

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Isaura Fernández y Dra. Lucía Teijeira

TROMBOSIS Y CÁNCER: TRATAMIENTO MÁS ALLÁ DE 6 MESES Y DOSIS. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA



TROMBOSIS Y CÁNCER: TRATAMIENTO MÁS ALLÁ DE 6 MESES Y DOSIS. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Dra. Isaura Fernández y Dra. Lucía Teijeira

SUMARIO

Resumen	2
Trombosis y cáncer: Tratamiento más allá de 6 meses y dosis. Análisis de la evidencia	3
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Caso clínico 1. Dificultades en el manejo de la trombosis a largo plazo: retrombosis y trombopenia	16
Caso clínico 2. Complicaciones hemorrágicas en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa a largo plazo	18



RESUMEN

Se conoce que la evolución de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cáncer es más agresiva, con un riesgo de recidiva hasta tres veces superior y mayor riesgo de sangrado que en la población no oncológica.

Se ha investigado en estudios aleatorizados en pacientes con cáncer y ETV el papel del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a antagonistas de la vitamina K (AVK), con resultados favorables a favor de la HBPM en términos de disminución de riesgo de retrombosis, pero en todos los estudios la duración del tratamiento anticoagulante era de entre 3 y 6 meses, y no disponemos de estudios aleatorizados que evalúen el beneficio de mantener la anticoagulación más allá de 6 meses con HBPM.

Recientemente se han publicado estudios que evalúan el papel de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a la HBPM en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer y, aunque se podría concluir que son eficaces en términos de disminuir el riesgo de retrombosis, presentan un aumento de riesgo de sangrado mayor, sobre todo, en tumores gastrointestinales, por lo cual limitan su utilización. Tampoco se ha evaluado específicamente el papel de mantener los ACOD a largo plazo, aunque la duración del tratamiento del estudio HOKUSAI era de 12 meses.

Disponemos de los resultados de tres estudios prospectivos, pero con un solo brazo de tratamiento, que evalúan la seguridad

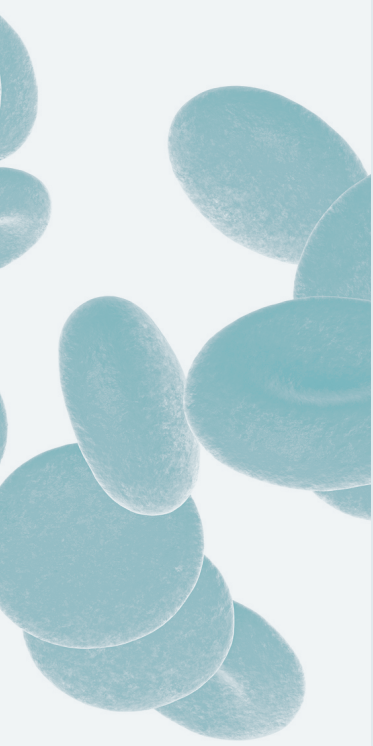
de la administración de HBPM hasta 9 y 12 meses: el estudio TiCAT con tinzaparina (Jara-Palomares y cols., 2017), el estudio DALTECAN con dalteparina (Francis y cols., 2015) y el estudio ELEBAMA con bemiparina (Pina y cols., 2019). Sobre la base de los resultados de estos estudios, podemos concluir que es segura la administración de HBPM más allá de 6 meses.

Se han publicado *scores* que valoran el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer, de ellos el más extendido es el *score* de Ottawa. Diversos estudios han intentado validar este *score*, pero los resultados son contradictorios, lo que limita su uso en la práctica clínica.

Hoy día, los esfuerzos de la investigación se centran en la búsqueda de factores predictores de recurrencia tanto clínicos como biomarcadores.

En la actualidad, la duración óptima del tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer tras el desarrollo de un evento tromboembólico sigue sin estar clara y, a pesar de las limitaciones de los estudios, las guías aconsejan mantener la anticoagulación por encima de 6 meses en pacientes de alto riesgo, con cáncer activo y/o en tratamiento activo, y reevaluar de manera periódica el riesgo de sangrado frente al potencial beneficio de mantener el tratamiento.

Palabras clave: antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes orales de acción directa, enfermedad tromboembólica venosa, heparina de bajo peso molecular.



TROMBOSIS Y CÁNCER: TRATAMIENTO MÁS ALLÁ DE 6 MESES Y DOSIS. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Dra. Isaura Fernández Pérez

Servicio de Oncología Médica
Hospital Álvaro Cunqueiro
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra

Dra. Lucía Teijeira Sánchez

Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Navarra

INTRODUCCIÓN

La relación trombosis y cáncer está bien establecida, se calcula que la incidencia anual de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cáncer es del 0,5% en comparación con el 0,1% de la población general. De manera global un 20% de los pacientes con cáncer presentará una ETV durante la evolución de la enfermedad^{1,2}. Además, la ETV en estos pacientes presenta una serie de peculiaridades, con diferencias en la fisiopatología de la enfermedad, en los factores de riesgo y especialmente en el tratamiento, que debemos tener en cuenta.

