a la calidad de los estudios originales y la posible presencia de factores de confusión residuales que nos podrían llevar a un sesgo. En 2015, Posch *et al.*^[4] realizaron un metaanálisis en red para proporcionar estimaciones indirectas de la eficacia comparativa (en términos de ETV recurrente) y la seguridad (en términos de hemorragia mayor) de los ACOD, las HBPM y los AVK para el tratamiento de la ETV en el paciente con cáncer. Los autores concluyeron que la eficacia y la seguridad de la HBPM y los ACOD eran comparables. En 2017, en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, Di Minno *et al.*^[5] concluyeron que la incidencia de ETV recurrente en pacientes con cáncer y ETV fue similar para ACOD y AVK, aunque el riesgo de hemorragia mayor fue significativamente menor con el uso de los ACOD. Sin embargo, los autores advirtieron que no se podían sacar conclusiones definitivas sobre la seguridad de los ACOD en el paciente con cáncer debido a la falta de comparaciones directas entre ACOD y HBPM. En otra revisión sistemática y metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados publicada en 2018 los autores indicaron que los ACOD parecían ser superiores a las HBPM y a los AVK en la reducción de la ETV recurrente en pacientes con cáncer y ETV, a pesar de que los ACOD podrían presentar un mayor riesgo de hemorragia mayor en comparación con las HBPM^[6].

Posteriormente, se publicaron los 2 primeros metaanálisis que incluyeron los 2 primeros ensayos clínicos aleatorizados que compararon los ACOD con las HBPM en el paciente con cáncer y ETV^(7,8). Vedovati *et al.*^[7] concluyeron que los ACOD se caracterizan por una buena eficacia y seguridad, por lo que podrían ser una alternativa a las HBPM. Sin embargo, Li *et al.*^[8] analizaron los mismos estudios y concluyeron que los ACOD son más efectivos que las HBPM en la prevención de la ETV recurrente, aunque se asociaron con más riesgo de hemorragia mayor, así como una tendencia a presentar más hemorragias no mayores clínicamente relevantes (la [Tabla 2](#) resume las características de los estudios incluidos en los trabajos comentados previamente).

La revisión sistemática publicada en 2018 por la biblioteca Cochrane, incluyó ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban los beneficios y los riesgos del tratamiento a largo plazo con HBPM, ACOD o AVK en pacientes con cáncer y ETV sintomática, y concluyó que las HBPM, frente a los AVK, reducen de forma significativa la ETV recurrente a largo plazo. Los ACOD, frente a las HBPM, parecen reducir el riesgo

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



de ETV recurrente, pero a costa de tener una mayor probabilidad de hemorragia mayor. Los autores sostuvieron que la decisión de usar HBPM o ACOD a largo plazo debería tener en cuenta no solo los riesgos y beneficios potenciales, sino también las preferencias de los pacientes^[9].

	AÑO DE PUBLICACIÓN	NÚMERO DE ESTUDIOS INCLUIDOS	COMPARACIONES
Posch <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	2015	10	HBPM vs. AVK (n = 6) ACOD vs. AVK (n = 4)
Di Minno <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	2017	4	ACOD vs. AVK (n = 4)
Sobieraj <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	2018	13	HBPM vs. AVK (n = 7) ACOD vs. AVK (n = 4) ACOD vs. HBPM (n = 2)
Vedovati <i>et al.</i> ⁽⁷⁾	2018	12	HBPM vs. AVK (n = 6) ACOD vs. AVK (n = 4) ACOD vs. HBPM (n = 2)
Li <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	2018	2	ACOD vs. HBPM (n = 2)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular

Tabla 2. Revisiones sistemáticas y metaanálisis de cáncer y enfermedad tromboembólica venosa.

2.3. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS TERMINADOS PREMATURAMENTE

Algunos ensayos que abordaban preguntas de investigación clínicamente relevantes tuvieron que ser interrumpidos de forma prematura por problemas inesperados o porque en un análisis de futilidad se vio que no era factible realizarlos. El estudio *ALICAT* (ISRCTN37913976) fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado que comparaba el tratamiento con 6 meses de HBPM frente a la anticoagulación indefinida con el mismo fármaco en pacientes con ETV y cáncer localmente avanzado o con metástasis^[10]. Desafortunadamente, el ensayo finalizó prematuramente porque los datos iniciales indicaban que la realización del estudio era inviable (análisis de futilidad). El estudio *Longheva* (NCT01164046) fue un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, que incluyó a pacientes con ETV y cáncer con tratamiento anticoagulante 6-12 meses y que tenían una indicación clínica de tratamiento prolongado. Los pacientes del estudio se aleatorizaban a un esquema de HBPM ajustado al peso (65-75% de la dosis terapéutica completa) frente

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



a AVK durante 6 meses adicionales. Desafortunadamente, este ensayo se terminó debido a un reclutamiento excesivamente lento. Cuando la evidencia no se puede obtener a través de los ensayos clínicos, los registros, los estudios prospectivos y los retrospectivos pueden ser útiles para dar un enfoque más adecuado.

2.4. ESTUDIOS RETROSPECTIVOS CON DATOS DE MÁS DE 6 MESES

Bott-Kitslaar *et al.*^[11] analizaron retrospectivamente un registro de pacientes (con o sin cáncer) tratados con ACOD. El objetivo primario de eficacia fue el tromboembolismo venoso o arterial sintomático, mientras que el objetivo primario de seguridad fue la hemorragia mayor. De los 404 pacientes del estudio, 296 fueron tratados con rivaroxabán y solo 118 tenían cáncer. Después de un seguimiento medio de $1,36 \pm 0,5$ años, las tasas de recurrencia de ETV y hemorragia mayor fueron de 3,3 y 2,5%, respectivamente. En 2017, se realizó otro estudio retrospectivo de pacientes con cáncer y ETV que fueron tratados con rivaroxabán ($n = 41$)^[12]. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia, la seguridad y el coste de rivaroxabán. Durante una mediana de seguimiento de 5,5 meses, hubo un 12,2 y un 12,2% de hemorragias no mayores y de ETV recurrente, respectivamente. En 2017, Pignataro *et al.*^[13] analizan la experiencia de un solo centro con rivaroxabán en 400 pacientes con cáncer y ETV. La mediana de tratamiento anticoagulante fue de 118 días y durante el seguimiento (hasta 12 meses) hubo un 3,25% de ETV recurrente y un 5,5% de hemorragias graves.

Chai-Adisaksopha *et al.*^[14] realizaron un subanálisis del registro RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) para investigar, en los pacientes con cáncer y ETV, las tasas de ETV recurrente y hemorragias graves que ocurren después de los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante. Para ello, realizaron un estudio de propensión comparando a 482 pacientes tratados con HBPM frente a 482 pacientes con características clínicas similares (mediante apareamiento) que recibieron AVK. En comparación con el grupo de AVK, los del grupo de HBPM tuvieron tasas similares de TVP recurrente ($RR = 1,41$; IC del 95% = 0,68 a 2,93), TEP recurrente ($RR = 0,73$; IC del 95% = 0,34 a 1,58) y hemorragia grave ($RR = 0,96$; IC del 95% = 0,51 a 1,79). Una limitación importante e inherente a este estudio es que la información sobre la anticoagulación extendida solo estuvo disponible en 1.464 pacientes (de los 4.460 pacientes con cáncer incluidos en el registro), de los cuales 964 se incluyeron en el análisis de propensión. Otra limitación es que el análisis de propensión no excluye la presencia de factores de confusión residuales, lo que puede llevar a un sesgo. A este respecto, debe tenerse en cuenta

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



que los clínicos tendemos a mantener la HBPM en pacientes más complejos, lo que puede dar lugar a un sesgo que solo puede resolverse mediante un ensayo clínico. Además, el número de pacientes censurados debería haberse tenido en cuenta para comparar las características de los pacientes que fueron seguidos menos de 6 meses vs. > 6 meses de seguimiento (la **Tabla 3** resume las principales características de estos estudios).

Dos estudios retrospectivos se han centrado en los hallazgos de las bases de datos estadounidenses Humane^[15] y de pacientes asegurados^[16]. Aunque se obtuvieron datos de la vida real que compararon HBPM, warfarina y rivaroxabán en un gran número de pacientes, hay algunas limitaciones relevantes que merece la pena comentar. En el estudio de Streiff *et al.*^[15], la mediana de la duración del tratamiento fue corta, especialmente en el grupo de HBPM (solo un mes). En el estudio de Khorana *et al.*^[16], la duración media de la anticoagulación fue de 3,6, 4,0 y 2,0 meses para los pacientes que realizaron tratamiento con rivaroxabán, warfarina y HBPM, respectivamente. En este sentido, no se pueden sacar conclusiones firmes de estos datos, especialmente en lo que respecta a periodos más allá de 6 meses.

En 2020, se publicó el estudio *USCAT*, un estudio retrospectivo del grupo francés que evaluó a pacientes que habían recibido tratamiento anticoagulante durante 6 meses y en el que se planteaba continuar dicho tratamiento ($n = 348$)^[17]. Entre el periodo de 6-12 meses hubo un 5,7% de ETV recurrente, un 5,1% con hemorragia clínicamente relevante y un 2,7% de hemorragias mayores. Asimismo, observaron que los pacientes con cáncer de pulmón y de colon presentaron un mayor porcentaje de recurrencias (14,3 y 6%, respectivamente), mientras que el cáncer de colon presentaba el mayor porcentaje de hemorragias mayores (6%).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



	BOTT-KITSLAAR 2015 ^a	XAVIER 2017 ^b	PIGNATARO 2017 ^c	CHAI-ADISAKSOPHA 2018 ^d	
N	Rivaroxabán (n = 118)	Rivaroxabán (n = 41)	Rivaroxabán (n = 400)	HBPM (n = 482)	AVK (n = 482)
EDAD, AÑOS, MEDIA	66 ± 10	62,5	60,1	66 ± 13	66 ± 14
MUJERES, %	51%	48,8%	55,8%	47%	47%
TIPO DE ETV, %					
TVP	62%	38,6%	70,9%	44%	40%
TEP (con o sin TVP)	38%	56%	29,1%	56%	60%
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR, %					
Pulmón	13,5%	2,4%	14,9%	8,9%	9,5%
Colon-recto	29,1%	39%	25,4%	23%	21%
Gastrointestinal alto		26,8%		4,5%	4,7%
Mama	9,3%	9,7%	15,5%	13%	13%
Ovario	-	-	-	5,6%	4,4%
Hematológico	10,1%	9,7%	9,5%	3,7%	4,8%
Ginecológico	-	-	9,9%	4,1%	4,1%
Genitourinario	23,6%	-	-	7,7%	7%
Próstata	-	-	-	5,6%	6%
Cerebro	1,6%	-	-	9,7%	9,5%
METÁSTASIS O ESTADIO IV, %	-	87,8%	61%	-	-
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, %	76%	-	-	43%	37%
COMPLICACIONES					
ETV RECURRENTE, %	3,3%	12,2%	3,3%	> 6 m: 0,17 por 100 pac-año	> 6 m: 0,14 por 100 pac-año
TVP, %	2,5%	-	2%	3 por 100 pac-año	1,7 por 100 pac-año
TEP no-mortal, %	0,8%	-	1,3%	1,9 por 100 pac-año	2 por 100 pac-año
HEMORRAGIAS TOTALES, %	-	-	-	5,9 por 100 pac-año	4,7 por 100 pac-año
Hemorragias mayores, %	2,5%	0%	5,5%	3 por 100 pac-año	2,7 por 100 pac-año
SnMCRB, %	3,4%	12,2%	15,2%	-	-
Hemorragias menores, %	2,5%			-	-
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS, %	31%	-	-	13,1 por 100 pac-año	6,7 por 100 pac-año
TEP mortal, %	-	-	0,3%	-	-
Hemorragia mortal, %	-	-	-	-	-

AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HMCRCB: hemorragia no mayor clínicamente relevante; TEP: tromboembolismo de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda

^a Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, Loprinzi CL, Ashrani AA, Ransone TR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Venous Thromboembolism and Active Malignancy: a Single-Center Registry. Am J Med. 2016 Jun 1;129(6):615-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797081/>;

^b Xavier FD, Hoff PMG, Braghiroli MI, Paterlini ACCR, Souza KT, Faria LDBB, et al. Rivaroxaban: an Affordable and Effective Alternative in Cancer-Related Thrombosis? J Glob Oncol. 2017 Feb;3(1):15-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717737/>; ^c Pignataro BS, Nishinari K, Cavalcante RN, Centofanti G, Yazbek G, Krutman M, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism in 400 Patients with Active Cancer: a Single-Center Experience. Clin Appl Thromb. 2017 Oct 1;23(7):883-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027659/>; ^d Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Crowther MA, de Miguel J, Salgado E, Zdravetska M, et al. Vitamin K Antagonists After 6 Months of Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. Am J Med. 2018 Apr 1;131(4):430-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274307/>

Tabla 3. Comparación de las características clínicas de los pacientes incluidos en estudios retrospectivos y registros enfocados en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cáncer más allá de los 6 meses.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



2.5. ENSAYOS O ESTUDIOS PROSPECTIVOS MÁS ALLÁ DE LOS 6 MESES

El ensayo *LITE* es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó, en pacientes con ETV y cáncer, el tratamiento a largo plazo con tinzaparina administrada por vía subcutánea una vez al día ($n = 100$) frente a AVK ($n = 100$) con resultados hasta 12 meses^[18]. Los resultados a los 12 meses revelaron que la ETV recurrente ocurrió con mayor frecuencia en pacientes tratados con AVK que en aquellos que recibieron tinzaparina (16 *versus* 7%, respectivamente; $RR = 0,44$; diferencia absoluta del riesgo = $-9,0$; IC 95% = $-21,7$ al $-0,7$; $p = 0,044$). Sin embargo, no hubo diferencias en términos de hemorragias (27% en el brazo de tinzaparina *versus* 24% en el brazo de AVK; diferencia absoluta = $-3,0$; IC del 95% = $-9,1$ a $15,1$).

El tratamiento extendido de dalteparina más allá de los 6 meses de la ETV se investigó en un estudio prospectivo, internacional, multicéntrico, abierto, de un solo brazo (estudio *DALTECAN*)^[19]. La tasa de ETV recurrente a los 7-12 meses fue del 4,1%, observando, en términos relativos, una reducción de más del 50% con respecto a la observada durante los primeros 6 meses (8,7%). Del mismo modo, las hemorragias mayores fueron menos frecuentes más allá de los 6 meses de tratamiento. Tomados en conjunto, estos datos proporcionan evidencia prospectiva sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento prolongado (es decir, más 6 meses) con dalteparina. En 2017, Jara-Palomares *et al.*^[20] publicaron el estudio *TiCAT*: un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, de brazo único con tinzaparina en pacientes con cáncer y ETV. El objetivo principal fue evaluar la seguridad más allá de los 6 meses (utilizando como objetivo las hemorragias graves, las hemorragias clínicamente relevantes y las hemorragias no mayores clínicamente relevantes). Al comparar los meses 1-6 frente a los meses 7-12, los autores encontraron una disminución de las tasas crudas, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de hemorragias clínicamente relevantes (5,4 *versus* 3,7%, respectivamente). Del mismo modo, hubo una tendencia, aunque sin ser significativa, de menor tasa de ETV recurrente durante los meses 7-12 (1,1%; IC 95% = $0,1$ -3,9%), en comparación con los meses 1-6 (4,5%; IC 95% = $2,2$ -7,8%; $p = 0,08$). Los estudios *DALTECAN* y *TiCAT* proporcionaron información clínicamente relevante sobre la seguridad del tratamiento extendido más allá de los 6 meses en pacientes con cáncer y ETV, aunque con la limitación de no ser ensayos clínicos aleatorizados.

El ensayo clínico *Hokusai-VTE Cancer* fue un ensayo internacional, aleatorizado, abierto, de no inferioridad, que comparó edoxabán oral con dalteparina subcutánea para el tratamiento de pacientes con cáncer activo y ETV^[21]. En 2020 se publicó un análisis *post hoc* de los pacientes con seguimiento más

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



allá de los 6 meses^[22]. De los 522 y 524 pacientes aleatorizados a edoxabán o dalteparina, 294 (56%) recibieron edoxabán y 273 (52%) recibieron dalteparina durante más de 6 meses (duración media de 318 y 211 días, respectivamente). Entre 6 y 12 meses, hubo 7 pacientes (2,4%) en el grupo de edoxabán y 6 pacientes (2,2%) en el grupo de dalteparina con complicaciones (hemorragia mayor o ETV recurrente) (razón de riesgo no ajustada: 1,05; IC 95%: 0,36-3,05). La ETV recurrente ocurrió en 2 pacientes (0,7%) en el grupo de edoxabán y en 3 pacientes (1,1%) en el grupo de dalteparina, mientras que la hemorragia mayor ocurrió en 5 (1,7%) y 3 pacientes (1,1%), respectivamente. Con todo ello, los autores concluyeron que las tasas de ETV recurrente o hemorragia grave son relativamente bajas entre los pacientes con cáncer activo que reciben tratamiento anticoagulante prolongado más allá de los 6 meses. Aun así, merece la pena resaltar que, en el estudio, en los pacientes en los que se suspendió el tratamiento en los 6 primeros meses, en el 29,4% de los pacientes con edoxabán y en el 21,1% de los pacientes con dalteparina el motivo de la suspensión del tratamiento anticoagulante fue por eventos adversos, lo que nos indica la dificultad de manejo de este tipo de pacientes y la necesidad de individualizar el tratamiento en el paciente oncológico.

Los autores del ensayo clínico *Select-D*^[23] publicaron en 2020 un análisis *post hoc* de dicho estudio^[24]. En este trabajo, los pacientes con cáncer activo y TVP proximal o TEP incidental se aleatorizaron a dalteparina o rivaroxabán. Tras 6 meses de tratamiento anticoagulante, los pacientes con TVP residual (TVPr) o TEP se aleatorizaron a otros 6 meses de rivaroxabán vs. placebo. El reclutamiento de esta fase se paró prematuramente debido a un bajo reclutamiento cuando se incluyeron 92 de los 300 pacientes previstos. La tasa acumulada de ETV recurrente fue del 14% en el brazo placebo y del 4% en el brazo de rivaroxabán (cociente de riesgos: 0,32; IC 95%: 0,06-1,58). Las hemorragias mayores y HCR fueron de 0 y 0% con placebo; y de 5% (IC 95%: 1-18) y 4% (IC 95%: 1-17) con rivaroxabán. Este estudio no tuvo poder estadístico suficiente para detectar una reducción de la ETV recurrente en el brazo de rivaroxabán. La **Tabla 4** resume los principales resultados de diferentes estudios con tratamiento extendido con HBPM o ACOD.

En 2022, López-Ruz et al. publicaron un trabajo para analizar la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular más allá de 12 meses en pacientes con trombosis asociada a cáncer –López-Ruz S, et al. Br J Cancer. 2022; Dec;127(12):2234-40–. La hipótesis que manejaban estos autores es que el riesgo de presentar HCR no es

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



constante en el tiempo, por lo que compararon la tasa de HCR en el periodo 1-12 meses frente al periodo 12-24 meses. El trabajo incluyó 588 pacientes, un tercio de los cuales recibió tratamiento con HBPM durante más de 12 meses.

Se observó una menor tasa de HCR en el periodo 12-24 vs. 1-12 meses (3,2 por cada 100 pacientes/mes; IC 95%: 2,5 a 4,1 vs. 0,9 por cada 100 pacientes/mes; IC 95%: 0,4 a 1,5) ($p < 0,0001$).

	TICAT ^a (TINZAPARINA)	DALTECAN ^a (DALTEPARINA)	LITE ^c (BRAZO TINZAPARINA)	SELECT-D ^b : 12 M (BRAZO PLACEBO)	SELECT-DD: 12 M (BRAZO RIVAROXABÁN)	HOKUSAI CANCER EXTENDED TREATMENT ^e (BRAZO EDOXABÁN)	HOKUSAI CANCER EXTENDED TREATMENT ^e (BRAZO DALTEPARINA)
N	247	334	100	46	46	294	273
	M12*: 136 (55,1%)	M12*: 109 (32,6%)	M12*: 53 (53%)				
EDAD	62	64	–	68	68	65 a 75 (40,1%)	65 a 75 (32,2%)
TVP	70%	61%	92%	13%	9%	35,7%	30,8%
TEP + TVP	48%	51%	21%	87%	91%	64,3%	69,2%
PULMÓN	16,6%	16,8%	–	7%	11%	–	–
PÁNCREAS	2,8%	9,3%	–	4%	0%	–	–
METÁSTASIS	66%	63%	47%	46%	50%	43%	53,4%
MUERTE	Global 62/247 (25,1%) M1-6: 39 (15,8%) M7-12: 23 (9,3%)	116/334 (33,8%)	Global 47/100 M1-3: 20 (20%) M4-12: 27 (27%)	2,1%	8,7%	13,3%	14,3%
HEMORRAGIA MAYOR	Global 12/247 (4,9%) M1-6: 7 (2,8%; 0,5%/pt-mes) M7-12: 5 (2,1%; 0,5%/pt-mes)	Global 34/334 (10,2%) M1-6: 26 (7,8%; 1,7%/pt-mes) M7-12: 8 (2,4%; 0,7%/pt-mes)	M1-12: 7 (7%)	0%	5%	2,4%	1,1%
ETV RECURRENTE	Global 13/247 (5,6%) M1-6: 11 (4,5%) M7-12: 2 (1,1%)	Global 37/334 (11,1%) M1-6: 29 (8,7%) M7-12: 8 (2,4%)	Global: 7 (7%) M1-3: 6 (6%) M4-12: 1 (1%)	15%	0%	1,4%	2,9%

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolismo de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda

^a Jara-Palomares L, Soler-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquívias I, Marín-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thromb Res*. 2017 Sep 1;157:90-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719850>; ^b Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun 1;13(6):1028-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827941/>; ^c Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al.; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062-72. PMID: 17145251; ^d Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 1;18(4):905-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995662/>; ^e Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov 1;17(11):1866-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271705/>

Tabla 4. Comparativa de los principales resultados de diferentes estudios con tratamiento extendido con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



2.6. RECOMENDACIONES DE GUÍAS Y DOCUMENTOS DE CONSENSO PARA LOS PACIENTES CON CÁNCER Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se han publicado varias guías y recomendaciones para el manejo del paciente con cáncer y ETV. Cabe destacar que, aunque cuando se elaboran algunos de los documentos la evidencia disponible sea similar, las recomendaciones o sugerencias no son siempre las mismas.

Las pautas publicadas por la Sociedad Británica de Hematología (2015) recomiendan que los pacientes con cáncer y ETV sean tratados durante 6 meses con HBPM (grado 1A)^[25], y se recomienda un tratamiento prolongado, más allá de los 6 meses, cuando el cáncer está activo y teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, sus expectativas y el riesgo de hemorragia.

Las guías de 2016 del American College of Chest Physicians (ACCP) indican la preferencia de la HBPM sobre los AVK, dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán o apixabán (grado 2C) para el tratamiento a largo plazo (primeros 3 meses después del evento índice)^[26]. Asimismo, se indica continuar con el mismo tratamiento más allá de los 3 meses en los pacientes sin riesgo de hemorragia (grado 2B) o con riesgo de hemorragia (grado 2C). Una actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de 2018 ha recomendado el uso de HBPM, edoxabán y rivaroxabán en relación con escenarios específicos (por ejemplo, entorno clínico y evaluación del riesgo de hemorragia)^[27]. Después de 6 meses, la continuación o interrupción de la anticoagulación debe adaptarse individualmente.

