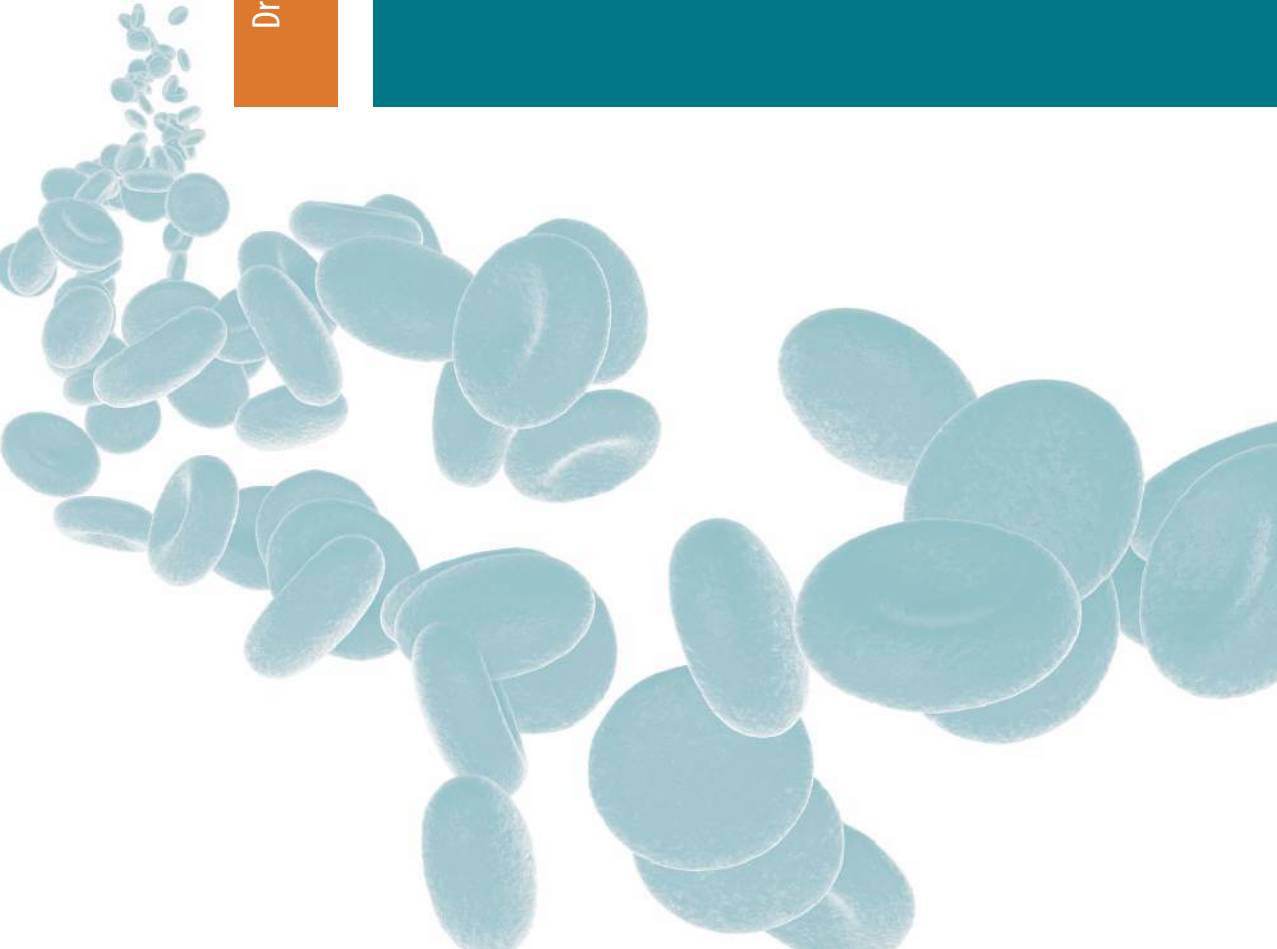


# SEOM

Sociedad Española  
de Oncología Médica

Dra. Elizabeth Dolores Inga Saavedra  
y Dra. Raquel Macías Montero

## EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ANCIANO ONCOLÓGICO





# EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ANCIANO ONCOLÓGICO

Dra. Elizabeth Dolores Inga Saavedra y Dra. Raquel Macías Montero

## SUMARIO

Resumen	02
Introducción	03
Aspectos fisiopatológicos del envejecimiento	05
Aspectos clínicos del envejecimiento	06
Epidemiología y prevención	08
Abordaje terapéutico de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente anciano oncológico	09
Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente anciano oncológico	12
Conclusiones	18
Bibliografía	19
<b>Caso clínico 1.</b> Enfermedad tromboembólica venosa en una paciente anciana con cáncer de mama triple negativo	22
<b>Caso clínico 2.</b> Tromboembolismo pulmonar en un paciente octogenario con cáncer de páncreas metastásico	24
Cuestionario de evaluación	26

## RESUMEN

El **envejecimiento** es un **importante factor de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)** porque existe una mayor tendencia a la fibrinoforrnación y una disminución de la fibrinólisis. Esta tendencia sumada a las limitaciones de movilidad de los ancianos con tendencia a la estasis sanguínea, favorecen el desarrollo de eventos trombóticos.

Debido a ello, los ancianos con cáncer tienen un elevado riesgo de presentar algún evento trombótico durante el curso de la enfermedad oncológica. Por ello, la ETV es una de las principales causas de muerte en los pacientes con cáncer.

**La ETV y el cáncer** son dos eventos que van de la mano, ya que el riesgo de desarrollar alguna ETV (trombosis venosa profunda [TVP] o tromboembolismo pulmonar [TEP]) es hasta nueve veces mayor en comparación con la población general.

El abordaje integral de los ancianos con cáncer representa un reto para los oncólogos porque la enfermedad oncológica acelera el deterioro progresivo del paciente, lo que aumenta su dependencia.


La **patogenia de la ETV en ancianos con cáncer es multifactorial**, ya que intervienen factores biológicos y clínicos. Además, el paciente geriátrico oncológico tiene varias comorbilidades asociadas, toma múltiples medicamentos y suele ser social y funcionalmente vulnerable. La fragilidad de los ancianos aumenta con la edad.

Por un lado, si a los factores clínicos anteriormente mencionados, añadimos el hecho de que los pacientes ancianos con cáncer deben someterse a cirugía invasiva, a tratamientos oncológicos concomitantes o a la colocación de un catéter venoso central para la administración de los fármacos, observaremos que el riesgo de ETV aumenta aún más que en la población anciana sin cáncer.

Por otro lado, el tratamiento anticoagulante es complejo ya que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de presentar un primer evento tromboembólico venoso dentro de los 3-6 primeros meses desde el diagnóstico, así como de recurrencia y riesgo de hemorragia en comparación con los pacientes sin cáncer. Por lo tanto, **la evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante es de vital importancia en los pacientes ancianos oncológicos.**

Se necesitan estudios epidemiológicos para aclarar e identificar los factores de riesgo específicos de la ETV y sus complicaciones en los ancianos, así como para determinar la eficacia de la trombopprofilaxis en pacientes ancianos hospitalizados.

**Palabras clave:** enfermedad tromboembólica venosa, envejecimiento, fibrinoforrnación, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, valoración geriátrica integral.



# EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ANCIANO ONCOLÓGICO

**Dra. Elizabeth Dolores Inga Saavedra**

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

**Dra. Raquel Macías Montero**

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario de Badajoz

**“Todos los oncólogos son oncólogos geriatras, sean conscientes de ello o no.”**

*Stuart M. Lichtman. ASCO Connection (January, 2015).*

## INTRODUCCIÓN

El extraordinario crecimiento poblacional a nivel mundial que tuvo lugar en el siglo pasado, especialmente en las sociedades desarrolladas, ha resultado en una elevada longevidad de la población. Las previsiones auguran que en España en el año 2050 los adultos mayores de 60 años alcanzarán el 33,5% de la población<sup>1</sup>.

El cáncer está intrínseca y directamente relacionado con la edad. La relación entre envejecimiento y cáncer fue descrita por Armitage y

cols. en 1961<sup>2</sup>: a medida que aumenta la edad, se incrementa el riesgo de presentar cáncer; al menos el 60% de los cánceres aparece en mayores de 65 años, siendo la principal causa de muerte en hombres y mujeres entre 60 y 79 años de edad<sup>3-5</sup>.

El **abordaje integral de los ancianos con cáncer** representa un reto para los oncólogos porque la enfermedad oncológica acelera el deterioro progresivo del paciente y aumenta su dependencia.