Sabemos que el manejo de la ETV en pacientes con cáncer es más complejo que en

población no oncológica, pues a pesar del tratamiento anticoagulante se conoce que los pacientes oncológicos presentan un riesgo de recidiva a los 12 meses hasta tres veces superior (*hazard ratio* [HR]: 3,2; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,9-5,4) y duplican el riesgo de sangrado de la población no oncológica (HR: 2,2; IC 95%: 1,2-4,1)³. Entre los estudios más relevantes en este sentido destaca el estudio de Prandoni⁴ con 842 pacientes (de los cuales 181 eran oncológicos). A los 12 meses de seguimiento, los pacientes con cáncer presentaron una incidencia acumulada superior de hemorragia mayor (12 vs. 5%; HR: 2,2; IC 95%: 1,2-4,1) y de recurrencia de ETV (21 vs. 7%; HR: 3,2; IC 95%: 1,9-5,4) en comparación con los no oncológicos.

Esta mayor tasa de recurrencia de ETV en pacientes con cáncer ha conducido al desarrollo de estudios específicos aleatorizados para evaluar la eficacia de heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK).

La evidencia disponible para las recomendaciones del tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer procede de cinco estudios aleatorizados (**Tabla I**), en los cuales se comparaba la tasa de recurrencia, sangrado y muerte de HBPM (enoxaparina, dalteparina y tinzaparina) frente a AVK, pero en los diferentes estudios la duración del tratamiento variaba entre 3 y 6 meses y la duración del seguimiento máximo fue de 6 meses, por lo que sobre la base de estos estudios aleatorizados no se pueden extraer conclusiones acerca de la eficacia del tratamiento con HBPM más allá de 6 meses.

Aunque en las guías clínicas existe consenso en mantener durante 3-6 meses el tratamiento anticoagulante con HBPM para prevenir el riesgo de recurrencia, se señala, además, que se debe valorar el mantenimiento de la anticoagulación más allá de 6 meses en pacientes con cáncer activo, tratamiento antitumoral activo o persistencia de factores de riesgo de recidiva, valorando el riesgo de sangrado de manera individual, pero no especifican con qué fármaco mantener la anticoagulación ni la dosis.

Se ha evaluado también el papel de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el tratamiento de la ETV asociada a cáncer (**Tabla II**); en uno de ellos (estudio HOKUSAI) la duración del tratamiento era de entre 6 y 12 meses, aunque los resultados publicados hasta el momento son a 6 meses.

Tabla I. Estudios aleatorizados con heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a antagonistas de la vitamina K (AVK).

ESTUDIOS	Brazos de tratamiento	n	Duración del tratamiento (meses)	Recurrencia (AVK vs. HBPM)	Sangrado mayor (AVK vs. HBPM)	Mortalidad (AVK vs. HBPM)
CANTHANOX 2002	AVK vs. enoxaparina (dosis plenas cada 24 h)	146	3	21,1 vs. 10,5% $p = 0,09$	16 vs. 7% $p = 0,09$	22,7 vs. 11,3% $p = 0,07$
CLOT 2003	AVK vs. dalteparina (dosis plenas durante 1 mes cada 24 h, luego un 25% menos de dosis)	672	6	17 vs. 9% $p = 0,002$	4 vs. 6% $p = 0,27$	41 vs. 39% $p = 0,53$
ONCENOX 2003	AVK vs. enoxaparina (dosis plenas cada 12 h durante 5 días seguidas de dosis 1 mg/kg cada 24 h vs. dosis de 1,5 mg/kg cada 24 h desde el inicio)	122	6	10 vs. 7% (cada 12 h) vs. 6,3% (cada 24 h) $p = NS$	2,9% AVK vs. 6,5% (cada 12 h) vs. 11% (cada 24 h) $p = NS$	AVK: 32,4% Cada 12 h: 22,6% Cada 24 h: 41,7% $p = NS$
LITE 2006	AVK vs. tinzaparina (dosis plenas cada 24 h)	200	3	10 vs. 6% a 3 meses $p = NS$ 16 vs. 7% a 12 meses $p = 0,044$	7 vs. 7% $p = NS$	47 vs. 47% $p = NS$
CATCH 2014	AVK vs. tinzaparina (dosis plenas)	900	6	10 vs. 7% $p = 0,07$	2,4 vs. 2,7% $p = NS$	31 vs. 33% $p = NS$

NS: no significativa.