En 2018, un subcomité de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) publicó recomendaciones sobre el papel de los ACOD en pacientes con cáncer y ETV^[28]. Los autores recomiendan adoptar regímenes de tratamiento individualizados y toma de decisiones compartidas con el paciente, sugiriendo utilizar ACOD en aquellos pacientes con un bajo riesgo de hemorragia y sin interacción farmacológica. Asimismo, se recomiendan HBPM en aquellos pacientes con un alto riesgo de hemorragia.

El documento de consenso de 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología^[29] recomienda tratamiento, durante al menos 6 meses, con HBPM (clase IIa, nivel A) y en pacientes sin tumores gastrointestinales se puede considerar como alternativa el tratamiento con edoxabán (clase IIa, nivel B) o rivaroxabán (clase IIa, nivel C). Más allá de los 6 meses, si el cáncer no se ha curado, se mantiene la recomendación de continuar con tratamiento anticoagulante a largo plazo (clase IIa, nivel B).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



Las *Directrices internacionales de práctica clínica* de 2022 basadas en el consenso de la Iniciativa Internacional sobre la Trombosis y el Cáncer (ITAC-CME) recomiendan para el tratamiento a largo plazo utilizar HBPM cuando el aclaramiento de creatinina sea ≥ 30 mL/min (grado 1A), aunque se debe tener en cuenta que puede representar una carga para el paciente^[30]. Se recomiendan los ACOD cuando el aclaramiento de creatinina sea ≥ 30 mL/min en ausencia de interacciones farmacológicas y que no tengan alto riesgo de hemorragia gastrointestinal ni genitourinario (grado 1A). Tanto la HBPM como los ACOD deben usarse un mínimo de 6 meses (grado 1A) y el tratamiento más allá de los 6 meses debe basarse en la evaluación individual de la relación beneficio-riesgo, la tolerabilidad, la disponibilidad del fármaco, la preferencia del paciente y la actividad del cáncer (orientación en ausencia de datos).

En 2023 se han publicado las guías de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO guidelines. Falanga A, et al. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>). Estas guías abordan aspectos relevantes sobre la profilaxis y el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer. Los autores indican que se debe considerar el tratamiento anticoagulante extendido (más allá de los 6 meses) en todos los pacientes con cáncer activo en los que el riesgo de ETV recurrente es elevado (III, B), indicando, que se debe evaluar periódicamente el balance riesgo-beneficio. Dentro del arsenal terapéutico hay escenarios en los que las HBPM estarían más indicadas –tumor gastrointestinal luminal, pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal (p. e., úlcera gastroduodenal, tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de la P-glicoproteína y citocromo (CYP3A)–.

La **Tabla 5** resume las principales recomendaciones emitidas por las más relevantes directrices para el manejo clínico de la ETV en pacientes con cáncer. Sin embargo, a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde el evento índice, la evidencia disponible no es concluyente.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



GUÍA O CONSENSO	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO
BSH (2015) ^[25]	HBPM durante al menos 6 meses En presencia de cáncer activo, debe mantenerse la anticoagulación La warfarina y los ACOD son alternativas aceptables si la HBPM no se puede administrar y hay una indicación de anticoagulación
ACCP (2016) ^[26]	HBPM durante al menos 3 meses Más de 3 meses en pacientes sin alto riesgo de hemorragia (grado 2B) y con alto riesgo de hemorragia (grado 2C)
NCCN (2018) ^[27]	Recomiendan HBPM, edoxabán o rivaroxabán Transición a AVK en función del juicio clínico
ISTH (2018) ^[28]	Regímenes de tratamiento individualizado ACOD para pacientes con cáncer y ETV aguda, bajo riesgo de hemorragia y sin interacciones farmacológicas HBPM para pacientes con cáncer y ETV aguda con alto riesgo de hemorragia
ESC (2019) ^[29]	HBPM al menos 6 meses Edoxabán (clase IIa, nivel B) o rivaroxabán (clase IIa, nivel C) en pacientes sin tumores gastrointestinales Más allá de los 6 meses, si el cáncer no se ha curado, se mantiene la recomendación de continuar con tratamiento anticoagulante a largo plazo (clase IIa, nivel B)
ASH GUIDELINES (2021) ^a	En pacientes con ETV y cáncer se sugiere ACOD o HBPM (recomendación condicional) Durante los primeros 3-6 meses se sugiere ACOD sobre la HBPM (recomendación condicional) Tratamiento a largo plazo: se sugiere tratamiento anticoagulante indefinido con ACOD o HBPM (recomendación condicional)
ITAC-CME (2022) ^[30]	HBPM: con aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min (grado 1A) ACOD: cuando el aclaramiento de creatinina sea ≥ 30 mL/min en ausencia de interacciones farmacológicas y que no tengan alto riesgo de hemorragia gastrointestinal ni genitourinario (grado 1A) Tanto la HBPM como los ACOD deben usarse un mínimo de 6 meses (grado 1A) y el tratamiento más allá de los 6 meses debe basarse en la evaluación individual de la relación beneficio-riesgo, la tolerabilidad, la disponibilidad del fármaco, la preferencia del paciente y la actividad del cáncer (orientación en ausencia de datos)
ESMO GUIDELINES (2023) ^b	Tratamiento anticoagulante extendido (más allá de los 6 meses): pacientes con cáncer activo en los que el riesgo de ETV recurrente es elevado (III, B) Evaluar periódicamente el balance riesgo beneficio Evaluar HBPM como primera opción: tumor gastrointestinal luminal, pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal (p. e., úlcera gastroduodenal, tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de la P-glicoproteína y citocromo (CYP3A))

^a 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. Erratum in: *Blood Adv.* 2021 Apr 13;5(7):1953. PMID: 33570602;

^b Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F et al.; ESMO Guidelines Committee. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023 May;34(5):452-67. PMID: 36638869
ACCP: American College of Chest Physicians; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ASH: American Society of Hematology; AVK: antagonistas de la vitamina K; BSH: British Society for Haematology; ESC: European Society of Cardiology; ESMO: European Society of Medical Oncology; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; ITAC-CME: International Initiative on Thrombosis and Cancer; NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Tabla 5. Resumen de las principales recomendaciones emitidas por diferentes guías y documentos de consenso para pacientes con cáncer y enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Los ensayos clínicos *Hokusai-Cancer*, *SELECT-D* y *Caravaggio* han demostrado la no inferioridad de los ACOD en comparación con la HBPM en el tratamiento de pacientes con cáncer y ETV. No obstante, debemos tener en cuenta las interacciones farmacológicas con los ACOD. A este respecto, hay tratamientos oncológicos que pueden inhibir o estimular diferentes vías metabólicas, especialmente el CYP3A^[31]. Debido a que los ACOD son sustratos del CYP3A4 y de la gp-P, los tratamientos oncológicos que inducen estas enzimas pueden aumentar significativamente el metabolismo de los ACOD y, en última instancia, pueden reducir sus concentraciones plasmáticas y aumentar el riesgo de ETV recurrente. A su vez, los inhibidores del metabolismo de los ACOD pueden incrementar el riesgo de hemorragia^[32].

3.1. INTERACCIONES ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA-CYP3A4

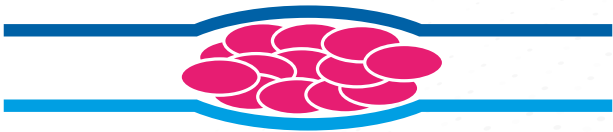
El metabolismo hepático está involucrado en la eliminación de todos los ACOD, aunque en un grado diferente^[31]. El dabigatrán tiene una excreción principalmente renal (80%), mientras que el 20% restante se metaboliza por vía hepática de forma independiente del CYP3A4. Edoxabán se caracteriza por un 50% de excreción renal y un 50% hepática, siendo este último mínimamente dependiente de CYP3A4. Apixabán es el ACOD con la mayor excreción hepática dependiente de CYP3A4 (75% del fármaco). El rivaroxabán también se metaboliza principalmente en el hígado (66% del fármaco) tanto por CYP3A4 como por CYP2J2^[31].

3.2. INTERACCIONES ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA-GLICOPROTEÍNA-P

Edoxabán, apixabán y rivaroxabán son sustratos de la gp-P y su metabolismo puede verse influenciado significativamente por los tratamientos oncológicos. En el caso del dabigatrán, su profármaco (dabigatrán-etexilato) actúa como sustrato enzimático, lo que finalmente hace que su metabolismo esté menos influenciado por la quimioterapia^[31]. Los estudios farmacocinéticos de fase I han demostrado que la administración concomitante de apixabán o rivaroxabán con inhibidores tanto de la gp-P como del CYP3A4 (por ejemplo, azoles o ciertos medicamentos antirretrovirales) puede producir un aumento notable en las concentraciones plasmáticas del ACOD, un efecto que debe evitarse clínicamente. Sin embargo,

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



apixabán o rivaroxabán no están contraindicados cuando se administran concomitantemente fármacos que inhiben por separado la gp-P o CYP3A4. Por el contrario, medicamentos como la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina pueden inducir simultáneamente a la gp-P y CYP4A3^[32]. La **Tabla 6** resume las interacciones farmacológicas más frecuentes de los ACOD con los tratamientos oncológicos u otros fármacos.

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
VÍA METABÓLICA	Glicoproteína-P (gp-P)	Glicoproteína-P CYP 3A4	Glicoproteína-P CYP 3A4
VÍA CYP 3A4 O INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE GP-P: FÁRMACOS QUE INCREMENTAN EL NIVEL PLASMÁTICO DE ACODs	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifeno Lapatinib Nilotinib Sunitinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifeno Lapatinib Nilotinib Sunitinib	Ciclosporina Tacrolimus Tamoxifeno Lapatinib Nilotinib Sunitinib
VÍA CYP 3A4 O INDUCTORES DEL TRANSPORTE DE GP-P: FÁRMACOS QUE DISMINUYEN EL NIVEL PLASMÁTICO DE ACODs	Dexametasona Doxorrubicina Vinblastina	Dexametasona Doxorrubicina Vinblastina	Dexametasona Doxorrubicina Vinblastina

Adaptada de Lee A, 2013 ⁽³⁹⁾

Tabla 6. Interacciones potenciales entre anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) y tratamientos oncológicos (quimioterapia e inmunosupresores).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



4. ASPECTOS ADICIONALES EN RELACIÓN CON LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ASOCIADA CON CÁNCER

4.1. INSUFICIENCIA RENAL

Las HBPM se eliminan principalmente por el riñón y, por ello, deberían utilizarse con cautela en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min. Sin embargo, la eliminación renal de la HBPM se ve influenciada por su peso molecular. Hay evidencia que apoya que las HBPM con alto peso molecular dependen menos del aclaramiento de creatinina. El manejo de la insuficiencia renal en pacientes con cáncer es un tema no abordado de forma directa por los ACOD, ya que este tipo de pacientes fueron excluidos de los estudios y los ACOD se eliminan parcialmente por el riñón. El dabigatrán está contraindicado con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min; el apixabán y el rivaroxabán deben utilizarse con cautela con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min, y están contraindicados con aclaramiento de creatinina por debajo de 15 mL/min. Con los AVK también hemos de ser cautos, ya que en estos pacientes puede haber acúmulo de metabolitos que pueden modificar el índice internacional normalizado (INR), pudiendo incrementar el riesgo de hemorragia.