Para llevar a cabo un manejo integral del paciente oncológico geriátrico, debemos identificar tres entidades íntimamente relacionadas con el envejecimiento: **comorbilidad**, **fragilidad** y **discapacidad** por la repercusión negativa sobre la situación funcional del paciente (Tabla I)<sup>6</sup>.

**La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el cáncer** son dos eventos que van de la mano<sup>7</sup>, siendo el riesgo de desarrollar alguna ETV (trombosis venosa profunda [TVP] o tromboembolismo pulmonar [TEP]) hasta nueve veces mayor en comparación con la población general<sup>8</sup>. La ETV es una de las principales causas de muerte en los pacientes con cáncer<sup>9</sup>.

El **envejecimiento** es un importante factor de riesgo de ETV porque existen una mayor tendencia a la fibrinoformación y una disminución de la fibrinólisis que, junto con las limitaciones de movilidad de los ancianos con tendencia a la estasis sanguínea, favorecen el desarrollo de eventos trombóticos. Por ello, los ancianos con cáncer tienen un alto riesgo de presentar algún evento trombótico durante el curso de la enfermedad oncológica<sup>10,11</sup>.

Realizamos una revisión científica incluyendo la evidencia más relevante en los **aspectos fisiopatológicos, clínicos**, de **epidemiología, prevención y abordaje terapéutico de la ETV en el paciente geriátrico con cáncer**.

**Tabla I.** Comorbilidad, fragilidad y discapacidad del anciano.

Problemas de salud	Definición	Implicaciones en la atención sanitaria
<b>Comorbilidad</b>	Coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en el mismo individuo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mayor complejidad en el tratamiento de distintas enfermedades (interacción entre ellas, contraindicación de tratamientos, polifarmacia).</li> <li>– Aumenta el riesgo de desarrollo de fragilidad y discapacidad.</li> <li>– Atención por múltiples especialistas con peores resultados.</li> </ul>
<b>Discapacidad</b>	Imposibilidad mental o física para llevar a cabo al menos una de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Necesidad de servicios de rehabilitación y de apoyo.</li> <li>– Riesgo de aislamiento social, dependencia y mortalidad.</li> <li>– Necesidad de hospitalización e ingreso en residencias.</li> </ul>
<b>Fragilidad</b>	Síndrome clínico caracterizado por estado de vulnerabilidad secundaria a una pobre capacidad de la homeostasis para responder a un factor estresante, por leve que sea, lo que conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos como caídas, desarrollo de <i>delirium</i> o discapacidad progresiva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vulnerabilidad ante factores estresantes (hospitalización, exploraciones complementarias, procedimientos terapéuticos).</li> <li>– Malnutrición.</li> <li>– Riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización y muerte.</li> </ul>

Modificado de: Fried LP, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004<sup>6</sup>.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO

### Envejecimiento y endotelio vascular

Los pacientes ancianos presentan disfunción endotelial por el proceso de envejecimiento vascular que se asocia a los siguientes cambios<sup>12-14</sup>:

- Disminución de la luz capilar por un mayor engrosamiento de la pared vascular (capa íntima y media) que condiciona mayor rigidez de la misma.
- Aumento del estrés oxidativo de forma generalizada que interfiere en la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) alterando la respuesta vasoconstrictora o vasodilatadora ante diferentes estímulos.
- Reducción de la capacidad regenerativa y senescencia endotelial que se caracteriza por un aumento de la tasa de apoptosis de las células endoteliales.

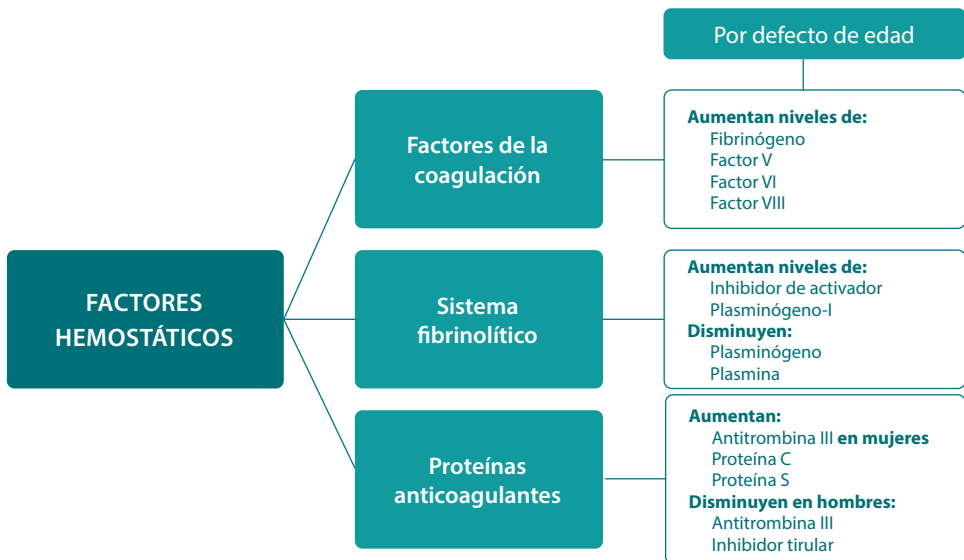
### Envejecimiento y plaquetas

La función de las plaquetas es determinante para el desarrollo de trombosis porque aceleran la producción de trombina. En personas mayores de 60 años, las plaquetas muestran mayor agregación en relación con una mayor respuesta a la adenosín difosfato (ADP) y colágeno (la capacidad de adherirlas está reducida) en comparación con las plaquetas de los pacientes más jóvenes. Diferentes estudios sugieren que la actividad plaquetaria aumenta con la edad<sup>14</sup>.

### Envejecimiento y sistema de coagulación

Existe evidencia científica de que el fibrinógeno y los factores de la coagulación aumentan con la edad generando un estado de hipercoagulabilidad que incrementa el riesgo de desarrollar trombosis (Figura 1)<sup>15</sup>.

Figura 1. Cambios hemostáticos del envejecimiento.



Modificado de: Andreotti F, et al. Eur Heart J. 2015;36(46):3238-49<sup>15</sup>.

Además, los ancianos pueden padecer trastornos adquiridos de la coagulación debido a déficit de síntesis de factores dependientes de vitamina K por hepatopatías o por la falta de aporte dietético o mala absorción intestinal (alteraciones de la mucosa intestinal o déficit de sales biliares)<sup>10</sup>.

El envejecimiento produce lesiones degenerativas vasculares, aumentando la estasis sanguínea por menor movilización, y altera el equilibrio homeostático, por existir una mayor tendencia a la fibrinoforrnación y una disminución de la fibrinólisis. Por tanto, es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis.

En el siglo XIX, Virchow describió los mecanismos fisiopatológicos de la ETV a partir de tres elementos: estasis venosa, daño vascular e hipercoagulabilidad<sup>16</sup>. Los pacientes ancianos presentan con más frecuencia factores asociados que justifican la mayor incidencia de eventos trombóticos en esta población (**Tabla II**)<sup>17</sup>. Estudios descriptivos realizados en población geriátrica demuestran que la ETV se relaciona con el cáncer o la hospitalización reciente en comparación con pacientes más jóvenes.

Por ello, la patogenia de la enfermedad tromboembólica en ancianos con cáncer es multifactorial, interviniendo factores biológicos y clínicos (**Figuras 2 y 3**)<sup>18,19</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS DEL ENVEJECIMIENTO

**El envejecimiento es un proceso universal, irreversible y heterogéneo**, donde la edad cronológica no siempre se corresponde con la edad biológica. Estratificar a la población anciana oncológica entre viejos jóvenes (de 65 a 75 años), viejos viejos (de 76 a 85 años) y los más viejos de los viejos (mayores de 85 años)<sup>20</sup> puede tener cierta utilidad para resaltar que la prevalencia de comorbilidades y la mayor dependencia funcional van aumentando progresivamente con la edad, pero no es útil para distinguir la fragilidad de los pacientes.

El paciente geriátrico oncológico tiene varias comorbilidades y síndromes geriátricos, toma múltiples medicamentos y, además, suele ser social y funcionalmente vulnerable.

Para determinar el verdadero estado biológico de un paciente anciano con cáncer, debemos efectuar una **valoración geriátrica integral (VGI)** en su primera evaluación en consulta utilizando herramientas de medición validadas, confiables y sensibles.