Sin embargo, a pesar de la recomendación de las guías, los datos disponibles en la actualidad sobre el tratamiento de la ETV más allá de 6 meses son escasos y la duración del tratamiento en pacientes con ETV sigue siendo tema de debate.

Analizaremos los factores de riesgo de retrombosis, la evidencia de la administración de tratamiento más allá de los 6 primeros meses, tanto con HBPM como con ACOD, y repasaremos las recomendaciones de las guías clínicas.

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS Y RETROMBOSIS

Los pacientes con cáncer presentan varias condiciones que predisponen a generar trombos,

como dolor que ocasiona encamamiento y disminución de la actividad física, a menudo precisan intervenciones quirúrgicas, catéteres endovenosos y tratamientos con quimioterapia que aumentan el riesgo de trombosis por el aumento de la estasis venosa⁵. Además, desde hace más de un siglo algunos tipos de cáncer se asocian a mayor riesgo de trombosis, de manera similar a una trombofilia adquirida⁶. Las neoplasias hematológicas, los cánceres de pulmón, páncreas, estómago, intestino y los tumores cerebrales presentan un riesgo más elevado, mientras que otros como los cánceres de mama o próstata presentan un riesgo más bajo, aunque dada la prevalencia de estos tumores el impacto de la ETV también es importante⁷.

Tabla II. Estudios con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

ESTUDIOS	Brazos de tratamiento (n)	Objetivo primario	Duración del tratamiento (meses)	Recurrencia (ACOD vs. HBPM)	Sangrado mayor (ACOD vs. HBPM)	Mortalidad (ACOD vs. HBPM)
HOKUSAI 2018 Estudio de no inferioridad	Edoxabán 30-60 mg vs. dalteparina (esquema CLOT) n = 1.050 pacientes	Recurrencia o sangrado mayor	6-12	7,9 vs. 11,3% (HR: 0,71; IC: 95%: 0,48-1,06; p = 0,09)	6,9 vs. 4% (HR: 1,77; IC 95%: 1,03-3,04; p = 0,04)	39,5 vs. 36,6% (HR: 1,12; IC 95%: 0,92-1,37; p = NS)
SELECT-D 2018	Rivaroxabán 15 mg (2 veces al día durante 3 semanas), seguido de 20 mg/día vs. dalteparina (esquema CLOT) n = 406 pacientes	Recurrencia	6	4 vs. 11% (HR: 0,43; IC 95%: 0,19-0,99; p = NS)	6 vs. 4% (HR: 1,83; IC 95%: 0,68-4,96; p = NS)	25 vs. 30% p = NS
ADAM 2019	Apixabán 10 mg (2 veces al día durante 7 días), seguido de 5 mg (2 veces al día) vs. dalteparina n = 300 pacientes	Sangrado mayor	6	0,7 vs. 6,3% (HR: 0,26; IC 95%: 0,09-0,8; p = 0,028)	0 vs. 1,4% (p = 0,14)	16 vs. 11% p = 0,31
CARAVAGGIO 2020 Estudio de no inferioridad	Apixabán 10 mg (2 veces al día durante 7 días), seguido de 5 mg (2 veces al día) vs. dalteparina	Recurrencia	6	5,6 vs. 7,9% (HR: 0,63; IC 95%: 0,37-1,07; p < 0,001 para no inferioridad; p = 0,09 para superioridad)	4 vs. 3,8% (HR: 0,82; IC 95%: 0,40-1,69; p = 0,60)	23,4 vs. 26,4% p = NS

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativa.

Sabemos que la evolución de la ETV en el paciente con cáncer es más agresiva; con un riesgo de recidiva hasta tres veces superior.

Identificar los factores de riesgo de retrombosis podría ayudarnos a seleccionar a los pacientes candidatos a mantener la anticoagulación más allá de 6 meses.

A pesar de la elevada incidencia, la realidad es que los factores de riesgo de retrombosis en pacientes con cáncer están poco establecidos. Una revisión sistemática⁸ encontró los siguientes factores: estadio IV, cáncer de pulmón, edad joven, diagnóstico de cáncer reciente (< 3 meses) y el adenocarcinoma. El análisis de los datos del estudio RIETE⁹ encuentra como principales factores de riesgo en pacientes con cáncer: la edad inferior a 65 años (riesgo relativo [RR]: 3), el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) (RR: 1,9) y el diagnóstico reciente de cáncer en los últimos 3 meses (RR: 2).

Se ha publicado un *score* que valora el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer (*score* de Ottawa, **Tabla III**) que incluye cinco variables independientes y predictivas de riesgo: sexo femenino (+1 punto), antecedentes de ETV previa (+1 punto), cáncer de pulmón (+1 punto), cáncer de mama (-1 punto) y estadio I (-1 punto). La puntuación total podría oscilar entre -3 y +3.