4.2. CUESTIONES CON EL USO PARENTERAL DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La carga de tener que inyectarse diariamente HBPM durante más de 6 meses es un tema crucial en este tipo de pacientes. Sin embargo, estudios cualitativos han demostrado que la aceptación de los pacientes oncológicos de la HBPM es buena y la mayoría entiende la ventaja de la HBPM. Hay una diferencia entre la percepción del paciente y la del médico, ya que este tiende a infraestimar la capacidad del paciente de aceptar tratamiento a largo plazo con la HBPM. Un estudio prospectivo reciente con 409 pacientes con ETV asociada a cáncer demostró que el tratamiento con HBPM durante $5,3 \pm 2,07$ meses se percibió como una ventaja muy buena y con un alto grado de satisfacción con el tratamiento, basado en sistemas de puntuación de cuestionarios de percepción del tratamiento anticoagulante (Perception Anticoagulant Treatment Questionnaire -PATQ-).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



4.3. CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA DEPENDIENDO DE LA LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER

El manejo óptimo de la ETV en pacientes con cáncer es fundamental, ya que puede ser una complicación potencialmente mortal y tiene un impacto elevado en la morbilidad, la seguridad, la calidad de vida y los costes económicos. Las guías actuales indican que los pacientes con ETV asociada a cáncer deben realizar tratamiento anticoagulante, independientemente del tipo de presentación de la ETV, del tratamiento oncológico y de la localización de la neoplasia. Aun así, muchos trabajos han documentado diferencias de riesgo de ETV dependiendo de la localización del cáncer, observando bajo riesgo de ETV en el cáncer de mama y de próstata en comparación con el cáncer de pulmón y el de páncreas. Parece que los cánceres más activos biológicamente (con una alta capacidad de metástasis y con una elevada mortalidad a 1 año) tienen más riesgo de ETV. Varios trabajos han revelado que hay una serie de factores del cáncer que pueden influenciar en el pronóstico (por ejemplo, diagnóstico de ETV en estadios avanzados, tratamiento concomitante, comorbilidades). Sin embargo, hasta hace poco había poca información sobre la influencia de la localización del cáncer en el pronóstico de los pacientes con ETV, incluyendo ETV recurrente o hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante, aunque era plausible pensar que la heterogeneidad clínica y biológica entre diferentes tipos de cáncer puede influenciar el balance entre ETV recurrente y hemorragia mayor durante el seguimiento.

Con la hipótesis de que los pacientes oncológicos se pueden beneficiar de diferentes estrategias anticoagulantes dependiendo de la localización de la neoplasia se planteó un análisis de los datos de RIETE. RIETE es un registro internacional, multicéntrico, prospectivo, observacional, de datos clínicos de pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de ETV. Este estudio observó diferencias importantes en las hemorragias graves y en la ETV recurrente dependiendo de la localización. La relación ETV recurrente vs. hemorragia grave fue similar en los pacientes con cáncer de mama (26 vs. 25 eventos) y colon-recto (55 vs. 67 eventos). Sin embargo, hubo un predominio de ETV recurrente sobre las hemorragias mayores en el cáncer de pulmón (105 vs. 47 eventos). Por el contrario, hubo un predominio de hemorragias graves sobre la ETV recurrente en el cáncer de próstata (21 vs. 39 eventos). Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que en cada tipo de cáncer se deba plantear una intensidad y duración de la anticoagulación diferente. Con este propósito se ha planeado el estudio APICAT (NCT03692065), que es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que los pacientes con cáncer y ETV, tras

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



realizar al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante, se aleatorizan a apixabán 5 mg cada 12 horas frente a apixabán 2,5 mg cada 12 horas. El objetivo primario del estudio es la ETV recurrente. El reclutamiento ya ha finalizado y la publicación de los resultados se realizará durante el tercer trimestre del año 2024.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



5. ENFOQUE PRÁCTICO PARA EL TRATAMIENTO EXTENDIDO, MAS ALLÁ DE LOS 6 MESES, EN LOS PACIENTES CON CÁNCER Y TROMBOSIS

La cuestión sobre si el tratamiento anticoagulante debe mantenerse más allá de los 6 meses permanece abierta y con evidencia insuficiente. En presencia de una neoplasia maligna activa, los clínicos deben sopesar los beneficios y el riesgo de mantener o suspender el tratamiento anticoagulante teniendo en cuenta el estado clínico, las expectativas del paciente, el riesgo de hemorragia en caso de mantener el tratamiento anticoagulante frente al riesgo de ETV recurrente en caso de suspenderlo. Otro punto importante es la evaluación de las posibles interacciones farmacológicas, ya que el paciente suele ir cambiando el tratamiento oncológico a lo largo del tiempo dependiendo de la tolerancia, los efectos secundarios y la respuesta o no al tratamiento. Además, debemos tener en cuenta los otros fármacos que tome el paciente por otro motivo (por ejemplo, antiagregantes o azoles). A medida que aumenta el tiempo transcurrido desde el evento trombótico, la evidencia disponible se diluye. Uno de los puntos críticos es decidir suspender o continuar el tratamiento anticoagulante y, en este último caso, decidir el agente más apropiado (especialmente en pacientes con tumores infrarrepresentados en los ensayos).

Actualmente, la evidencia apunta a que las complicaciones (en términos de ETV recurrente y hemorragia) parecen ocurrir con menos frecuencia a partir de los 6 meses desde el evento trombótico. A la hora de evaluar la suspensión del tratamiento anticoagulante hay 3 trabajos dignos de mención, el estudio *DACUS*^[33], el estudio *Hispalis*^[34] y el trabajo publicado recientemente por María Barca-Hernando et al. (RPTH 2023. DOI 10.1016/j.rpth.2023.100115). El estudio *DACUS* se realizó en pacientes con neoplasias malignas y TVP o embolia pulmonar (EP) proximal que recibieron HBPM durante 6 meses^[33]. Los pacientes que presentaban TVP residual a los 6 meses (medida por ecografía compresiva) se aleatorizaron a suspender el tratamiento anticoagulante o recibir HBPM durante 6 meses adicionales, con un seguimiento total de 12 meses. El tratamiento con HBPM durante 6 meses adicionales redujo la tasa de ETV recurrente, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (suspensión: 22% -IC 95% = 15-30%- vs. HBPM: 15% -IC 95% = 9,2-22,9%-, respectivamente; $p = 0,18$). Además, los resultados también mostraron que la

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



finalización del tratamiento después de 6 meses en pacientes sin TVP residual se asoció con un bajo riesgo de ETV recurrente a 12 meses (2,8%; IC 95% = 0,6-8,1%). Aun así, necesitamos de más datos sobre el papel de la trombosis venosa residual en la ETV asociada al cáncer.

Publicado en 2018, el estudio *Hispalis* fue un estudio de manejo, cuasiexperimental, prospectivo y multicéntrico, que se centró en analizar el papel del dímero-D y la proteína C reactiva como biomarcadores predictores de ETV recurrente^[34]. Se incluyeron 114 pacientes con cáncer y ETV en los que se suspendió la anticoagulación^[33] y en los 6 meses posteriores hubo 10 recurrencias de ETV (8,8%; IC 95% = 4,3-11,5%). Los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de dímero-D y de proteína C reactiva a las 3 semanas de la suspensión y ETV recurrente con una subdistribución de la razón de riesgo de 9,82 (IC 95%: 19-52) y 5,81 (IC 95%: 1,1-31,7) para la proteína C reactiva y el dímero-D, respectivamente. Si estos resultados se validasen en estudios de manejo o ensayos clínicos, podrían permitir identificar un subgrupo específico de pacientes con ETV y cáncer en los que el tratamiento anticoagulante se podría suspender de manera segura.

Recientemente, en 2023, María Barca et al. han publicado los datos de una cohorte de pacientes (n = 311) con cáncer y ETV en los que se suspendió el tratamiento anticoagulante (RPTH 2023. DOI 10.1016/j.rpth.2023.100115). La incidencia de ETV recurrente a los 12 meses de la suspensión del tratamiento anticoagulante fue del 8,7% (IC 95%: 5,8-12,4%), cifras superiores a las recomendadas por los expertos para suspender el tratamiento anticoagulante con seguridad (debería de ser menos de un 5% al año).

Desde un punto de vista práctico, en el día a día en la consulta, debemos decidir suspender o prolongar el tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses y plantearnos si en el caso de continuar deberíamos mantener el tratamiento a dosis plenas o a dosis intermedias. La interrupción del tratamiento debe tener en cuenta las preferencias del paciente, el estado del cáncer (metástasis, en progresión, pendiente de cirugía, radioterapia...). En el caso de continuar el tratamiento anticoagulante, primero debemos realizar una evaluación cuidadosa del riesgo de hemorragia y, posteriormente, debe evaluarse la localización del tumor. Los análisis de subgrupos de los ensayos *Select-D*^[23] y *Hokusai VTE*^[35] han observado que las neoplasias gastrointestinales y uroteliales se asocian con un alto riesgo de hemorragia. Además, debemos considerar las interacciones farmacológicas entre

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



los ACOD y otros fármacos. Si para todas estas preguntas la respuesta es negativa, se pueden considerar los ACOD. En todos los demás casos, deberíamos plantear como primera opción la HBPM. En la **Figura 2** se resume una propuesta de manejo para pacientes con cáncer y ETV más allá de los 6 meses. Además, incluimos en la **Tabla 7** las principales características de las HBPM y los ACOD.

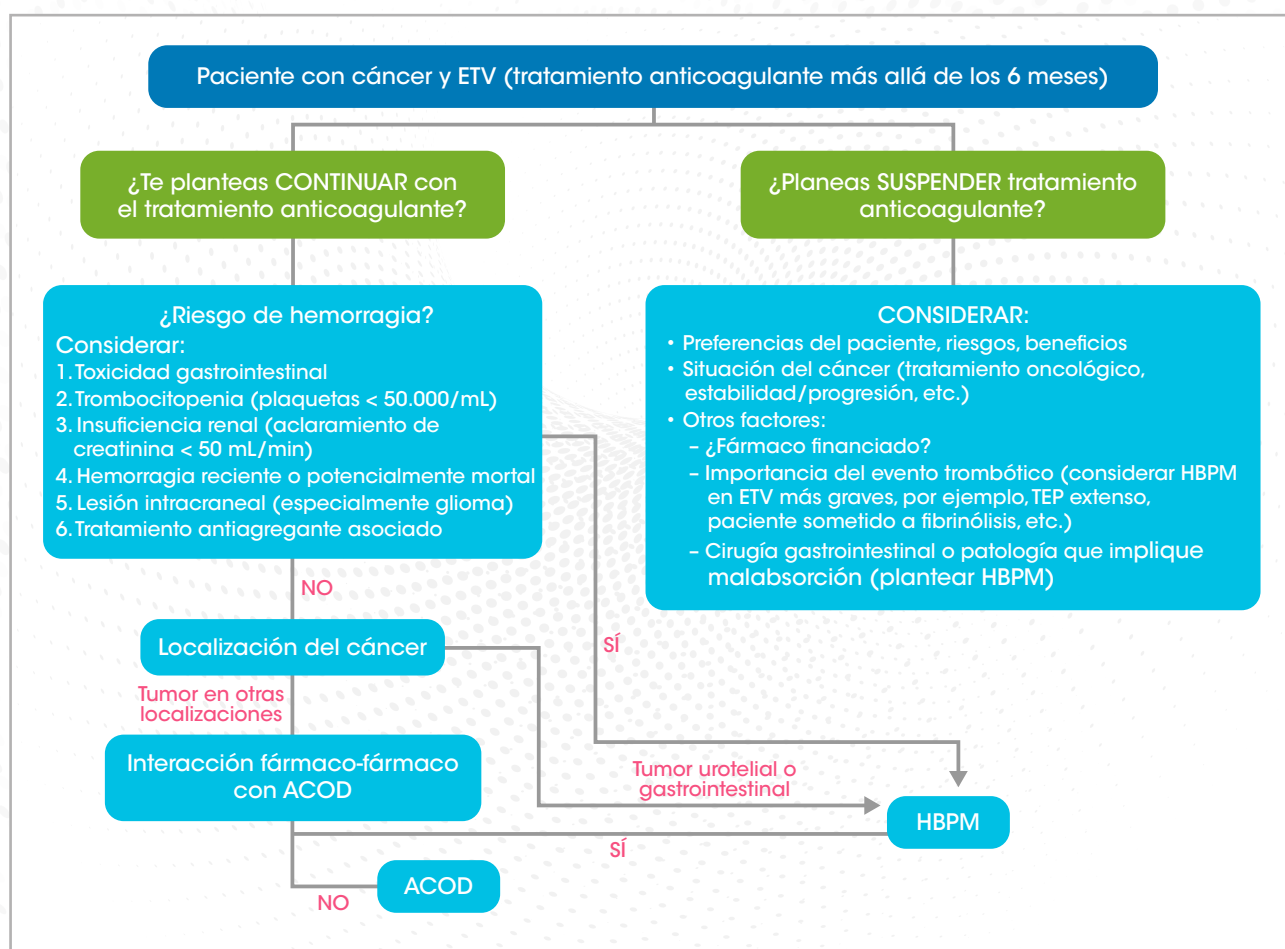
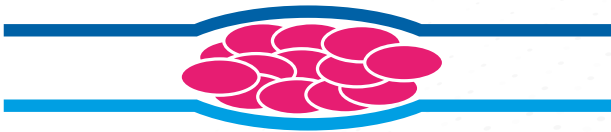