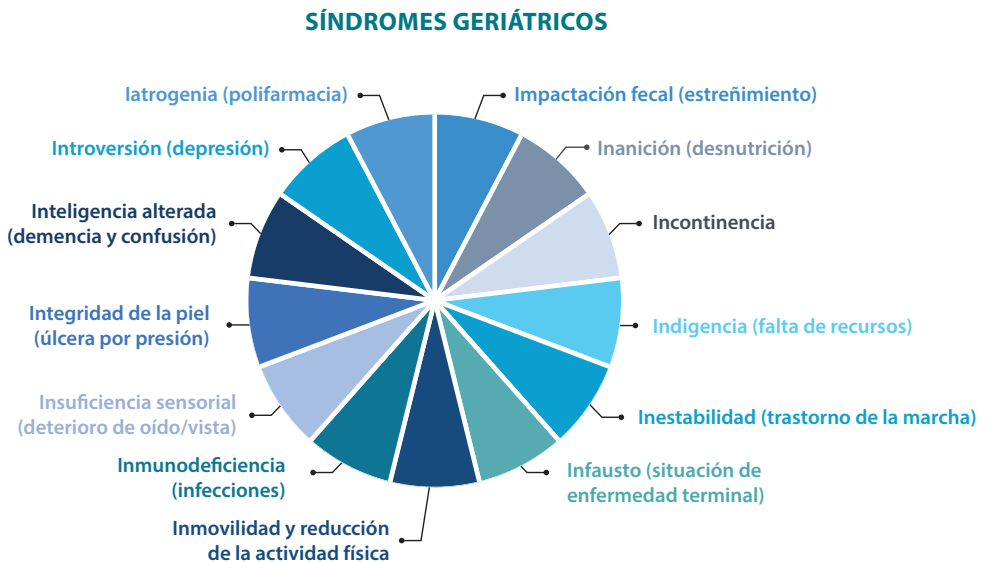
**Tabla II.** Envejecimiento y trombosis.

Tríada de Virchow	Condiciones clínicas en ancianos
<b>Estasis venosa</b>	Inmovilización Paresia/parálisis de un miembro (secuela de ictus, daño medular, trauma) Insuficiencia vascular Insuficiencia venosa crónica
<b>Daño vascular</b>	<b>Directo:</b> cirugía, traumatismo, <b>colocación de catéter venoso central</b> <b>Indirecto:</b> sepsis, vasculitis, <b>quimioterapia</b> , hiperhomocisteinemia
<b>Hipercoagulabilidad</b>	<b>Adquirida:</b> cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento hormonal, síndrome antifosfolípido, síndrome nefrótico

Modificado de: Gómez Cuervo C. e-Prints Universidad Complutense de Madrid; 2019<sup>17</sup>.



**Figura 2.** Síndromes geriátricos.



Modificado de: Robles Raya MJ, *et al.* Sociedad Española de Geriátria y Gerontología. 2012;26-32<sup>18</sup>.

**Figura 3.** Factores clínicos asociados con el aumento de enfermedad tromboembólica venosa.

Factores relacionados con el cáncer	Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con el tratamiento
<p><b>Tumor primario:</b> con mayor frecuencia páncreas, pulmón, riñón, cerebro, estómago, linfoma y mieloma</p> <p><b>Histología:</b> adenocarcinoma</p> <p><b>Estadios metastásicos.</b></p> <p><b>Periodo inicial</b> del tratamiento tras diagnóstico</p>	<p><b>Demográficos:</b> ancianos, sexo femenino, raza africana</p> <p><b>Comorbilidades:</b> infecciones, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, aterosclerosis, obesidad</p> <p><b>Antecedente</b> de trombosis o trombofilia</p> <p>Pobre <i>performance status</i></p>	<p><b>Cirugía mayor</b></p> <p><b>Quimioterapia</b> (antiangiogénicos)</p> <p><b>Hospitalización</b></p> <p><b>Hormonoterapia</b></p> <p><b>Transfusiones</b></p> <p><b>Catéter venoso central</b></p>

Modificado de: Mukai M, *et al.* J Cardiol. 2018 ;72(2):89-93<sup>19</sup>.

La VGI nos informará de la situación de vulnerabilidad biológica del paciente (robusta, prefrágil, frágil o dependiente)<sup>21</sup>.

Entre estas herramientas de VGI destaca la **escala G8 (Tabla III)**, que fue desarrollada específicamente en pacientes con cáncer, es de fácil y rápida aplicación (se tarda menos de 5 minutos en completarla). Tiene una alta sensibilidad (superior al 80%) y una baja especificidad (por encima del 60%), detecta el estado funcional y, además, predice toxicidad por quimioterapia y supervivencia.

Una puntuación menor de 14 se considera anormal. Podemos emplearla para realizar un abordaje integral de la ETV en nuestro paciente geriátrico<sup>22</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

La edad avanzada es un importante factor de riesgo independiente de ETV, tanto TVP como TEP, teniendo una incidencia 10 veces mayor que en pacientes más jóvenes<sup>23,24</sup>. En mayores de 70 años sin cáncer, se estima una incidencia del 0,4% de episodios/año<sup>11</sup>.

**Tabla III.** Factores y puntuación de la escala G8 para detectar el estado funcional, predecir la toxicidad por quimioterapia y la supervivencia en el paciente anciano oncológico.

Ítem	Puntuación
<b>1. ¿Ha comido menos en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos, de deglución o de masticación?</b>	0 = reducción severa de la ingesta 1 = reducción moderada 2 = ingesta normal
<b>2. ¿Ha perdido peso en los últimos 3 meses?</b>	0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = desconocido 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = sin pérdida de peso
<b>3. Movilidad</b>	0 = cama o silla de ruedas 1 = capaz de levantarse de la cama/silla, pero no deambula 2 = camina
<b>4. Problemas neuropsicológicos</b>	0 = demencia o depresión grave 1 = demencia o depresión leve 2 = sin problemas neuropsicológicos
<b>5. Índice de masa corporal (IMC) en kg de peso/m<sup>2</sup></b>	0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23
<b>6. Administración de más de 3 medicaciones al día</b>	0 = sí 1 = no
<b>7. En comparación con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el propio paciente su estado de salud?</b>	0 = peor 0,5 = desconocido 1 = igual 2 = mejor
<b>8. Edad</b>	0 = mayor de 85 años 1 = entre 80 y 85 años 2 = menor de 80 años

Modificado de: Kenis C, *et al.* J Clin Oncol. 2014<sup>22</sup>.

La fragilidad de los ancianos aumenta con la edad, afecta al 11% de los mayores de 65 años y al 25% de los mayores de 85 años<sup>25</sup>.

Si a los factores clínicos mencionados en el apartado anterior añadimos que los pacientes ancianos con cáncer deben someterse a cirugía invasiva, a tratamientos oncológicos concomitantes (quimioterapia, hormoterapia, fármacos inmunomoduladores o antiangiogénicos) o a la colocación de un catéter venoso central para la administración de los fármacos, observaremos que el riesgo de ETV aumenta aún más que en la población anciana sin cáncer.

El riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV) suele ser mayor en pacientes con cáncer metastásico o con enfermedad avanzada que reciben quimioterapia y factores de crecimiento subcutáneos<sup>25</sup>. Los pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) con cáncer tienen un riesgo particularmente alto de hemorragia, no solo por la edad y la disfunción renal, sino también por los efectos secundarios más frecuentes de la terapia contra el cáncer y una situación en general más frágil<sup>26</sup>.

## **ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ANCIANO ONCOLÓGICO**

La ETV es una entidad clínica que engloba dos cuadros principales: la TVP (generalmente, de extremidades inferiores) y su complicación más grave, el TEP, la migración del émbolo al territorio de los vasos pulmonares. Ambos conceptos están íntimamente relacionados entre sí debido a que alrededor del 70% de los pacientes con TEP presenta TVP en las extremidades inferiores<sup>17</sup>.

El riesgo de trombosis, así como el riesgo de hemorragia, aumentan progresivamente con la edad, pero los pacientes ancianos a menudo se excluyen de los ensayos clínicos aleatorizados y la duración ideal de la anticoagulación en esta población de pacientes sigue siendo desconocida<sup>17,24-27</sup>.

## **Diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa**

Desde el punto de vista clínico, diagnosticar la ETV en el paciente anciano oncológico es complicado por la dificultad para describir los síntomas o signos por parte del paciente, que precisa a veces de un cuidador principal o familiar para la manifestación de los mismos, y por parte de los profesionales, debido a que no existe una presentación clínica específica que puede confundirse con otros derivados de la propia enfermedad oncológica (la exacerbación de la disnea en los pacientes con cáncer de pulmón metastásico puede traducirse en progresión de enfermedad). Sin embargo, es fundamental realizar el diagnóstico precoz para llevar a cabo el abordaje terapéutico correcto a fin de evitar la exposición a complicaciones del tratamiento anticoagulante.