El modelo de Ottawa se intentó validar utilizando datos de los ensayos CLOT y CANTHANOX¹⁰. Los pacientes se estratificarían como de bajo riesgo de recurrencia de ETV (puntuación < 0-5, 1%), riesgo intermedio (puntuación de 0; 9,8%) y alto riesgo (puntuación ≥ 1; 15,8%). Pero los estudios de validación externa que utilizan el modelo de estratificación de riesgos del modelo de Ottawa son contradictorios; quizás porque ese modelo es demasiado reduccionista^{10,11}. Se necesitan estudios aleatorizados de validación

Tabla III. *Score* de Ottawa.

VARIABLE	Cociente de regresión	Puntos
Sexo femenino	0,59	+1
Cáncer de pulmón	0,94	+1
Cáncer de mama	-0,76	-1
Estadio I	-1,74	-2
ETV previa	0,4	+1
PROBABILIDAD CLÍNICA		
Baja probabilidad (≤ 0)	-3 a 0	
Alta probabilidad (> 1)	1 a 3	

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

más amplios, con una población más diversa y nuevos marcadores moleculares para evaluar mejor esta escala o crear nuevas escalas que puedan implementarse en la práctica clínica¹².

En los últimos años se han publicado varios estudios con análisis de biomarcadores que podrían ser útiles para predecir mayor riesgo de recurrencia de ETV.

En este sentido, un análisis de biomarcadores en pacientes incluidos en el estudio CATH encuentra como factores de riesgo de retrombosis: la compresión venosa y el diagnóstico de tumores hepatobiliares, y entre los posibles biomarcadores: la asociación entre recurrencia y niveles de factor tisular elevado (FT > 65 pg/ml) y la elevación de proteína C reactiva (PCR > 75)¹³.

En cuanto a seleccionar grupos de riesgo de retrombosis, el estudio DACUS¹⁴, publicado en 2014, sugiere un camino elegante para evaluar la persistencia de recurrencia de ETV tras los 6 meses; incluyó a 347 pacientes con cáncer y un primer evento de trombosis venosa profunda (TVP), todos los pacientes recibían tratamiento con HBPM durante 6 meses y posteriormente se analizaba mediante ecografía de compresión la existencia de trombosis residual en miembros inferiores. Aquellos pacientes con trombo-

sis residual eran aleatorizados a recibir otros 6 meses de tratamiento con 97 UI/kg/día de nadroparina dos veces al día u observación.

Entre los resultados del estudio destaca que un 69,7% de los pacientes tenía trombosis residual a los 6 meses, pero estos pacientes que recibieron 12 meses de tratamiento no presentaban una disminución en el riesgo de recurrencia frente a los que no recibieron tratamiento (22,7 vs. 21,9%; HR: 1,37; IC 95%: 0,7-2,5; $p = 0,311$). Sin embargo, sí se encuentra que los pacientes sin trombosis residual tras 6 meses de tratamiento constituyen un grupo de bajo riesgo de recaída, a pesar de no recibir tratamiento (2,8%; HR: 6; IC 95%: 1,7-21,2; $p = 0,005$). El estudio concluye que la ausencia de trombosis residual puede identificar a un grupo de pacientes en los cuales es seguro suspender la anticoagulación tras 6 meses de tratamiento.

Las limitaciones del estudio DACUS son, entre otras: solo se incluyó a pacientes con trombosis venosa periférica y no TEP; la existencia de trombosis residual se medía por el cociente entre diámetro vascular antes y después de la compresión venosa poplítea, lo cual puede presentar un sesgo de medición interobservador; además, menos del 25% de los pacientes presentaba enfermedad metastásica (y sabemos que implica mayor riesgo de recidiva); no se evaluaban la existencia de tratamiento activo ni la situación de la enfermedad tumoral a lo largo del estudio y no se mencionaba el análisis de riesgo competitivo entre muerte y recurrencia de ETV.

EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA MÁS ALLÁ DE 6 MESES

Datos con heparina de bajo peso molecular

A pesar de las recomendaciones de las guías, no disponemos de datos prospectivos de

estudios aleatorizados. Este hecho, junto con la baja adherencia al tratamiento y los costes, dificulta la generalización del tratamiento más allá de 6 meses.

Se han publicado datos de seguridad de tres estudios prospectivos con solo un brazo de tratamiento y los datos de un estudio que analiza el papel de la enfermedad residual como posible factor predictor de riesgo de recurrencia.

Estudio DALTECAN

El estudio DALTECAN¹⁵ es un estudio fase II de un solo brazo de tratamiento, en pacientes con cáncer y diagnosticados de ETV que reciben tratamiento con dalteparina a dosis de 200 UI/kg/día el primer mes, seguidas de 150 UI/kg/día durante los meses 2 a 12. El objetivo del estudio es determinar la seguridad (tasa de sangrado mayor) de la administración de dalteparina entre los meses 6 y 12.