Figura 2. Algoritmo de estratificación del riesgo para el tratamiento anticoagulante extendido (más allá de los 6 meses) en el paciente oncológico con enfermedad tromboembólica venosa (ETV). ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



	HBPM	ACODs
VENTAJAS	● Parenteral ● Inicio de acción rápido ● No interacciones fármaco-fármaco ● Dosis fija ● Capacidad de medir actividad del Factor Xa ● No requiere monitorización ● Evidencia de superioridad frente a AVK en ETV asociado a cáncer	● Administración oral ● Inicio de acción rápido ● Dosis fija ● No requiere monitorización
DESVENTAJAS	● TIH, aunque muy raro ● Inyección diaria subcutánea ● Contraindicación en insuficiencia renal muy grave (CrCl < 15 mL/min) ● No hay antídoto reversible 100%	● Riesgo de hemorragia (gastrointestinal) ● Antídotos deben confirmarse en vida real ● Problemas de absorción si náuseas o vómitos ● Interacción fármaco-fármaco ● No estandarización de medida de actividad anticoagulante ● Contraindicación en insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) ● Datos insuficientes en ETV asociado a cáncer

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de vitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TIH: trombocitopenia inducida por heparina

Tabla 7. Principales características de la HBPM y los ACODs.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



CONCLUSIONES

- En los pacientes con ETV asociado a cáncer es necesario encontrar un régimen anticoagulante sencillo, efectivo y asumible desde el punto de vista económico.
- A pesar de la limitación relacionada con la necesidad de inyección subcutánea diaria, la HBPM es uno de los fármacos de primera opción de tratamiento en pacientes con ETV asociada a cáncer.
- Los ACOD se han posicionado como otro de los fármacos de primera opción en los pacientes con cáncer y ETV, aunque hemos de tener en cuenta las características del paciente, la localización del tumor, las interacciones con otros fármacos y el problema de la financiación de estos fármacos en España, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de prescribirlos.
- Los subanálisis de los ensayos clínicos *Hokusai Cancer* y *SELECT-D* nos aportan evidencia sobre el uso del edoxabán y rivaroxabán más allá de los 6 meses.
- La localización de la neoplasia y otra serie de variables podrían ser factores determinantes a la hora de decidir la duración y la intensidad de la anticoagulación, aunque los datos de que disponemos actualmente son preliminares y necesitamos ensayos clínicos o estudios prospectivos de manejo que los confirmen.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, *et al.* Oral rivaroxaban *versus* enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (*EINSTEIN-DVT* and *EINSTEIN-PE*): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014;1(1):e37-46. [\[Pubmed\]](#)
2. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, *et al.* Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the *Hokusai-VTE* randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016 Aug 1;3(8):e379-87. [\[Pubmed\]](#)
3. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, *et al.* Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):150-7. [\[Pubmed\]](#)
4. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015 Sep 1;136(3):582-9. [\[Pubmed\]](#)
5. Di Minno MND, Ageno W, Lupoli R, Conte G, van Es N, Buller HR, *et al.* Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir J.* 2017 Sep 1;50(3). [\[Pubmed\]](#)
6. Sobieraj DM, Baker WL, Smith E, Sasiela K, Trexler SE, Kim O, *et al.* Anticoagulation for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: a Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Clin Appl Thromb.* 2018 Dec 1;24(9_suppl):182S-187S. [\[Pubmed\]](#)
7. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: a network meta-analysis. *Thromb Res.* 2018 Oct 1;170:175-80. [\[Pubmed\]](#)
8. Li A, García DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) *versus* low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019 Jan 1;173:158-63. [\[Pubmed\]](#)
9. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, *et al.* Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 19;6(6):CD006650. [\[Pubmed\]](#)
10. Smith JD, Baillie J, Baglin T, Griffiths GO, Casbard A, Cohen D, *et al.* A feasibility study to inform the design of a randomized controlled trial to identify the most clinically and cost effective anticoagulation length with low molecular weight heparin in the treatment of cancer associated thrombosis (*ALICAT*): study protocol for a mixed-methods study. *Trials.* 2014 Apr 12;15(1). [\[Enlace\]](#)

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



11. Bott-Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, Loprinzi CL, Ashrani AA, Ransone TR, *et al.* Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Venous Thromboembolism and Active Malignancy: a Single-Center Registry. *Am J Med.* 2016 Jun 1;129(6):615-9. [\[Pubmed\]](#)
12. Xavier FD, Hoff PMG, Braghiroli MI, Paterlini ACCR, Souza KT, Faria LDBB, *et al.* Rivaroxaban: an Affordable and Effective Alternative in Cancer-Related Thrombosis? *J Glob Oncol.* 2017 Feb;3(1):15-22. [\[Pubmed\]](#)
13. Pignataro BS, Nishinari K, Cavalcante RN, Centofanti G, Yazbek G, Krutman M, *et al.* Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism in 400 Patients with Active Cancer: a Single-Center Experience. *Clin Appl Thromb.* 2017 Oct 1;23(7):883-7. [\[Pubmed\]](#)
14. Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Crowther MA, de Miguel J, Salgado E, Zdraveska M, *et al.* Vitamin K Antagonists After 6 Months of Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2018 Apr 1;131(4):430-7. [\[Pubmed\]](#)
15. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, Yannicelli D, Fortier J, Nelson WW, *et al.* Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol.* 2018 May 1;93(5):664-71. [\[Pubmed\]](#)
16. Khorana AA, McCrae K, Milentijevic D, McCormick N, Laliberté F, Crivera C, *et al.* The risk of recurrent VTE and major bleeding in a commercially-insured population of cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019 Feb;94(2):E58-E61. [\[Pubmed\]](#)
17. Mahé I, Plaisance L, Chapelle C, Laporte S, Planquette B, Bertoletti L, *et al.* Long-Term Treatment of Cancer-Associated Thrombosis (CAT) Beyond 6 Months in the Medical Practice: USCAT, a 432-Patient Retrospective Non-Interventional Study. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 12;12(8):2256. [\[Pubmed\]](#)
18. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, *et al.* Long-term Low-Molecular-Weight Heparin *versus* Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *Am J Med.* 2006 Dec;119(12):1062-72. [\[Pubmed\]](#)
19. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, *et al.* Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun 1;13(6):1028-35. [\[Pubmed\]](#)
20. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marín-Barrera L, *et al.* Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: *TiCAT* study. *Thromb Res.* 2017 Sep 1;157:90-6. [\[Pubmed\]](#)
21. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-24. [\[Pubmed\]](#)
22. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, García D, Segers A, *et al.* Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the *Hokusai-VTE* Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov 1;17(11):1866-74. [\[Pubmed\]](#)

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



23. 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. [\[Pubmed\]](#)
24. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, *et al.* Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo *versus* rivaroxaban randomization of the *SELECT-D* Trial (*SELECT-D: 12m*). *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 1;18(4):905-15. [\[Pubmed\]](#)
25. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2015 Sep 1;170(5):640-8. [\[Pubmed\]](#)
26. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016 Feb 1;149(2):315-52. [\[Pubmed\]](#)
27. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, *et al.* NCCN Guidelines® insights cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018 Nov 1;16(11):1289-303. [\[Pubmed\]](#)
28. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, *et al.* Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018 Sep 1;16(9):1891-4. [\[Pubmed\]](#)
29. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):543-603. [\[Pubmed\]](#)
30. 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. [\[Pubmed\]](#)
31. Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Dec;132:169-79. [\[Pubmed\]](#)
32. Prisco D, Agno W, Becattini C, D'Angelo A, Davì G, De Cristofaro R, *et al.* Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine. *Intern Emerg Med.* 2017 Apr 1;12(3):387-406. [\[Pubmed\]](#)
33. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Agno W, Imberti D, *et al.* Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The cancer-DACUS study. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 10;32(32):3607-12. [\[Pubmed\]](#)

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



34. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz MI, Blasco-Esquivias I, Sánchez-López V, *et al.* D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2018 Oct 16;119(8):915-21. [\[Pubmed\]](#)
35. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, *et al.* Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-24. [\[Pubmed\]](#)
36. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013 Oct 3;122(14):2310-7. [\[Pubmed\]](#)
37. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: Novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res*. 2014 May;133 Suppl 2:S39-43. [\[Pubmed\]](#)

LINKS DE INTERÉS

- [National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\)](#)
- [Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica \(RIETE\)](#)
- [Sociedad Española de Oncología Médica \(SEOM\)](#)
- [Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023 May;34\(5\):452-67.](#)
- [Lobo JL, Jiménez D; en nombre de los autores del Consenso. Spanish consensus for the management of pulmonary thromboembolism. Arch Bronconeumol. 2021 Sep;57\(9\):612.](#)
- [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.](#)

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



CASO CLÍNICO 1

Se trata de una mujer de 62 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.

HISTORIA ONCOLÓGICA

La paciente se diagnostica hace 6 meses antes de carcinoma seroso de endometrio y es intervenida mediante cirugía robótica (DaVinci®), realizándose histerectomía total, doble anexectomía, omentectomía infracólica, linfadenectomía pélvica y aortocava (estadio tumoral: pT3An2/FIGO: IIIC2). En la tomografía axial computarizada (TAC) se evidenció, como hallazgo incidental, una trombosis de la vena ilíaca interna derecha, a pesar de que la paciente estaba realizando tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas. Ante estos hallazgos, la paciente inició tratamiento con bemiparina 7.500 UI, 1 al día (peso: 62 kg; aclaramiento de creatinina: 87 mL/min).

La paciente inició quimioterapia (QT) en régimen ambulatorio, con paclitaxel y carboplatino, que fue modificado a gemcitabina por datos de progresión tumoral en una nueva TAC de control (**Figura 1**, primera TAC): implantes tumorales en pulmón, hígado, retroperitoneo, bloques adenopáticos (que han aumentado de tamaño) y masa compactada de 47 mm en la zona ilíaca derecha en relación con implante tumoral en la pared abdominal.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN

Tras 6 meses de tratamiento con HBPM la paciente plantea la posibilidad de cambiar a otro régimen de tratamiento, por presentar molestias. Ante la insistencia de la paciente, se retiró la HBPM y se inició tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK), por no poder costearse los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Acude a la consulta 2 meses después de iniciar el tratamiento con AVK, por aumento del dolor junto con empastamiento en el miembro inferior derecho (MID) y aumento de la disnea hasta hacerse de reposo. En dicho momento, la paciente continuaba con el mismo régimen de quimioterapia.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



En la exploración estaba consciente y orientada, tensión arterial (TA) de 120/75 mmHg, afebril, índice de masa corporal (IMC) de 20. Taquipnea al habla, saturación de oxígeno del 99% sin aporte suplementario.