El despistaje de la ETV en la población anciana general se practica utilizando un **algoritmo diagnóstico**, que permite disminuir los costes económicos y evitar pruebas que los pacientes no necesitan. El primer paso es determinar la probabilidad clínica utilizando escalas de valoración como, por ejemplo, la **escala de Wells**<sup>11,17</sup>. El problema de estas herramientas es que no están diseñadas de forma específica para población oncológica e incluyen el cáncer activo como uno de los parámetros, por lo que no son útiles para la valoración de nuestros pacientes ancianos con cáncer.

De igual forma, el uso del dímero D resulta controvertido, pues muchas veces se encuentra aumentado en las neoplasias; sin embargo, un dímero D negativo por su valor predictivo negativo podría ayudarnos a excluir los casos<sup>17</sup>.

Ante la sospecha clínica, precisamos de una prueba radiológica diagnóstica como la ecografía Doppler de extremidades inferiores o superiores en el caso de la TVP y una tomografía computarizada para el TEP (si nos lo permite la función renal) o, en su defecto, una gammagrafía pulmonar, donde intentaremos ser específicos y poco invasivos<sup>7,11,16,17</sup>.

Tras el diagnóstico, debemos empezar el tratamiento anticoagulante siempre y cuando no exista contraindicación, pero antes debemos tener en cuenta algunas consideraciones generales sobre el uso de fármacos anti-trombóticos<sup>27</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinámica

El envejecimiento conlleva una serie de cambios fisiológicos (disminución de la función renal, reducción del flujo hepático, disminución de la masa muscular, retención de líquidos, entre otros) que van a afectar al comportamiento de los fármacos que utilizamos en la prevención y/o tratamiento de la ETV, tanto desde el punto de vista farmacocinético como desde el punto de vista farmacodinámico. Estas modificaciones pueden interferir en el efecto terapéutico del fármaco, en las reacciones adversas y en las interacciones farmacológicas<sup>15,28,29</sup>.

La alteración más importante en el anciano ocurre a nivel renal, se produce pérdida de las nefronas con una disminución del filtrado glomerular, de la secreción tubular y del

aclaramiento renal, lo que genera problemas para la eliminación adecuada de los anticoagulantes. Además, en el caso de los hombres se suma la hiperplasia prostática que produce retención urinaria y deterioro adicional de la función renal por ectasia (**Tabla IV**)<sup>29</sup>.

### Comorbilidades

Con la edad avanzada aumentan las enfermedades crónicas como la diabetes, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, que interactúan negativamente entre ellas.

La enfermedad renal crónica (ERC) es más frecuente en el paciente geriátrico oncológico debido no solo a los cambios del envejecimiento mencionados anteriormente, sino también al tratamiento citotóxico que reciben, ya sea en caso de quimioterapia adyuvante o metastásica. La ERC es un factor de riesgo independiente del riesgo de hemorragia y representa un criterio a considerar a la hora de elegir el fármaco anticoagulante, ya que hasta el 50% de los ancianos puede tener alterada su función renal.

Diferentes estudios marcan como punto de corte un aclaramiento de creatinina (ACr) por debajo de 30 mL/min para predecir el riesgo de sangrado mayor en pacientes metastásicos, así como el riesgo de hemorragia fatal por la acumulación del anticoagulante en la insuficiencia renal. Por ejemplo, en el **estudio CATCH** se demostró la asociación estadísticamente significativa entre la ERC y la recurrencia de la ETV (riesgo relativo [RR]: 1,74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,06-2,85) y la hemorragia mayor (RR: 2,98; IC 95%: 1,29-6,9) en comparación con pacientes sin alteración de la función renal<sup>9</sup>.

**Tabla IV.** Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas del envejecimiento.

Parámetros	Alteración fisiológica	Consecuencias
<b>Absorción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ pH gástrico: reducción de la producción de ácido gástrico</li> <li>↓ Velocidad de vaciamiento gástrico</li> <li>↓ Motilidad gastrointestinal</li> <li>↓ Flujo espláncico</li> <li>↓ Superficie de absorción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ ↓ Solubilidad</li> <li>↓ Degradación gástrica de los fármacos ácido-sensibles</li> <li>↑ Biodisponibilidad de los fármacos</li> <li>↓ Velocidad de absorción de los nutrientes</li> <li>↓ Velocidad de absorción de los fármacos poco solubles: vitaminas y minerales</li> </ul>
<b>Distribución</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Peso corporal y masa magra</li> <li>↓ Agua corporal</li> <li>↓ Volumen plasmático</li> <li>↑ Grasa corporal</li> <li>↓ Albúmina plasmática</li> <li>↑ Alfaglobulinas plasmáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Volumen de distribución de los fármacos</li> <li>↓ Volumen de distribución de los fármacos liposolubles</li> <li>↑ Semivida de los fármacos lipófilos</li> <li>↑ Fracción libre de los fármacos ácidos</li> <li>↓ Fracción libre de los fármacos básicos</li> </ul>
<b>Metabolismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Masa hepática</li> <li>↓ Flujo sanguíneo hepático</li> <li>↓ Capacidad metabólica hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Metabolismo de los fármacos</li> </ul>
<b>Eliminación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Masa renal</li> <li>↓ Filtrado glomerular</li> <li>↓ Secreción tubular</li> <li>↓ Aclaramiento de creatinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Aclaramiento renal de los fármacos</li> </ul>

Modificado de: Jordán Bueso J, *et al.* Elsevier. 2020<sup>29</sup>.

En los pacientes ancianos en tratamiento con quimioterapia, el riesgo de infecciones es mayor que en la población general, siendo necesario el uso de antibióticos o antimicrobianos, los cuales a su vez pueden sumar efectos secundarios adicionales como vómitos, atrofia gástrica o diarrea. Estos factores deben ser considerados antes de elegir el tratamiento anticoagulante como en el caso de los fármacos orales.

### Polimedición

La **polifarmacia** o **polimedición** se define como la prescripción o uso de cuatro o más fármacos. Las vías metabólicas que involucran el citocromo P4503A4 (CYP3A4) y la

glicoproteína P (P-gp) deben tenerse en cuenta en los pacientes oncológicos porque algunos tratamientos, como los anticoagulantes, se metabolizan a través de estas vías generando interacciones farmacológicas que pueden modificar la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos anticoagulantes y aumentar el riesgo de hemorragia o trombosis<sup>7,16,24,29</sup>.

Además, el grado de adherencia es inversamente proporcional al número de medicamentos que se toman, y va del 75% de cumplimiento, cuando se toma un solo medicamento, al 10% cuando se toman nueve o más medicamentos<sup>24-27</sup>.

## Deterioro cognitivo

Una gran mayoría de los pacientes ancianos con cáncer puede sufrir deterioro cognitivo por su edad avanzada o derivado de la propia enfermedad neoplásica (metástasis cerebrales). Esto puede llevar al uso incorrecto de los anticoagulantes, sobre todo, orales, si no son monitorizados regularmente, lo que conduce a un mayor riesgo trombótico (en caso de olvidar tomas) o a un mayor riesgo de hemorragia (en caso de sobredosis)<sup>25-27</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ANCIANO ONCOLÓGICO

Con la edad aumenta la prevalencia de la ETV y, dado el envejecimiento poblacional a nivel mundial, los ancianos con trombosis presentan cada vez más un mayor número de casos. Sin embargo, para el abordaje terapéutico de estos pacientes no tenemos guías clínicas específicas, sino que seguimos recomendaciones de guías que se basan en ensayos clínicos donde esta población está infrarrepresentada y no representa a la gran parte de pacientes que atendemos en la práctica clínica diaria.

El **tratamiento anticoagulante** es complejo, ya que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de sufrir un primer TEV (TVP) dentro de los 3-6 primeros meses después del diagnóstico, de recurrencia y de hemorragia en comparación con los pacientes sin cáncer<sup>25,26,30</sup>. Por tanto, la evaluación de la relación riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante es de especial importancia en pacientes ancianos con cáncer.

### Tratamiento de la enfermedad en la fase aguda

Como se ha mencionado, no existen guías clínicas específicas del manejo de la ETV en

el paciente anciano oncológico; por ello, las recomendaciones se extrapolan de la población general.

El tratamiento agudo de la ETV<sup>31-33</sup> se debe realizar de forma precoz. El método de elección suele ser la **heparina de bajo peso molecular (HBPM)** por su accesibilidad y se prefiere la administración una vez al día (salvo que por las características del paciente se requiera una pauta de dos veces al día), además de estar recomendada por las guías clínicas.