De los 334 pacientes incluidos, 109 y 185 completan 12 y 6 meses de tratamiento, respectivamente, con dalteparina.

La incidencia global de sangrado mayor fue del 10,2%, y el 11,1% presentó recurrencia de la ETV. Se observó que el riesgo de sangrado fue mayor durante el primer mes de tratamiento (3,6%) y disminuyó posteriormente al 1,1% durante los meses 2 a 6 y al 0,7% durante los meses 7 a 12. En cuanto a las recurrencias de la ETV, la mayor ratio de incidencia (5,7%) fue en el primer mes, seguida del 3,4% durante los meses 2 a 6, y el 4,1% durante los meses 7 a 12.

Destaca del estudio la baja adherencia al tratamiento, pues solo el 33% de los pacientes continuaba el tratamiento con HBPM al final del periodo de 12 meses.

Este estudio concluye que la incidencia de complicaciones por sangrado mayor disminuye a partir de 6 meses, por lo que es seguro administrar el tratamiento, y, aunque es mayor el riesgo de recurrencia durante el primer mes, permanece similar entre los meses 2 y 6 (3,4%) y entre los meses 6 y 12 (4,1%), pero la adherencia al tratamiento es baja, probablemente por el coste y la forma de administración subcutánea.

Estudio TiCAT

El estudio TiCAT¹⁶ es un estudio prospectivo multicéntrico realizado en pacientes oncológicos diagnosticados de ETV en tratamiento con tinzaparina. El objetivo del estudio era determinar la seguridad y la eficacia de tinzaparina en el tratamiento más allá de 6 meses.

Un total de 247 pacientes fueron reclutados para el estudio en el momento del diagnóstico de la ETV (TVP o TEP). La dosis recibida fue de 175 UI/kg por vía subcutánea una vez al día. Respecto a las características de los pacientes, 136 pacientes (55,1%) completaron el seguimiento a 12 meses. Al 91,9% se le habían diagnosticado tumores sólidos. La mediana de duración del tratamiento con tinzaparina fue de $15,6 \pm 13,2$ meses. La adherencia al estudio fue del 97% (siete pacientes decidieron suspender el tratamiento con tinzaparina).

En relación con los resultados del estudio, centrándonos en la seguridad, el número de sangrados clínicamente relevantes expresado como la suma de sangrados mayores y sangrados no mayores clínicamente relevantes fue de 18 (7,3%).

La tasa de sangrados en los primeros 6 meses en comparación con el periodo de 7-12 meses fue del 0,9% paciente/mes frente al 0,6% paciente/mes (IC 95%: 0,2-1,4%). A los 12 meses,

se objetivaron 13 recurrencias de ETV. En los meses 7-12 la incidencia fue del 1,1% (2 pacientes) frente al 4,5% (11 pacientes) en los 6 primeros meses ($p = 0,08$). Un total de 101 pacientes murieron durante el estudio, de los cuales uno falleció como resultado de una recurrencia de un TEP y dos debido a un sangrado mayor.

Los resultados de este estudio apoyan el uso de tinzaparina más allá de 6 meses con un aceptable perfil de seguridad.

Estudio ELEBAMA

El estudio ELEBAMA¹⁷ es un estudio español observacional y prospectivo, cuyo objetivo primario era valorar la incidencia de ETV recurrente en pacientes diagnosticados de cáncer en tratamiento activo con bemiparina más allá de 6 meses. Se incluyó a un total de 89 pacientes diagnosticados de ETV y en tratamiento con bemiparina 115 UI/kg/día.

A los 6 meses de seguimiento dos pacientes presentaron retrombosis, un TEP incidental y otro sintomático (incidencia acumulada [IA]: 2,4%; IC 95%: 0,6-9,3). Dos recurrencias más se evidenciaron a los 9 meses de seguimiento (IA: 5,9%; IC 95%: 2,2-15,6). Respecto al perfil de seguridad en los 6 meses de tratamiento, dos pacientes presentaron sangrado mayor (IA: 1,3%; IC 95%: 0,2-8,9) y seis sangrados no mayores clínicamente relevantes (IA: 8%; IC 95%: 3,7-17,4).

Estos datos apoyan el uso de HBPM a largo plazo en pacientes diagnosticados de ETV con cáncer activo.

TRATAMIENTO MÁS ALLÁ DE 6 MESES: DATOS CON ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Desde hace una década los ACOD han sido introducidos en el tratamiento de la ETV

en la población general. Tanto dabigatrán (que inhibe la trombina) como los fármacos anti-factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) han demostrado en estudios fase III en población general ser al menos tan efectivos como los fármacos antivitaminas K para prevenir las recurrencias y, además, presentan menor tasa de sangrado. Estos datos son refrendados por algunas de las guías de trombosis que recomiendan los ACOD como tratamiento de elección en el tratamiento de la ETV en población general^{18,19}.