- Auscultación cardiorrespiratoria: murmullo vesicular conservado, corazón a 80 latidos por minuto.
- Abdomen blando, no doloroso a la palpación, con tumoración en la fosa ilíaca derecha de 4-5 cm de diámetro.
- El MID se encuentra empastado, con aumento de la temperatura y del diámetro respecto al contralateral.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

Se realizó una ecografía compresiva del miembro inferior derecho (MID) que objetivó progresión de la trombosis con afectación de la vena femoral común, superficial, profunda y poplítea, segmentos previamente no afectados. En la analítica destacaba: aclaramiento de creatinina de 84 mL/min, troponina ultrasensible de 80,6 ng/mL (límite superior de la normalidad: 14), leucopenia y neutropenia, hemoglobina de 79 g/L, plaquetas de $106.000 \times 10^9/L$, INR de 1,3 y dímero D de 13.708. Con la confirmación de la progresión de la trombosis a pesar de la anticoagulación y la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP), se cursó ingreso hospitalario.

Se realizó una angio-TAC de urgencia que confirmó la sospecha clínica de TEP (**Figura 1** y **Figura 2**, segundo TAC). Se pautó HBPM ajustada a su peso y se pautó analgesia. La paciente evolucionó de forma satisfactoria, por lo que fue dada de alta a los 5 días del ingreso.

Ingresó por empeoramiento del estado general 3 meses después, con aumento de la disnea y dolor no controlado. Se realizó una nueva angio-TAC (**Figura 1** y **Figura 2**, tercera TAC) donde se apreció un incremento de los defectos de repleción, aumento de tamaño y número de las metástasis pulmonares y ascitis metastásica. La evolución durante el ingreso fue desfavorable, falleciendo por progresión de su enfermedad neoplásica.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



DISCUSIÓN

La relación entre enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer es muy estrecha (el 20% de la ETV ocurre en relación con un cáncer activo). La recidiva de ETV nos debe hacer descartar una correcta realización del tratamiento anticoagulante (buena adherencia y adecuada dosificación) o una progresión de la enfermedad tumoral. Uno de los aspectos más importantes en el manejo del paciente oncológico con ETV radica en el tiempo que debemos dedicar en la visita clínica para dejar claros los aspectos más relevantes del tratamiento al que vamos a someter al paciente. Entre estos aspectos, se encuentra el de explicar por qué pautamos HBPM, qué beneficio en términos de seguridad y eficacia le concede, y, tras comentarlo, entender aquellas situaciones que llevan al paciente a plantearse otras alternativas terapéuticas. En ocasiones, puede ocurrir que el paciente o la familia no hayan entendido lo que le puede aportar cada uno de los tratamientos y, en ese sentido, el clínico debe asumir su grado de responsabilidad.

La frecuencia de recidiva de ETV en pacientes oncológicos que están en tratamiento con HBPM es del 7-10,5% y depende de diferentes factores de riesgo. A pesar de que no es infrecuente en la práctica clínica, aún no disponemos de la suficiente evidencia sobre su manejo.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses

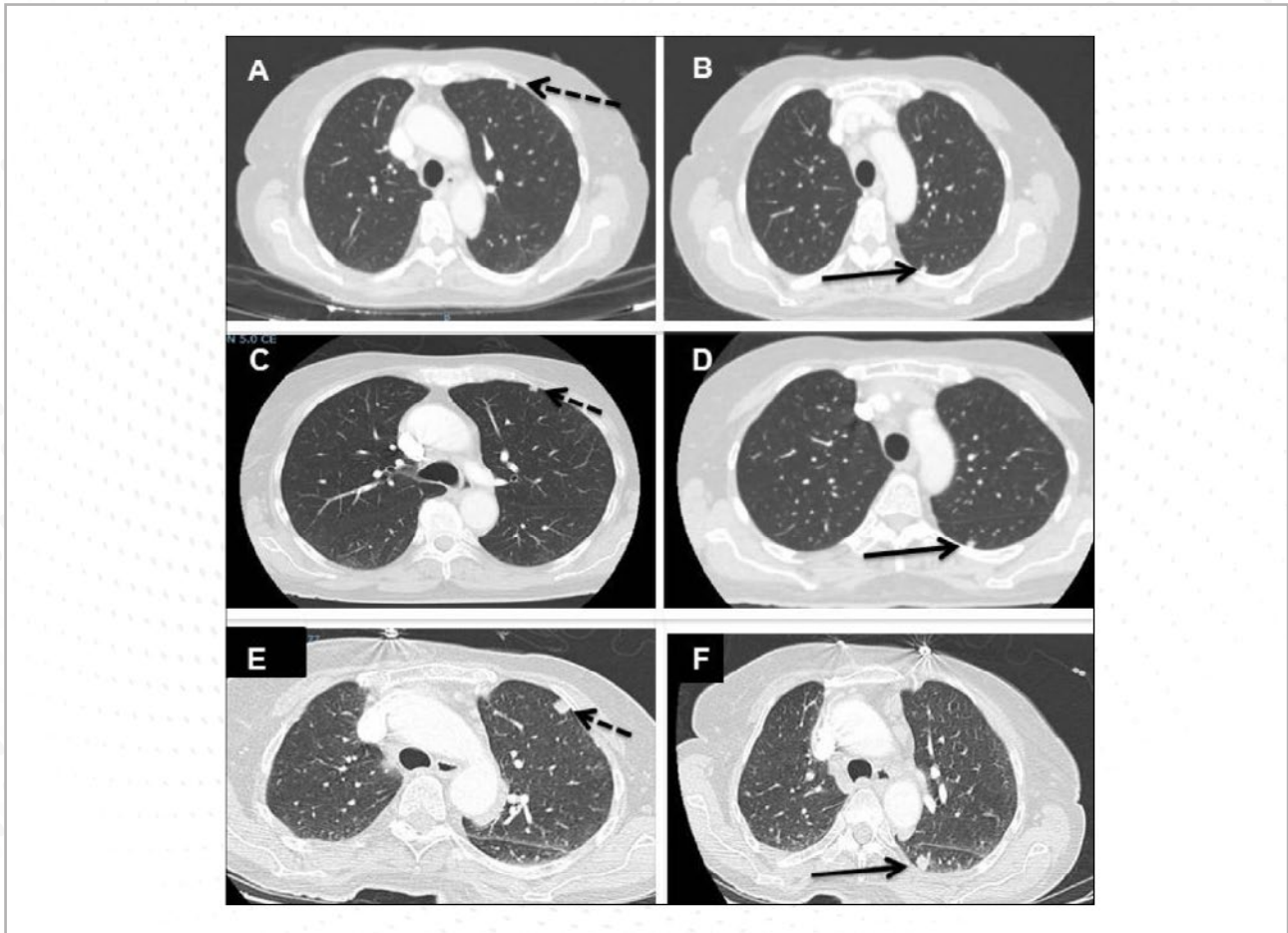
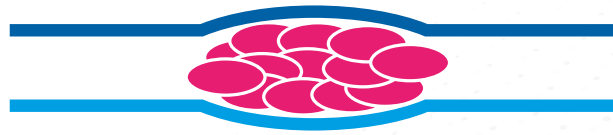


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con contraste. Cortes axiales, ventana de parénquima. A y B: primera TAC; C y D: segunda TAC; E y F: tercera TAC. Nódulo pulmonar en el segmento superior de lóbulo inferior izquierdo (flecha con línea continua) y apreciamos en las diferentes secuencias (B, D y F) cómo aumenta de tamaño. De igual forma, vemos un nódulo en el lóbulo superior izquierdo (A, C y E) y evidenciamos cómo aumenta de tamaño (flecha con línea discontinua).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses

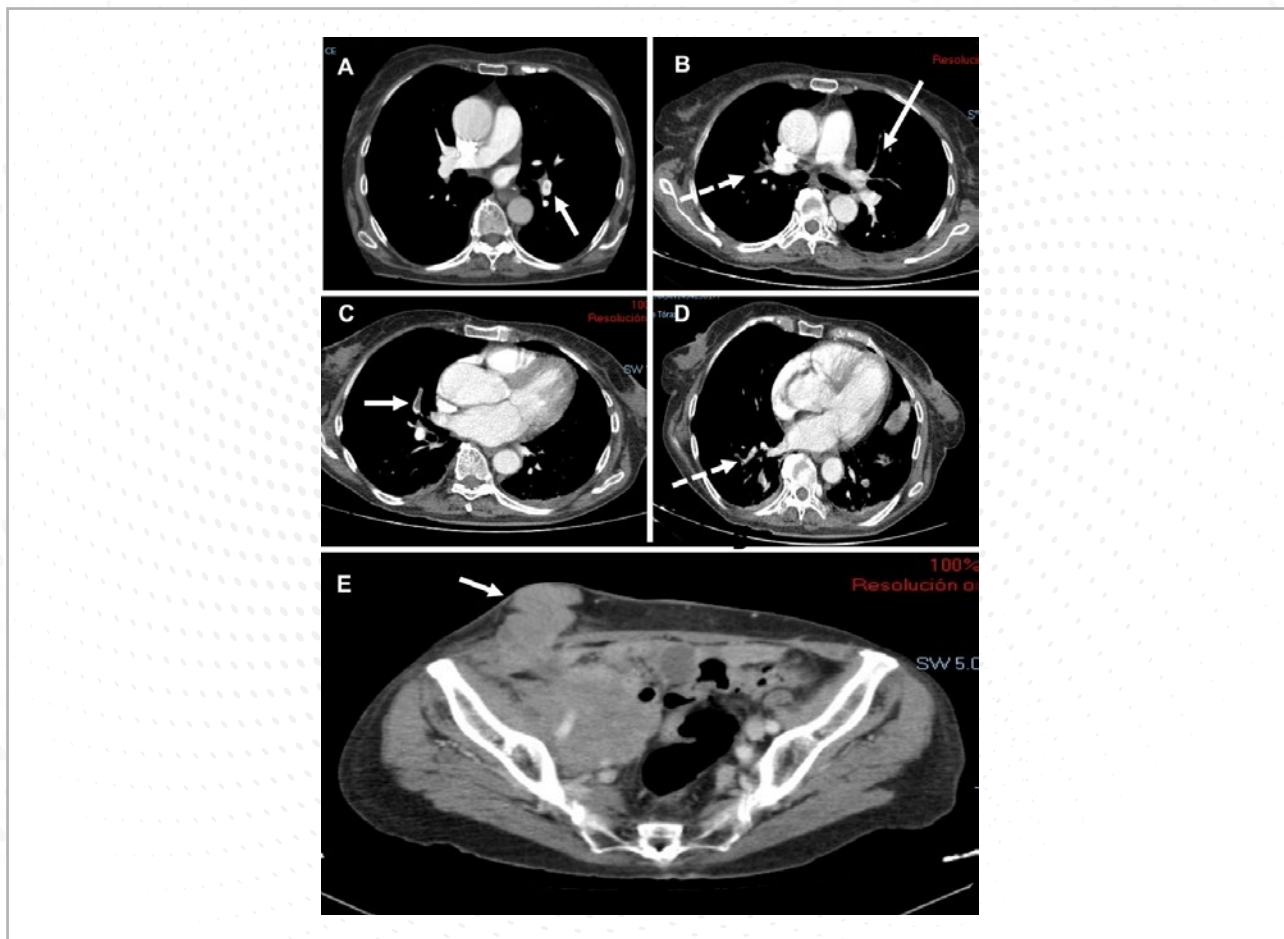


Figura 2. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con contraste. Cortes axiales, ventana de mediastino. En la segunda TAC (A y C) se evidencian varios defectos de relleno por el contraste intravenoso de predominio central en ramas subsegmentarias para el segmento basal del lóbulo inferior derecho (C: flecha con línea continua) y en la bifurcación de ramas segmentarias para los segmentos superior y basal anterior del lóbulo inferior izquierdo (A: flecha con línea continua). En la tercera TAC se aprecian nuevos defectos de repleción, afectando a nivel segmentario en el lóbulo superior izquierdo (B: flecha con línea continua), segmentarias y subsegmentarias de pirámide basal izquierda (D: flecha con línea discontinua) y en el pulmón derecho en segmentarias del lóbulo superior (B: flecha con línea discontinua), lóbulo medio y pirámide basal derecha (D: flecha con línea discontinua). E: cortes de abdomen donde se aprecia masa compactada en zona iliaca derecha que incluye estructuras intestinales musculares y parametriales derechas con infiltración masiva de la pared abdominal y tejido subcutáneo (flecha).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