Según la clínica del paciente, el tipo de ETV (no complicada) y el soporte en domicilio, puede plantearse el tratamiento de forma ambulatoria, siendo esta estrategia tan eficaz como en el medio hospitalario. En caso de insuficiencia renal grave y en pacientes de alto riesgo de hemorragia, puede plantearse el uso de **heparina no fraccionada (HNF)** porque evita el paso renal y puede revertirse con rapidez. La duración del tratamiento en esta fase aguda debe prolongarse durante un mínimo de 5 días. La HBPM se prefiere sobre la HNF en pacientes que no tienen insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal grave también puede utilizarse HBPM, en cuyo caso las guías recomiendan ajustar la dosis de la HBPM en función de la actividad anti-Xa y de acuerdo con las indicaciones para evitar su posible bioacumulación.

Algunos estudios con tinzaparina han demostrado que este fármaco puede no acumularse en pacientes con insuficiencia renal (ACr < 30 mL/min) hasta un ACr superior a 20 mL/min. El **ensayo clínico IRIS (Innohep in Renal Insufficiency Study)** fue un estudio multicéntrico, internacional, abierto y aleatorizado cuyo objetivo principal era comparar la seguridad de tinzaparina (175 UI/kg/24 h) frente a HNF en términos de riesgo hemorrágico en

pacientes ancianos con insuficiencia renal para el tratamiento inicial de la TVP. Se reclutaron 269 pacientes en el brazo de tinzaparina del estudio, de los cuales 87 fueron incluidos en un subestudio adicional, donde se determinó el riesgo de acumulación y/o sobredosis de las HBPM en adultos mayores por alteraciones de la función renal, midiendo la acumulación de la actividad anti-Xa y la relación entre esta y la edad. La edad media de estos 87 pacientes del subestudio fue de 83 años (75-99), la media del ACr fue 40,8 mL/min y el 24,1% presentaba insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min). No se observó correlación entre la actividad anti-Xa y la edad, el peso o el ACr. La acumulación promedio anti-Xa fue 1,06 (IC 90%: 1,01-1,11), sin observarse acumulación en el paciente anciano con insuficiencia renal tratado con dosis terapéutica de tinzaparina ni correlación en el *ratio* de acumulación. Sin embargo, el estudio IRIS fue interrumpido prematuramente por el aumento de mortalidad del grupo de tinzaparina respecto al de la HNF (11,5 frente al 6,3%, respectivamente) y los grupos no eran del todo equiparables, excepto para insuficiencia renal<sup>34,35</sup>, por lo que los resultados clínicos del estudio no fueron concluyentes.

Las guías clínicas para esta fase aguda indican que pueden usarse los **nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)** en pacientes que no tengan alto riesgo de sangrado gastrointestinal o genitourinario con un ACr superior a 30 mL/min; entre ellos, rivaroxabán (los primeros 10 días) o edoxabán (tras el inicio de al menos 5 días de anticoagulación parenteral)<sup>31-33</sup>.

Fondaparinux también ha demostrado evidencia en el tratamiento inicial de la ETV, pero es sustancialmente más costoso. Se administra en tres dosis fijas, establecidas en función del peso corporal. La dosis es de 5 mg en pacientes

con peso inferior a 50 kg, de 7,5 mg entre 50 y 100 kg de peso y de 10 mg para un peso superior a 100 kg. Las tasas de recurrencia de ETV, hemorragias mayores y muerte son similares a las de la HBPM. La ventaja es que no provoca trombocitopenia, pero de acuerdo a su ficha técnica no debería utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min).

La elección del tratamiento para la fase aguda debe basarse en la situación clínica específica de cada paciente, las interacciones farmacológicas, el riesgo de sangrado y la disponibilidad de opciones terapéuticas, teniendo en cuenta el coste y las preferencias del paciente.

### **Tratamiento a largo plazo (primeros 6 meses)**

Las guías clínicas recomiendan la HBPM por encima de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con un ACr superior a 30 mL/min, y el periodo de tiempo mínimo es de 6 meses<sup>31-33</sup>.

El uso de **HBPM** en el paciente anciano con insuficiencia renal puede conllevar la bioacumulación de HBPM, por lo que se aconseja la monitorización de su efecto anticoagulante mediante la determinación de la actividad anti-Xa<sup>24</sup>, pero sabemos que a largo plazo es difícil llevarla a cabo en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la eliminación de la HBPM se realiza a través de dos vías: la primera vía, ligada a receptores endoteliales vía macrófago con eliminación a través del sistema reticuloendotelial y, la segunda vía, por el plasma con eliminación vía renal donde el ACr está influenciado por el peso molecular, ya que, cuanto más pequeño es el peso molecular de la HBPM (por ejemplo, enoxaparina, bemiparina), más lenta es su eliminación en comparación con las de mayor peso molecular (como tinzaparina, dalteparina). En las

fichas técnicas<sup>36</sup> aparecen recomendaciones de ajustes de dosis concretas en pacientes con insuficiencia renal grave para el uso de HBPM como enoxaparina (reducción del 50% de la dosis estándar) y bemiparina (reducción del 25% de la dosis estándar). Mientras que en el caso de dalteparina y tinzaparina, las fichas técnicas indican el ajuste de la dosis cuando sea necesario en función de la actividad anti-Xa, y para tinzaparina no se recomienda su utilización en situación de insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido una posología para esta población.

En los casos de insuficiencia renal grave, las HBPM deben utilizarse con precaución y se han de valorar los riesgos/beneficios, siendo una alternativa segura a la HNF, si se tienen en cuenta las consideraciones de sus fichas técnicas (Tabla V)<sup>36</sup>.

Sobre los ACOD, las guías clínicas indican que pueden utilizarse en pacientes con un ACr superior a 30 mL/min, en ausencia de interacciones farmacológicas fuertes o malabsorción. Se debe tener precaución

en pacientes con cáncer gastrointestinal, especialmente del tracto superior (los datos disponibles muestran un incremento del riesgo de sangrado mayor del tracto gastrointestinal con edoxabán y rivaroxabán, pero se necesitan datos sobre otros ACOD porque no está claro si tendrían un perfil de riesgo similar), y en pacientes con cáncer genitourinario<sup>31-33</sup>.

Sin embargo, antes de utilizar los ACOD, debemos tener en cuenta las interacciones farmacológicas tanto con la quimioterapia como con la polimedición de los pacientes ancianos geriátricos (polifarmacia), con especial interés en los fármacos inhibidores potentes de la P-gp (antimicóticos azólicos) y del CYP3A4 como los inhibidores de la tiro-sina quinasa, antimicrotúbulos y corticoides, y otros grupos citotóxicos con interacciones potenciales donde se encuentran las antraciclina, los inhibidores de la topoisomerasa, los agentes alquilantes y la terapia hormonal<sup>19,37</sup>.

Los únicos ACOD que han sido evaluados para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer son apixabán, edoxabán y

**Tabla V.** Tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en pacientes con insuficiencia renal según ficha técnica.

HBPM	ACr	
	< 30 mL/min	> 30 mL/min
<b>Tinzaparina</b>	Dosis terapéutica Ausencia de acumulación con ACr > 20 mL/min*	Dosis terapéutica
<b>Enoxaparina</b>	Reducir dosis un 50%	Dosis terapéutica
<b>Bemiparina</b>	Reducir dosis un 25%	Dosis terapéutica
<b>Nadroparina</b>	Contraindicada	Reducir dosis un 25-33% si el ACr < 50 mL/min
<b>Dalteparina</b>	Ajustar según el factor anti-Xa	Dosis terapéutica

ACr: aclaramiento de creatinina; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

\* No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave.

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html><sup>36</sup>.



rivaroxabán. En los últimos años se han publicado diferentes ensayos clínicos comparándolos con las HBPM en pacientes oncológicos, pero ninguno específicamente en población geriátrica, que se encuentra infrarrepresentada y cuya alteración de la función renal condiciona que no sean candidatos a participar en los estudios.

El **ensayo clínico Caravaggio**<sup>38</sup> demostró la no inferioridad de apixabán frente a dalteparina (5,6 frente al 7,9%; *hazard ratio* [HR]: 0,63; IC 95%: 0,37-1,07), sin aumentar el riesgo de sangrado mayor (3,8 frente al 4%; HR: 0,82; IC 95%: 0,4-1,69). Pero uno de los criterios de exclusión era un ACr inferior a 30 mL/min y, como se ha visto anteriormente, la gran mayoría de los pacientes ancianos tiene alterada la función renal por los cambios propios del envejecimiento, por lo que es difícil extrapolar esos datos a pacientes ancianos de nuestra práctica clínica habitual.