Aunque un metaanálisis de los pacientes con cáncer incluidos en los estudios de registro de población general (n = 1.132) mostraba que los ACOD eran al menos tan seguros y eficaces como el tratamiento convencional, el brazo comparador era principalmente AVK, y esta opción no es actualmente la recomendada en población oncológica²⁰.

Recientemente, en población oncológica se han publicado dos estudios fase III que analizan el papel de los ACOD en pacientes con cáncer.

Estudio HOKUSAI

El estudio HOKUSAI²¹ es el mayor estudio que evalúa el papel de los ACOD en el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer, con un diseño de no inferioridad. En este estudio 1.046 pacientes con cáncer y ETV, tras una primera fase de 5 días de tratamiento con HBPM, fueron aleatorizados a recibir edoxabán a dosis fija de 60 mg/día por vía oral o dalteparina 200 UI/kg/día durante 1 mes seguidas de 150 UI/kg/día (similar al esquema del estudio CLOT); en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min se administraba una dosis de 30 mg de edoxabán.

La duración del tratamiento era de al menos 6 meses hasta los 12 meses. El objetivo primario era doble: tasa de sangrado mayor y tasa de recurrencias hasta los 12 meses tras la aleatorización. Se cumple el objetivo del estudio, pues edoxabán demuestra que no es inferior a dalteparina en términos de recurrencia (12,8 vs. 13,5%; HR: 0,97; IC 95%: 0,7-1,36; $p = 0,006$ para no inferioridad) y, cuando los dos objetivos primarios se analizaron por separado, se encontró que edoxabán presentaba una tendencia a menor tasa de recurrencia (7,9 vs. 11,3%; IC 95%: -7,0-0,2), pero mayor riesgo de sangrado mayor (6,9 vs. 4%; IC 95%: 0,1-5,6).

Un análisis más detallado mostraba que el exceso de sangrado mayor se relacionaba con los pacientes a los que se les habían diagnosticado tumores gastrointestinales²¹.

El estudio no estaba diseñado para valorar específicamente la seguridad más allá de 12 meses, y no hay publicados datos acerca de si el riesgo de sangrado era menor a partir de 6 meses de tratamiento.

Estudio SELECT-D

En este estudio piloto²², 406 pacientes con cáncer y trombosis son aleatorizados a recibir rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguidos de 20 mg/día durante 6 meses frente al mismo esquema con dalteparina del estudio CLOT.

El objetivo primario del estudio es la recurrencia de la ETV. Los resultados son positivos en su objetivo, dado que la tasa de recurrencia fue menor con rivaroxabán (4 vs. 11%; HR: 0,43; IC 95%: 0,19-0,99), aunque en la misma línea con el estudio HOKUSAI se encontraron una mayor tasa de sangrado mayor (6 vs. 4%; HR: 1,83; IC 95%: 0,68-4,96) y una mayor tasa de sangrado no mayor clínicamente relevante (13 vs. 4%;

HR: 3,76; IC 95%: 1,63-8,69) y, de nuevo, fueron los pacientes con tumores gastroesofágicos los que más eventos presentaban. En este estudio estaba planeada una segunda aleatorización a los 6 meses para valorar la eficacia de seguir con apixabán frente a placebo, pero debido al bajo reclutamiento no fue posible.

Estudio ADAM-VTE

El estudio ADAM-VTE²³ agrupa a 287 pacientes con el diagnóstico de cáncer y ETV, que son aleatorizados a recibir apixabán a dosis de 10 mg dos veces al día durante 1 semana y posteriormente 5 mg dos veces al día, frente al esquema de dalteparina de los dos estudios previos. El objetivo primario del estudio era determinar la tasa de sangrado mayor. Se encontró una baja tasa de sangrado mayor en ambos brazos y sin diferencias significativas (0 vs. 1,4%; $p = 0,138$); además, disminuyó el riesgo de recurrencia en los pacientes tratados con apixabán (0,7 vs. 6,3%; HR: 0,099; IC 95%: 0,013-0,78; $p = 0,0281$).

Estos estudios conllevaron que las guías clínicas incluyeran los ACOD como una opción en el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer y bajo riesgo de sangrado²⁴, pero no se hacen recomendaciones sobre el uso de ACOD más allá de 6 meses.

Estudio CARAVAGGIO

El estudio CARAVAGGIO²⁵ es un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, abierto y aleatorizado, que evalúa apixabán frente a dalteparina subcutánea para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer.