BIBLIOGRAFÍA

1. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013 Jan;11(1):56-70. [\[Pubmed\]](#)
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. Erratum in: Eur Heart J. 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in: Eur Heart J. 2015 Oct 14;36(39):2642. [\[Pubmed\]](#)
3. Mullard A, Innes H. Venous thromboembolism in malignancy. Clin Med (Lond). 2014 Oct;14(5):532-4. [\[Pubmed\]](#)
4. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2014 Dec;16(12):1079-90. [\[Pubmed\]](#)
5. Streiff MB. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2013 Jun;11(6):349-57. [\[Pubmed\]](#)

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



CASO CLÍNICO 2

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 51 años que presenta un cuadro de pérdida de peso, sudoración nocturna y fatiga profunda de 6 meses de evolución. Asimismo, refería cuadro de dolor epigástrico posprandial y deposiciones diarreicas recurrentes.

En el **examen físico** destacaba un índice de masa corporal (IMC) de 23 kg/m², sin otros hallazgos relevantes por aparatos.

El estudio de laboratorio reveló una anemia normocítica, normocrómica, con una hemoglobina (Hb) de 11,2 g/dL (rango de referencia: 14,0-17,5 g/dL), así como leucocitosis y trombocitosis moderada de $17 \times 10^9/L$ ($3,8-11,0 \times 10^9/L$) y $418 \times 10^9/L$ ($150-400 \times 10^9/L$), respectivamente. El resto de las pruebas de laboratorio fueron normales, incluyendo los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y las pruebas de función renal y hepática.

La ecografía de abdomen identificaba una linfadenopatía mesentérica significativa, motivo por el cual se realizó una laparoscopia diagnóstica con extirpación ganglionar y biopsias mesentéricas.

En la endoscopia oral se encontraron 2 úlceras cubiertas por fibrina y un tumor ulceroso semicircular de 5 cm en el duodeno. En el examen histológico, se diagnosticó un linfoma de grado alto positivo para CD20, tanto en el nódulo linfático como en las muestras de biopsia mesentérica y endoscópica. Tras la valoración por el Servicio de Hematología, se recomendó tratamiento con 6 ciclos del régimen R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) cada 14 días, seguido de 2 ciclos adicionales de rituximab. Los primeros 2 ciclos de R-CHOP-14 fueron bien tolerados y el paciente mejoró de forma significativa. Sin embargo, cuando el paciente acudió al hospital de día para realizarse el tercer ciclo de quimioterapia, manifestó cuadro de dolor torácico y disnea de 2 días de evolución, por lo que se derivó al Servicio de Urgencias para la realización de una angiotomografía axial computarizada (angio-TAC) de tórax urgente. La TAC reveló un embolismo pulmonar (EP) bilateral con afectación bibasal (**Figura 1**).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses

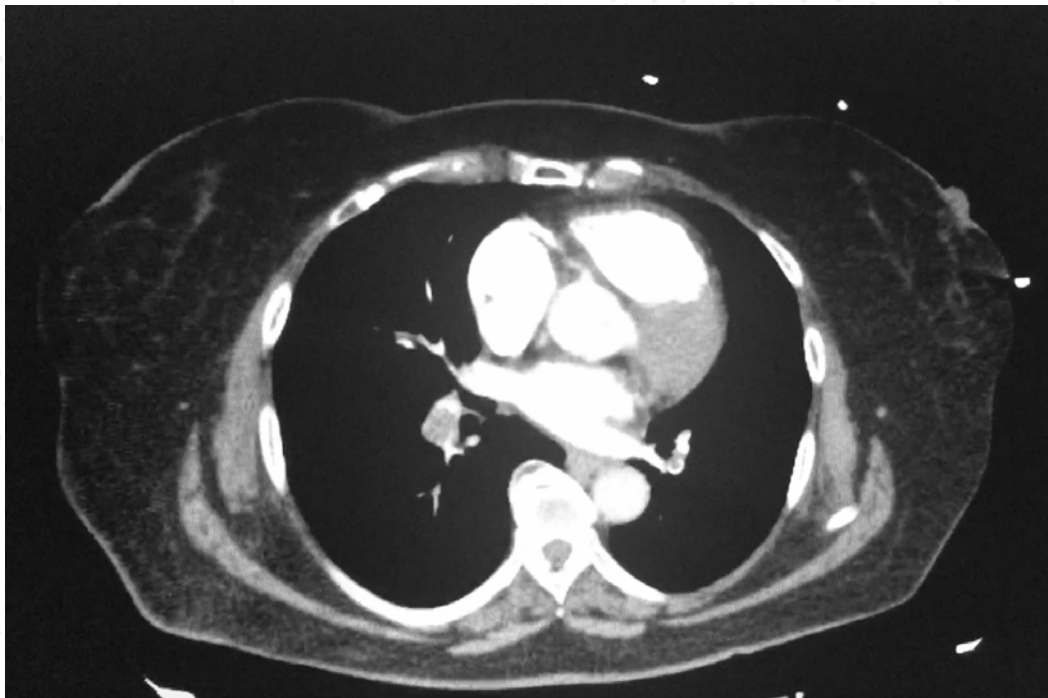
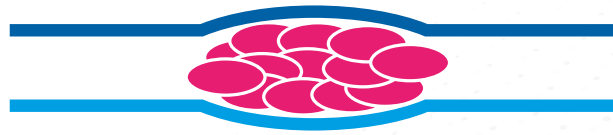


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con contraste. Cortes axiales, ventana de mediastino. Se evidencian defectos de relleno por el contraste intravenoso en ramas segmentarias basal derecha y subsegmentaria del lóbulo inferior izquierdo.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



EL CASO CLÍNICO ARROJA UNA SERIE DE DUDAS DE INTERÉS PRÁCTICO:

- **¿Cuándo debemos iniciar la anticoagulación en nuestra paciente?**
¿Habría sido el mismo tratamiento en caso de ser incidental?

Ante la sospecha de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), hay que anticoagular al paciente a la espera de las pruebas complementarias. En nuestro caso, la paciente se catalogó como una paciente con alta probabilidad de tener TEP según la escala de Wells, por lo que se indicó directamente una angio-TAC de tórax. Aunque nuestra paciente refería sintomatología cuando acudió al hospital, no es infrecuente que nos encontremos un TEP incidental al realizar una TAC de seguimiento en el paciente oncológico. Uno de los aspectos que deben tenerse en cuenta en el TEP incidental es que entre el 50 y el 75% de los pacientes refieren sintomatología si se les pregunta, por lo que incidental no debe confundirse con asintomático. Uno de los dilemas que ha generado debate es si el paciente con TEP incidental debe realizar el mismo tratamiento que el TEP sintomático. A ese respecto, hay varios trabajos publicados (la mayoría retrospectivos) que observan que el pronóstico y la ETV recurrente de los pacientes con EP sintomática vs. incidental es similar, por lo que las guías de práctica clínica indican realizar el mismo tratamiento en ambos casos.

Nuestra paciente recibió la primera dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustada por peso ante la sospecha de EP (peso: 60 kg; aclaramiento de creatinina normal; pauta de HBPM: bemiparina 7.500 UI/24 horas) y, una vez confirmada la TEP, mantuvo dicho tratamiento durante 6 meses, cuando nos planteamos la siguiente cuestión.

- **¿Durante cuánto tiempo debe estar nuestra paciente anticoagulada?**

Mientras que los pacientes en los ensayos *CLOT*, *ONCENOX* y *CATCH* fueron anticoagulados durante un total de 6 meses, el tratamiento anticoagulante en los estudios *CANTHANOX* y *LITE* se limitó a 3 meses. De los estudios *Hokusai-cancer* y *D-Select* no tenemos datos publicados a más de 6 meses. Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha evaluado específicamente la duración óptima de la anticoagulación en el contexto de la ETV asociada al cáncer.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



La seguridad de la anticoagulación prolongada más allá de los 6 meses se evaluó en los estudios *DALTECAN* (con dalteparina) y *TiCAT* (con tinzaparina). En ambos estudios, prospectivos, multicéntricos, de un solo brazo, se comparó la incidencia de hemorragias mayores comparando el primer y el segundo semestre (meses 1-6 vs. 7-12), evidenciando una disminución de las hemorragias y de la ETV recurrente en el segundo periodo de estudio (meses 7-12), con lo que concluyen que la dalteparina y la tinzaparina son seguras más allá de los 6 meses de tratamiento anticoagulante.

- **¿Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son una opción de tratamiento en esta paciente?**

Antes de la realización de los ensayos clínicos con los ACOD, el tratamiento de elección indicado por las guías de práctica clínica eran las HBPM. El problema con este tratamiento es que se ha evidenciado que la adherencia a la HBPM durante el tratamiento es deficiente en la práctica clínica habitual, en muchos casos más según la opinión del clínico que evaluaba el paciente. Esta situación ha sido mucho más evidente en países como los EE. UU., donde los pacientes no podían costearse las HBPM, en contra de lo que ocurre en países como España, donde están financiadas por la seguridad social. Ese es uno de los motivos por los que los registros de los EE. UU. han mostrado sus datos de ACOD en paciente oncológico incluso antes de publicarse los primeros ensayos clínicos en esta población. Los resultados de los estudios *Hokusai-cancer* y *D-Select* compararon edoxabán y rivaroxabán frente a dalteparina, demostrando menos ETV recurrente con más hemorragias mayores. Analizando los pacientes que sangraban, vieron que los pacientes con tumores gastrointestinales eran aquellos que presentaban más riesgo.

Nuestra paciente realizó 6 meses de tratamiento y, tras ser valorada en la consulta, se consensuó continuar el tratamiento con bemiparina a dosis plenas.

- **¿Cómo debemos manejar la anticoagulación si la paciente presenta trombocitopenia?**

La trombocitopenia inducida por fármacos mielotóxicos es un hallazgo frecuente en pacientes con neoplasias malignas sólidas o hematológicas. Dado que la trombocitopenia leve a moderada (es decir, el recuento

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



de plaquetas periféricas $< 50 \times 10^9/L$) no se asocia con un alto riesgo de hemorragia espontánea, la anticoagulación con dosis terapéuticas de HBPM se considera adecuada en la mayoría de los pacientes. Por el contrario, si el paciente presenta trombocitopenia severa (plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) se podría considerar realizar transfusiones de plaquetas (repetidas) para mantener el recuento de plaquetas en $\geq 50 \times 10^9/L$, sobre todo durante el primer mes, ya que es el periodo de alto riesgo de ETV recurrente. Si la trombocitopenia severa ocurre más allá del primer mes de la ETV, podríamos utilizar HBPM a dosis profilácticas en caso de tener plaquetas entre 25 y $50 \times 10^9/L$. Si el paciente llegase a tener $< 25 \times 10^9/L$, deberíamos plantearnos suspender el tratamiento anticoagulante, considerando la colocación de un filtro de vena cava.