El **ensayo clínico del Grupo Hokusai VTE Cancer**<sup>39</sup> fue un estudio de no inferioridad de edoxabán frente a dalteparina, solo incluyó a un pequeño porcentaje de pacientes (7,3%) con insuficiencia renal (ACr: 30-50 mL/min), a quienes se les administró una dosis reducida (30 mg diarios). Este estudio demostró la no inferioridad de edoxabán (7,9 frente a 11,3; HR: 0,71; IC 95%: 0,48-1,0), pero se observó un riesgo superior de hemorragia mayor (6,9 frente al 4%; HR: 1,77; IC 95%: 1,03-3,04).

Para rivaroxabán comparado con dalteparina existe el **ensayo clínico SELECT-D**<sup>40</sup> (4 frente al 11%; HR: 0,43; IC 95%: 0,19-0,99), pero no incluye a pacientes con ACr inferior a 30 mL/min. En este estudio se observó también un riesgo superior de hemorragia mayor (4 frente al 6%; HR: 1,83; IC 95%: 0,68-4,96).

## Tratamiento prolongado (a partir de 6 meses)

Las guías clínicas recomiendan que la finalización o continuación de la anticoagulación **más allá de los 6 meses debe basarse en la valoración individual de cada paciente**, evaluando el beneficio frente al riesgo, la tolerabilidad, la adherencia, la disponibilidad del fármaco, la preferencia del paciente y la actividad del cáncer. Sugieren que deberían ofrecerse reevaluaciones periódicas a los pacientes metastásicos y/o en tratamiento activo con quimioterapia para asegurar un perfil favorable de riesgo/beneficio continuado<sup>31-33</sup>.

No existen estudios de anticoagulación más allá de los 6 meses de tratamiento en pacientes ancianos, solo nos queda individualizar tras la VGI, valorando los riesgos/beneficios y las preferencias del paciente.

## Tromboprofilaxis primaria en paciente anciano

Las guías clínicas recomiendan la **tromboprofilaxis** para pacientes con cáncer hospitalizados, siempre que no estén contraindicados para la misma, y de forma ambulatoria para aquellos pacientes con criterios de alto riesgo en el diagnóstico.

La administración subcutánea de HBPM es el tratamiento profiláctico de elección en pacientes con cáncer.

El objetivo de la profilaxis es alargar la supervivencia. Una circunstancia importante a tener en cuenta, a la hora de tomar decisiones sobre el uso de la tromboprofilaxis, es el riesgo de sangrado. No se recomienda de forma rutinaria la profilaxis para TEV en pacientes ambulatorios debido al riesgo variable de sangrado y a que, hasta el momento, los resultados de los

ensayos clínicos son poco clarificadores. Sin embargo, sí se recomienda evaluar periódicamente el riesgo, discutir con el paciente los síntomas y riesgos potenciales, considerando así el uso de profilaxis con HBPM en pacientes con alto riesgo (Korana > 3) sin riesgo de sangrado, para lo cual se requiere la monitorización de cada caso<sup>41</sup>.

La trombopprofilaxis está indicada en pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, en tratamiento quimioterápico activo sin factores de riesgo de sangrado. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más común y la principal causa de complicaciones y enfermedades relacionadas con el cáncer. Se asocia a un alto riesgo de TEV que puede aumentar, aún más, con el uso del tratamiento quimioterápico.

**Los ancianos tienen mayor riesgo de hemorragia** y se desconocen los mecanismos subyacentes puede estar relacionado con una predisposición genética y/o con la pérdida de la integridad de la pared vascular. Tienen más riesgo de hemorragia intracraneal, que podría estar influenciada por la deposición de amiloide relacionada con la edad y la disminución de la masa cerebral, lo que se puede traducir en que los vasos sean más vulnerables al daño físico.

Los riesgos del uso de anticoagulación oral en los pacientes de edad avanzada se agravan con las potenciales interacciones que la **polimedicación** del paciente anciano puede ocasionar. Los pacientes ancianos también son más propensos a presentar **déficits de vitamina K** debido a carencias en la ingesta alimentaria, lo que se traduce en niveles fluctuantes de anticoagulación.

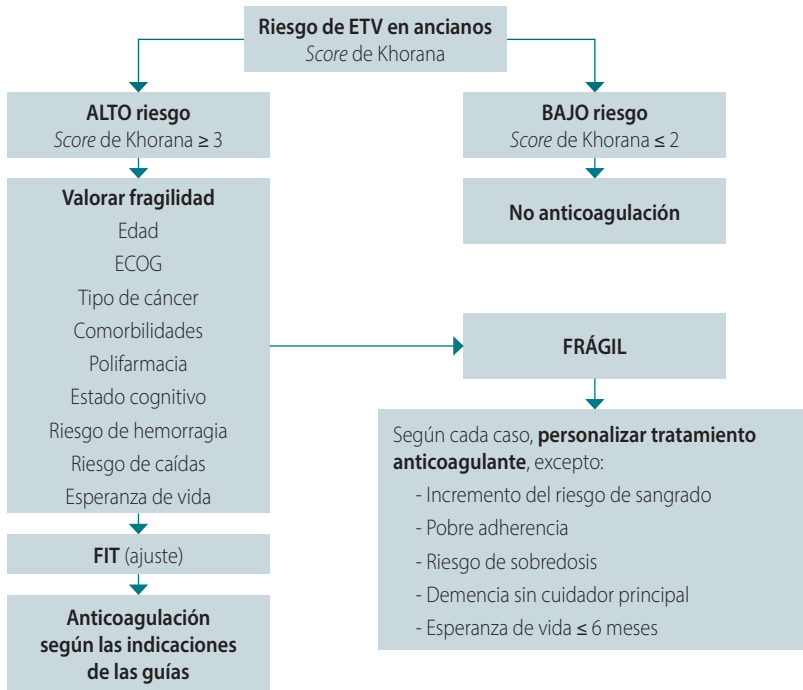
Se han desarrollado distintas herramientas de cribado de la fragilidad de los pacientes ante la falta de aplicabilidad de la VGI por falta de recursos y tiempo. Estas escalas deben incluir la evaluación de estado físico y funcional, comorbilidades, estado cognitivo, estado nutricional, apoyo social, polifarmacia, depresión y ansiedad. No existe en la actualidad consenso sobre cuál es el mejor método de detección de fragilidad para pacientes geriátricos oncológicos<sup>42</sup>.

Recientes estudios reportan una mayor incidencia de TEV en pacientes con cáncer de edad avanzada tratados con quimioterapia, lo que sugiere que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes en este tipo de pacientes. En el grupo de pacientes oncológicos, especialmente denominados geriátricos o de edad avanzada, que es el grupo que se ve más afectado, identificar a los pacientes con mayor riesgo tromboembólico seguido de una profilaxis eficaz podría mejorar la morbilidad, la mortalidad y la administración de tratamiento sistémico antineoplásico. Todo ello se traduce en una mejora en la calidad de vida a la vez que se llevaría a cabo un uso adecuado y eficiente de los recursos sanitarios.

La limitación encontrada en la mayoría de los estudios revisados es el pequeño tamaño de la muestra estudiada, así como el diseño retrospectivo de los mismos. La realización de estudios prospectivos es fundamental para poder manejar mejor este fenómeno.

En la **Figura 4** se presenta el algoritmo para la toma de decisiones relacionadas con la prevención o profilaxis de la trombosis en pacientes ancianos<sup>26</sup>.

**Figura 4.** Algoritmo para la toma de decisión de profilaxis de la trombosis en pacientes ancianos.



ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.  
 Reproducido de: Scotté F, et al. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):48<sup>26</sup>.