Se incluyeron 1.170 pacientes aleatorizados 1:1 a recibir apixabán oral (en dosis de 10 mg/dos veces al día durante los primeros 7 días, seguido de 5 mg/dos veces al día) frente a dalteparina subcutánea a las dosis del estudio

CLOT, con una duración del tratamiento de 6 meses. El objetivo primario era la tasa de recidiva.

Los resultados muestran una tasa de recurrencia del 5,6% para apixabán y del 7,9% para dalteparina (HR: 0,63; IC 95%: 0,37-1,07; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,09$ para superioridad). Sin embargo, no se encontraron diferencias en los eventos de sangrado mayor (3,8% en el grupo de apixabán frente al 4,0% para dalteparina (HR: 0,82; IC 95%: 0,40-1,69; $p = 0,60$), y respecto a la tasa de sangrado menor clínicamente relevante fue superior en el grupo de apixabán, pero sin significancia estadística (9,0% en apixabán frente al 6,0% en dalteparina; HR: 1,42; IC 95%: 0,88-2,30).

De este estudio no podemos concluir datos de eficacia más allá de los 6 meses de tratamiento.

DOSIS MÁS ALLÁ DE 6 MESES

Los datos acerca de la dosis de mantenimiento con HBPM tampoco están establecidos. En el estudio DALTECAN la dosis de dalteparina fue de 150 UI/kg/día del mes 2 al 12 (el primer mes fue de 200 UI/kg/día). La misma dosis se empleó en el brazo comparador de los estudios HOKUSAI y SELECT-D.

En el estudio TiCAT la dosis de tinzaparina fue de 175 UI/kg/día desde el inicio sin disminución durante el tratamiento, salvo por plaquetopenia.

De nuevo la escasa bibliografía publicada nos remite a las guías clínicas y al consenso de expertos. A este respecto, el consenso de expertos de SEMI-SEOM-SETH²⁶ sugiere valorar la dosis más allá de 6 meses en función de las características del paciente (dosis completas en pacientes obesos, con trombofilia, inmovilización, insuficiencia venosa y bajo riesgo de

sangrado, y dosis intermedias o profilácticas en pacientes con insuficiencia renal, trombopenia o bajo riesgo trombotico), las características del tumor (dosis plenas en tumores de alto riesgo y/o alta carga tumoral) y el tipo de evento tromboembólico (valorando el equilibrio entre dosis completas con TEP sintomático, TVP recurrente o síndrome postrombótico).

RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

Dada la escasa bibliografía sobre el tratamiento a largo plazo de la ETV en el paciente oncológico, es importante considerar las recomendaciones de las guías clínicas y los consensos de expertos.

Las guías recomiendan el uso de tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses en casos de tumor activo y/o quimioterapia sin especificar el tipo de terapia y las dosis requeridas.

American Society of Clinical Oncology. 2019

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)²⁷, actualizadas en 2019, recomiendan mantener la anticoagulación en pacientes con cáncer activo, valorando el equilibrio entre el riesgo de sangrado, el coste del tratamiento, la calidad de vida, las expectativas de vida y las preferencias del paciente²⁷.

International Initiative on Thrombosis and Cancer de la International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2019

La *International Initiative on Thrombosis and Cancer* (ITAC) de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) de 2019²⁸, además de incluir los ACOD como opción en el tratamiento de los pacientes con ETV en

ausencia de contraindicaciones, indica que tras 6 meses la decisión de continuar con el tratamiento debe basarse en la evaluación individual en función del riesgo-beneficio, la tolerabilidad, la disponibilidad del tratamiento, las preferencias del paciente y la existencia de cáncer activo.

European Society for Medical Oncology. 2011

En pacientes con enfermedad metastásica en tratamiento con quimioterapia paliativa o pacientes en respuesta completa, pero con un alto riesgo de recaída, las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)²⁹ recomiendan discutir la duración indefinida del tratamiento con el paciente.

Sociedad Española de Oncología Médica. 2020

Según las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)³⁰, tanto la HBPM ajustada al peso como los ACOD durante 6 meses son los fármacos de elección en el tratamiento de la ETV a largo plazo en los pacientes con cáncer. Los ACOD deben usarse en pacientes con bajo riesgo de sangrado y si no existen posibles interacciones farmacológicas. El tratamiento más allá de 6 meses debe ser considerado en pacientes de alto riesgo, como aquellos con cáncer activo y/o en tratamiento sistémico. El riesgo-beneficio de continuar el tratamiento se debe evaluar de manera frecuente y el nivel de evidencia para la recomendación de mantener el tratamiento es 2C.

National Comprehensive Cancer Network. 2018

Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)³¹ recomiendan la duración indefinida del tratamiento anticoagulante para la TVP no asociada a catéter o el TEP mientras el cáncer esté activo en tratamiento

o los factores de riesgo de recurrencia persistan. Se deben discutir con el paciente los riesgos/beneficios para determinar la duración apropiada del tratamiento.