Debido a que nuestra paciente nunca experimentó una trombocitopenia grave durante el seguimiento, no tuvimos que realizar ajuste de HBPM.

CONCLUSIONES

Ante la sospecha de ETV, hay que anticoagular a la espera de la realización de las pruebas complementarias. Los pacientes con ETV asociada a cáncer deben realizar tratamiento anticoagulante, al menos, durante 3-6 meses. En caso de cáncer activo, se debe considerar la continuación prolongada o incluso indefinida de la anticoagulación. El tratamiento de elección para los pacientes con ETV asociada a cáncer son las HBPM o los ACOD, aunque han demostrado una reducción de la ETV recurrente a costa de un incremento de las hemorragias, por lo que deberemos plantear diferentes escenarios a la hora de decidir el mejor tratamiento para un determinado paciente.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



BIBLIOGRAFÍA

1. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:12-7. [\[Pubmed\]](#)
2. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, *et al.* International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10): e452-e466. [\[Pubmed\]](#)
3. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, *et al.* Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the *DALTECAN* Study. *J Thromb Haemost.* 2015.13(6):1028-35. [\[Pubmed\]](#)
4. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, *et al.* Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: *TiCAT* study. *Thromb Res.* 2017;157:90-6. [\[Pubmed\]](#)
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149(2):315-52. [\[Pubmed\]](#)
6. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):81-91. [\[Pubmed\]](#)
7. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(7):677-86. [\[Pubmed\]](#)
8. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):117-21. [\[Pubmed\]](#)
9. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, *et al.*; *Hokusai VTE Cancer* Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-24. [\[Pubmed\]](#)
10. Van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M, *et al.* Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer- associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):105-13. [\[Pubmed\]](#)
11. 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. [\[Pubmed\]](#)

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



CASO CLÍNICO 3

Se trata de una mujer de 56 años sin antecedentes de interés, diagnosticada recientemente de cáncer de mama ductal infiltrante localmente avanzado con metástasis hepáticas y linfangitis pulmonar e insuficiencia respiratoria secundaria. La paciente comenzó el primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel y 3 meses después se le añadió trastuzumab en el segundo ciclo de quimioterapia. Una semana después de comenzar dicho ciclo, consulta con molestias, ligero empastamiento del miembro inferior izquierdo, por lo que se le realizó una ecografía compresiva de miembros inferiores, encontrando un déficit de compresibilidad en la vena poplítea izquierda (**Figura 1**). Con el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) de la vena poplítea izquierda, se realizó analítica urgente que evidenció un aclaramiento de creatinina de 79 mL/min, con cifras de plaquetas y hemoglobina dentro de rango de la normalidad. Se inició tratamiento con bemiparina 7.500 UI/24 horas (peso: 62 kg).

Durante los siguientes meses continuó con tratamiento quimioterápico y con bemiparina sin presentar ningún tipo de complicación relacionada con el tratamiento. Un año después, la paciente comenzó con síntomas neurológicos, por lo que se decidió su ingreso hospitalario para estudio. Tanto la exploración física como la analítica estaban dentro de la normalidad, aunque la exploración neurológica manifestó inestabilidad de la marcha, cansancio severo y torpeza con las extremidades inferiores sin foco neurológico claro, cefalea, dolor, fiebre o cualquier otro síntoma. Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal que mostró múltiples lesiones ocupantes de la estación en todo el cerebro compatibles con metástasis cerebrales del cáncer de mama primario con edema perilesional (**Figura 2**). Ante esos hallazgos, la paciente comenzó tratamiento con dexametasona (8 mg cada 8 horas) y se programaron 10 sesiones de radioterapia holocraneal. El dilema que se planteó con la paciente radicaba en el manejo del tratamiento anticoagulante.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses

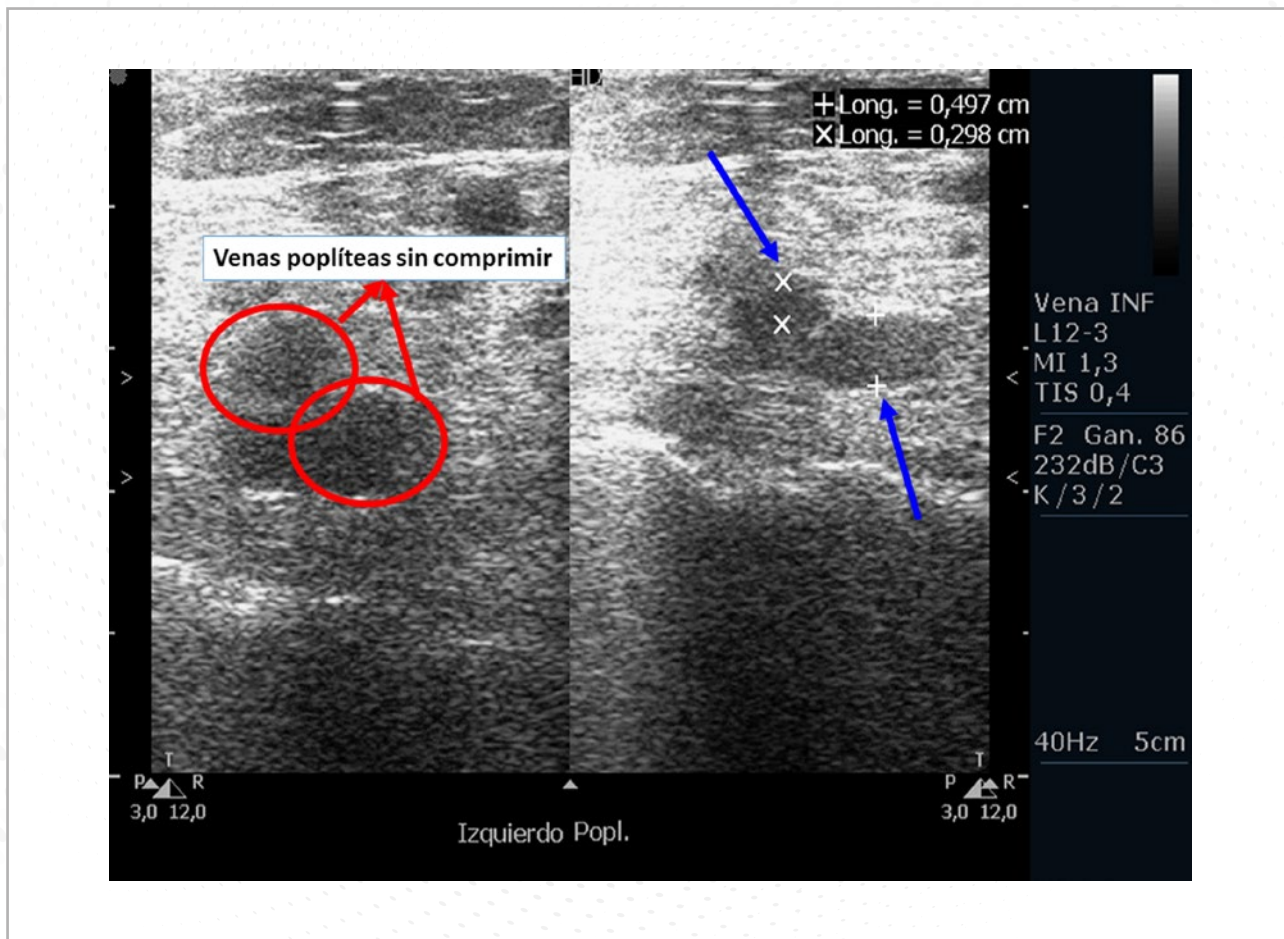


Figura 1. Ecografía compresiva de miembros inferiores que muestra la imagen de la izquierda sin comprimir (círculos rojos) y la imagen de la derecha comprimiendo y evidenciando un déficit de compresibilidad de las venas poplíteas del miembro inferior izquierdo (flechas azules).

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses

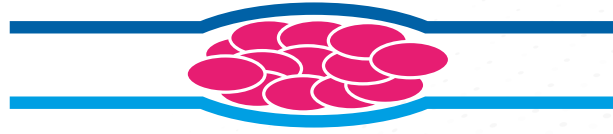


Figura 2. Tomografía computarizada de cráneo, donde se evidencian múltiples lesiones ocupantes de espacio (LOES) en todo el cerebro, con edema perilesional importante.

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



DISCUSIÓN

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han emergido como una alternativa a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer, postulándose en algunas guías como tratamiento de elección en determinadas situaciones clínicas. Aun así, hay varios escenarios que no se han explorado con estos fármacos, como son la trombosis asociada al catéter venoso central (o acceso venoso central), la ETV recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante adecuado, la dosificación en pacientes con bajo peso y sobrepeso, y el manejo de pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales, uroteliales o en pacientes con alteraciones de la absorción intestinal. Otro de los escenarios donde no tenemos evidencia es en los tumores cerebrales (primarios o metástasis), ya que estos pacientes estaban excluidos de los ensayos clínicos por el riesgo de hemorragia intracraneal.

A pesar de la anticoagulación óptima, el fracaso del tratamiento por enfermedad tromboembólica venosa (ETV) recurrente o por hemorragia grave sigue siendo alto, con un riesgo anual del 21 y el 12%, respectivamente, en aquellos tratados con warfarina, y aproximadamente del 8 y el 5%, respectivamente, en pacientes tratados con HBPM. En comparación con los pacientes sin cáncer, estos riesgos aumentan entre 3 y 7 veces para ETV recurrente y 2 veces para las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con cáncer y ETV. Tanto la ETV recurrente como la hemorragia no solo complican aún más el tratamiento de la ETV, sino que también son potencialmente fatales. Durante los primeros 12 meses después de un diagnóstico de la ETV, la ETV mortal y la hemorragia mortal son, respectivamente, la segunda y la cuarta causas principales de muerte en pacientes con cáncer. En la población general, las tasas de mortalidad durante los 3 primeros meses son del 3,3 al 11,3% para ETV recurrente y del 9,3 al 11,3% para la hemorragia mayor, mientras que en el paciente con cáncer dichas tasas son del 16,4 al 47,9% y del 24,2 al 33,1%, respectivamente. Esta información es importante a la hora de tomar una decisión sobre la duración y el tipo de tratamiento anticoagulante.

En 2020, se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en pacientes con cáncer y ETV para determinar la incidencia de ETV recurrente y hemorragia mayor, con sus respectivas tasas de letalidad, incluyendo 29 estudios y más de 8.000 pacientes. La tasa de ETV recurrente y de ETV fatal fueron de 23,7 (intervalo de confianza -IC- del 95%: 20,1-27,8) y de 1,9 (IC 95%: 0,8-4,0) por 100 pacientes-año, respectivamente, con una tasa de letalidad (*case fatality rate*) del 14,8%

Lección 9.

Tratamiento del tromboembolismo venoso asociado a cáncer más allá de los primeros 6 meses



(IC 95%: 6,6-30,1%). Las tasas de hemorragia mayor y hemorragia mayor mortal fueron del 13,1 (IC 95%: 10,3-16,7) y del 0,8 (IC 95%: 0,3-2,1) por 100 pacientes-año, respectivamente, con una tasa de letalidad del 8,9% (IC 95%: 3,5-21,1%). De esta forma, los autores concluyeron que, en pacientes con cáncer que reciben tratamiento anticoagulante, la tasa de letalidad de ETV recurrente es mayor que la tasa de letalidad de hemorragia mayor, lo que puede ayudar en la toma de decisión en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A Meta-Analysis of Case Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients with Cancer. *Thromb Haemost.* 2020 Apr;120(4):702-13. [\[Pubmed\]](#)
2. Ramacciotti E, Agati LB, Caffaro RA, Volpiani GG, Lopes RD, Comerota AJ, Fareed J. Direct Oral Anticoagulants and Cancer-Associated Thrombosis Management. Where Do We Stand in 2019? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec; 25:1076029619856433. [\[Pubmed\]](#)