## CONCLUSIONES

- La **valoración geriátrica integral** debe ser la base para decidir el abordaje global del paciente anciano con cáncer<sup>17,18</sup>.
- Las **heparinas de bajo peso molecular son el tratamiento de elección** avalado por la evidencia y seguridad. Teniendo en cuenta la función renal, casi siempre deben estar ajustadas<sup>36</sup>.
- Se necesitan **estudios epidemiológicos para aclarar e identificar los factores de riesgo específicos del tromboembolismo pulmonar**, sus complicaciones en los ancianos, así como para determinar la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes ancianos hospitalizados.
- **No se recomienda el uso rutinario de profilaxis para el tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios** debido al riesgo variable de sangrado y a los resultados poco claros<sup>41</sup>.
- Al igual que en otros grupos específicos de pacientes, **en la población geriátrica tanto el tratamiento como la tromboprofilaxis deberán individualizarse** teniendo en cuenta los beneficios del tratamiento anticoagulante para reducir los síntomas asociados a la trombosis frente al riesgo de sangrado. Se debe tener especial cuidado con el uso de ACOD en pacientes con alto riesgo de sangrado<sup>31-33</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision. New York: United Nations. Disponible en: [http://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key\\_findings\\_wpp\\_2015.pdf](http://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf) (consultado: 2 de marzo de 2023).
2. Armitage P, Doll R. A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer*. 1957;11(2):161-9. DOI: 10.1038/bjc.1957.22.
3. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G. Una ética para quantos? *Saude Debate*. 2012;33(2):81-7.
4. Molina Garrido MJ. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp*. 2016;33(Suppl 1):177. DOI: 10.20960/nh.177.
5. Gómez Portilla A, Martínez de Lecea C, Cendoya I, et al. Prevalencia y tratamiento de la patología oncológica en el anciano. El reto que se avecina. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(11):706-15. Disponible en: <https://www.reed.es/prevalence-and-treatment-of-oncologic-disease-in-the-elderly-an-impeding-challenge237> (consultado: 7 de marzo de 2023).
6. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-63. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255.
7. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-86. DOI: 10.1007/s12094-019-02263-z.
8. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136(12):1433-41. DOI: 10.1182/blood.2020005819.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
10. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
11. Bermejo Boicareu C, Durán Alonso JC, Lozano Monatoya I, et al. Guía de buena práctica clínica en Geriatría: Anticoagulación. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2012;47(Espec Cong):30-111. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/GBPCGAnticoagulacion.pdf> (consultado: 7 de marzo de 2023).
12. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37, 837a-837d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
13. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res*. 2005;66(2):286-94. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.12.027.
14. Franchini M. Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(2):144-51. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.06.004.
15. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al.; ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3238-49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv304.
16. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, et al. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood*. 2007;110(9):3097-101. DOI: 10.1182/blood-2007-06-096545.
17. Gómez Cuervo C. Evaluación del pronóstico y calidad de vida en pacientes ancianos con enfermedad tromboembólica. (Tesis Doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2019. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/57636/1/T41427.pdf> (consultado: 2 de marzo de 2023).
18. Robles Raya MJ, Miralles Basseda R, Llorach Gaspar I, Cervera Alemany AM. Definición y objetivos de la especialidad de geriatría. Tipología de los ancianos y población diana. Tratado de geriatría para residentes. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2012:26-32. Disponible en: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html> (consultado: 7 de marzo de 2023).
19. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72(2):89-93. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.02.011.

20. Dotan E, Walter LC, Browner IS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw. Comprehensive Cancer Network V 2021*;19(9):1006-19. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0043.
21. Gironés Sarrió G, Antonio Rebollo A, Molina Garrido MJ, et al.; Spanish Working Group on Geriatric Oncology of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force's position statement. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(10):1246-51. DOI: 10.1007/s12094-018-1856-x.
22. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, Milisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):19-26. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.1345.
23. Engbers MJ, van Hylckama A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2105-12. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x.
24. Páramo JA, Varea S, Lecumberri R. Trombosis y fármacos antitrombóticos en el anciano [Thrombosis and antithrombotic therapy in the elderly]. *Med Clin (Barc).* 2011;137(10):468-71. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.05.004.
25. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
26. Scotté F, Leroy P, Chastenot M, et al. Treatment and Prevention of Cancer-Associated Thrombosis in Frail Patients: Tailored Management. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):48. DOI: 10.3390/cancers11010048.
27. Álamo González C, Aranguren Oyarzábal A, Calvo Alcántara MJ, et al. Guía de buena práctica clínica en Geriátría: Farmacología y envejecimiento. Los medicamentos en las personas mayores. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. 2015. Disponible en: [https://www.segg.es/media/descargas/GBPCG\\_Farmacologia.pdf](https://www.segg.es/media/descargas/GBPCG_Farmacologia.pdf) (consultado: 7 de marzo de 2023).
28. Wang H, Rosendaal FR, Cushman M, van Hylckama Vlieg A. Procoagulant factor levels and risk of venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):186-93. DOI: 10.1111/jth.15127.
29. Jordán Bueso J, Garrido Cid MJ, Fernández de Trocóniz Fernández I. 9. Modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el anciano. En: Tratado de Medicina Geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores (2ª edición). Barcelona: Elsevier; 2020, pp: 72-82. Disponible en: [https://aulavirtual.sld.cu/pluginfile.php/74427/mod\\_resource/content/1/Farmacocinetica%20y%20dinamia.pdf](https://aulavirtual.sld.cu/pluginfile.php/74427/mod_resource/content/1/Farmacocinetica%20y%20dinamia.pdf) (consultado: 12 de marzo de 2023).
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
31. Farge D, Frere C, Connors JM, et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566-e581. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
32. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.
33. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
34. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):1966-72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04458.x.
35. Pineo GF, Hull RD. Low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in the elderly. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005;11(1):15-23. DOI: 10.1177/107602960501100102.
36. Ficha técnica de las heparinas de bajo peso molecular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

37. García-Escobar I, Brozos-Vázquez E, Gutiérrez Abad D, et al.; Cancer and Thrombosis Section of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Direct oral anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: current evidence. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(6):1034-46. DOI: 10.1007/s12094-020-02506-4.
38. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.
39. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.
40. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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;36(20):2017-23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
41. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al.; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-6. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
42. Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014;19(10):1056-68. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0180.

## CASO CLÍNICO 1

---

# ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN UNA PACIENTE ANCIANA CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

### ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente mujer de 79 años, alérgica a las penicilinas.

No padece hipertensión arterial ni diabetes mellitus. No presenta dislipemia, cardiopatía ni broncopatía.

Sufre hipoacusia derecha desde hace 30 años por una infección debida a herpes zóster facial.

*Antecedentes ginecológicos:* menarquia a los 11 años, menopausia a los 53, G7P6C0A1.

### HISTORIA CLÍNICA ONCOLÓGICA

En noviembre de 2020 se le diagnostica un carcinoma ductal infiltrante de mama derecha triple negativo, Ki 60%, G3, estadio clínico IIA (T2N0M0).

Se realiza la valoración geriátrica integral (VGI) el primer día de la consulta.

- Cribado según la escala G8: 15 puntos.
- Situación funcional valorada por el índice de Barthel (versión original): 100 (independiente).
- Test cognitivo de Pfeiffer: 0 puntos (normal).

- Minievaluación nutricional: 11 puntos (riesgo de malnutrición).
- Índice de comorbilidad de Charlson: 2 puntos (comorbilidad baja).

### TRATAMIENTO HABITUAL

- Paracetamol 500 mg en caso de dolor.

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras la VGI, la paciente es candidata a tratamiento oncológico completo. Se solicita la valoración por la Unidad de Nutrición y se propone tratamiento neoadyuvante con carboplatino más paclitaxel que empieza el 30 de diciembre de 2020.

Acude a consulta en febrero de 2021 y refiere presentar aumento del perímetro y dolor de la extremidad inferior izquierda, por lo que se solicita una ecografía Doppler. Se evidencia vena poplítea izquierda no compresible, con contenido en su interior, apreciándose flujo aparentemente laminar periférico con diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP). Se completa el estudio con una angiografía por tomografía axial computarizada (TAC) de arterias pulmonares que muestra defectos



de repleción en el tramo distal de la arteria pulmonar principal derecha, así como en todas las arterias lobares ipsilaterales, ramas segmentarias y subsegmentarias de las arterias lobares superior e inferior izquierdas, hallazgos compatibles con tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo bilateral. Se completa el estudio con un ecocardiograma que no detecta alteraciones.

Los valores de la analítica se encuentran dentro de los límites de la normalidad y el aclaramiento de creatinina (Acr) es superior a 60 mL/min.

Se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas ajustadas por peso una sola vez al día. La evolución clínica durante el ingreso es favorable y es dada de alta a su domicilio.

La paciente continúa con la HBPM a dosis plenas con buena tolerancia y sin complicaciones. A los 4 meses del TEP, se realiza una nueva TAC de tórax donde no se aprecian defectos de repleción en el tronco de la arteria pulmonar, arterias bronquiales bilaterales, lobares ni segmentarias sugerentes de TEP.

Además, recibe los ciclos programados del tratamiento neoadyuvante sin nuevas incidencias y se efectúa la intervención quirúrgica (tumorectomía más biopsia del ganglio centinela), cuyo resultado anatomopatológico es la respuesta completa (RC: 0).

Tras 6 meses de tratamiento anticoagulante, se suspende la HBPM y la paciente se encuentra en seguimiento y libre de enfermedad.

## CASO CLÍNICO 2

---

# TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN UN PACIENTE OCTOGENARIO CON CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

### ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente varón de 80 años, sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos.

No padece hipertensión arterial ni diabetes mellitus. Tampoco dislipemia, cardiopatía ni broncopatía.

No refiere intervenciones quirúrgicas.

### TRATAMIENTO HABITUAL

- Omeprazol 40 mg: un comprimido en el desayuno.

### HISTORIA CLÍNICA ONCOLÓGICA

En febrero de 2021 se le diagnostica un adenocarcinoma ductal de la cola del páncreas metastásico (hepáticas y peritoneales).

Se realiza la valoración geriátrica integral (VGI) el primer día de la consulta.

- Cribado según la escala G8: 12 puntos.
- Situación funcional valorada por el índice de Barthel (versión original): 80 (dependencia leve).

- Test cognitivo de Pfeiffer: 4 puntos (deterioro cognitivo leve).
- Minievaluación nutricional: 11 puntos (riesgo de malnutrición).
- Índice de comorbilidad de Charlson: 0 puntos (comorbilidad baja).

Tras la VGI, el paciente es candidato a tratamiento oncológico completo adaptado a su edad. Se solicita valoración por parte de la Unidad de Nutrición y se propone tratamiento con gemcitabina en monoterapia.

Acude a Urgencias en julio de 2021 al presentar disnea a mínimos esfuerzos en las últimas 12 horas y sensación de malestar general. Se solicita una angiografía por tomografía axial computarizada de arterias pulmonares que muestra defectos de repleción en ramas arteriales segmentarias de ambas bases, sugestivos de tromboembolismo pulmonar. Ingresa en planta hospitalaria y se completa el estudio con un ecocardiograma que informa de una discreta sobrecarga del ventrículo derecho. En la analítica destacan una creatinina de 1,2 y un aclaramiento de creatinina de 48 mL/min.

Se decide iniciar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas ajustadas por peso, sin que se produzcan complicaciones inmediatas y con buena evolución clínica durante el ingreso, por lo que es dado de alta a su domicilio.

## **TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN**

El paciente continúa con gemcitabina sin más incidencias hasta febrero de 2022, cuando presenta progresión tumoral con deterioro clínico importante en el último mes, VGI de fragilidad, por lo que se le deriva a la Unidad de Cuidados Paliativos para seguimiento. Durante el periodo de tratamiento se mantiene la heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas con buena tolerancia y sin signos de exteriorización hemorrágica.

# CUESTIONARIO

## **1. En cuanto a la definición de valoración geriátrica integral, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?**

- a. Es un proceso diagnóstico dinámico y estructurado que permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades del anciano en las esferas clínica, funcional, mental y social.
- b. Es la aplicación de cuestionarios para determinar la administración de nuevos tratamientos.
- c. Es la evaluación de las actividades diarias del paciente.
- d. Ninguna de las opciones anteriores es correcta.

## **2. Respecto a la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente anciano oncológico, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?**

- a. Existen guías clínicas específicas para esta población sobre la prevención y el tratamiento de los tromboembolismos venosos.
- b. Diferentes estudios aleatorizados muestran el beneficio de usar profilaxis antitrombótica en estos pacientes.
- c. La mayoría de las guías clínicas no hace recomendaciones específicas para pacientes oncológicos ancianos.
- d. Ninguna de las opciones anteriores es correcta.

## **3. Según las guías de 2019 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2019), ¿cuál debe ser la duración del tratamiento anticoagulante en pacientes ancianos con cáncer activo?**

- a. La duración debe ser de 3-6 meses según los resultados de los estudios aleatorizados.
- b. Las guías recomiendan que debería ofrecerse el tratamiento anticoagulante a pacientes seleccionados tanto con cáncer activo como con metástasis o en tratamiento con quimioterapia, valorando de forma intermitente el riesgo/beneficio.
- c. El tratamiento anticoagulante debe mantenerse al menos durante 18 meses.
- d. Las guías ASCO 2019 no hacen recomendaciones al respecto.

# CUESTIONARIO

**4. ¿Qué recomiendan las guías ASCO 2019 en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min)?**

- a. Utilizar heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas sin ningún control.
- b. Utilizar los anticoagulantes orales de acción directa sin ningún problema porque han sido estudiados con mucho detalle.
- c. Monitorizar los niveles anti-Xa en insuficiencia renal grave si se usa HBPM.
- d. Están totalmente contraindicados la heparina no fraccionada y/o los antagonistas de la vitamina K en estos pacientes.

**5. Según la escala de Khorana, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta?**

- a. Riesgo alto: cáncer de páncreas.
- b. Riesgo muy alto: cáncer de pulmón.
- c. Riesgo intermedio: cáncer de vejiga.
- d. Riesgo muy alto: cáncer de estómago.

**6. El envejecimiento es un importante factor de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con cáncer. ¿Cuál de los siguientes factores corresponde a la tríada de Virchow?**

- a. Estasis venosa.
- b. Daño vascular.
- c. Hipercoagulabilidad.
- d. Todos los factores anteriores corresponden a la tríada.

**7. Para la valoración geriátrica global de los pacientes ancianos con cáncer existen diferentes herramientas de cribado, la escala G8 es una de las más utilizadas. ¿Qué ítem de los siguientes no está incluido en esta escala?**

- a. La movilidad.
- b. La ganancia de peso en los últimos 3 meses.
- c. Los problemas neuropsicológicos.
- d. El índice de masa corporal.

# CUESTIONARIO

**8. Ante la sospecha de trombosis venosa profunda distal de los miembros inferiores en pacientes ancianos oncológicos, ¿cuál de las siguientes pruebas no estaría indicada?**

- a. Analítica completa (hemograma, bioquímica y coagulación).
- b. Ecografía Doppler.
- c. TAC con venografía.
- d. Anamnesis y exploración física.

**9. En relación con las alteraciones fisiológicas durante el envejecimiento, señale la opción correcta.**

- a. Disminución de la capacidad metabólica.
- b. Aumento del aclaramiento de creatinina.
- c. Aumento de la motilidad gastrointestinal.
- d. Ninguna de las opciones anteriores es correcta.

**10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?**

- a. El riesgo de desarrollar alguna ETV en pacientes oncológicos es el doble en comparación con la población general.
- b. La patogenia de la ETV en ancianos es multifactorial.
- c. El envejecimiento es un importante factor de riesgo de la ETV porque existe un aumento de la fibrinólisis.
- d. La evaluación de la relación riesgo/beneficio del tratamiento anticoagulante es de vital importancia en los pacientes ancianos con cáncer.

## 11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- a. Estratificar a la población anciana oncológica entre viejos jóvenes (de 65 a 75 años), viejos viejos (de 76 a 85 años) y los más viejos de los viejos (mayores de 85 años) puede ser de mucha utilidad para distinguir la fragilidad de los pacientes.
- b. El síndrome nefrótico es una condición clínica que promueve un estado de hipercoagulabilidad.
- c. La edad avanzada es un factor de riesgo importante e independiente de ETV, tanto TVP como TEP, teniendo una incidencia 10 veces mayor que en pacientes más jóvenes.
- d. La escala de Wells no está diseñada de forma específica para la población oncológica.

## 12. Solo una afirmación de las siguientes es cierta, ¿cuál?

- a. La heparina no fraccionada (HNF) es el tratamiento de elección avalado por la evidencia y seguridad para el tratamiento agudo de la ETV.
- b. En la población geriátrica tanto el tratamiento como la tromboprofilaxis deberán individualizarse.
- c. Las guías clínicas recomiendan la tromboprofilaxis en todos los pacientes con cáncer hospitalizados.
- d. En pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico, en tratamiento quimioterápico activo sin factores de riesgo de sangrado, no está indicada la tromboprofilaxis.

© 2023 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)  
© 2023 Las Autoras

El contenido del documento refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada en España.



# Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 4 de agosto de 2023.

Para acceder al cuestionario de acreditación, entre en la sección de **Formación online** de la página web de SEOM:

<https://seom.org/ir/revisionescientificas>

- 1 Acceda a la revisión científica correspondiente y haga clic en **Examen**.
- 2 Será redirigido a la página web de Formación Médica de Springer Healthcare. Para registrarse, haga clic en **Crear cuenta** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **Crear cuenta**.
- 3 Recibirá un e-mail con un enlace, en el que deberá hacer clic para confirmar su registro.
- 4 Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos. Edición 2023-2024**. La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:

SEOM

- 5 Una vez lo haya hecho, quedará matriculado en el curso y podrá ver los contenidos y el cuestionario de acreditación.

El examen estará disponible desde el 04/09/2023 hasta el 03/09/2024.

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas.







Sección SEOM  
**Trombosis y Cáncer**