Groupe Francophone Thrombose et Cancer. 2013

Las guías del *Groupe Francophone Thrombose et Cancer* (GFCT)³² indican que la continuación del tratamiento anticoagulante por encima de 3-6 meses debería basarse en la evaluación

individual del riesgo-beneficio, la tolerabilidad, la preferencia del paciente y la actividad tumoral.

American College of Chest Physicians. 2016

En pacientes que presentan TVP de extremidad inferior o TEP y cáncer activo, las guías del *American College of Chest Physicians* (CHEST)³³ recomiendan mantener el tratamiento extendido por encima de 3 meses y reevaluar periódicamente la indicación.

CONCLUSIONES

- La alta incidencia de la ETV asociada al cáncer, así como el riesgo de retrombosis, hace que en la práctica habitual nos planteemos el tratamiento de continuación más allá de 6 meses, sobre todo, en los pacientes con ETV y cáncer activo o que mantienen tratamiento antitumoral.
- Los factores de riesgo de retrombosis no están claramente definidos, pero entre ellos se encuentran factores clínicos como estadio avanzado, cáncer de pulmón, edad joven, diagnóstico de cáncer reciente (< 3 meses), diagnóstico de adenocarcinoma, sexo femenino y biomarcadores como el FT o la PCR. La ausencia de trombosis venosa residual parece seleccionar a un subgrupo de bajo riesgo de retrombosis.
- Disponemos de los resultados de tres estudios de seguridad no aleatorizados que aportan información sobre el tratamiento con HBPM más allá de 6 meses. En ellos se observa una baja incidencia de retrombosis con un perfil de seguridad aceptable, incluso con menor riesgo de sangrado que durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- Respecto a los datos con ACOD en comparación con HBPM más allá de 6 meses, únicamente disponemos de los datos del estudio HOKUSAI, donde el tratamiento era hasta los 12 meses, y, aunque se observa una menor incidencia de retrombosis, se observa un mayor riesgo de sangrado, sobre todo, en tumores de origen gastrointestinal.
- Las guías recomiendan el uso de tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses en los pacientes con tumor activo y/o quimioterapia activa, sin especificar el tipo de terapia ni las dosis requeridas, valorando el riesgo-beneficio en cada paciente.
- Se deben valorar de manera individualizada tanto el mantenimiento del tratamiento como la dosis en función de las características del paciente, el estadio tumoral y la necesidad de tratamiento oncológico, y el tipo de evento tromboembólico.
- Se necesitan más estudios prospectivos en este grupo de pacientes tanto para valorar los factores predictivos de retrombosis como para obtener información sobre el tratamiento (HBPM o ACOD) y la dosis más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-37. DOI: 10.4137%2FCMOS18991
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:3-14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6
3. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078-83. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3078
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;15:100(10):3484-8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
5. Blann AD, Lip GY. Venous Thromboembolism. *BMJ.* 2006;332:215. DOI: 10.1136/bmj.332.7535.215
6. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:394740. DOI: 10.4061/2011/394740
7. Stein PD, Beemah A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119:60-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.058
8. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:86-9. DOI: 10.1097/mbc.0b013e328341f030
9. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:435. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18766259>
10. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126:448-54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920
11. Den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(5):998-1000. DOI: 10.1111/jth.12192
12. Carmona-Bayonas A, Sánchez-Cánovas M, Plasencia JM, et al. Key points to optimizing management and research on cancer-associated thrombosis. *Clin Transl Oncol.* 2018;20:119. DOI: 10.1007/s12094-017-1692
13. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tissue factor as a predictor of recurrent venous thromboembolism in malignancy: Biomarker analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1078-85. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4564
14. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Stud. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3607-12. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7433
15. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1028-35. DOI: 10.1111/jth.12923
16. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.004
17. Pina E, Antonio M, Peris J, et al. Bemiparin as a long-term treatment for venous thrombosis in cancer patients: the ELEBAMA study. *Clin and Transl Oncol.* 2019. DOI: 10.1007/s12094-019-02159-y
18. Fernandes CJ, Alves Junior JL, Gavilanes F, et al. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42:146-54. DOI: 10.1590/S1806-37562016042020068
19. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026

20. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and metanalysis. *Chest*. 2015;147:475-83. DOI: 10.1378/chest.14-0402
21. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FJ, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. 2018;118:1439-49. DOI: 10.1055/s-0038-1667001
22. 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;36:2017-23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
23. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI: 10.1111/jth.14662
24. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, 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;16:1891-4. DOI: 10.1111/jth.14219
25. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M, Connors J, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1599-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
26. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, et al. Cancer-associated thrombosis: beyond clinical practice guidelines. A Multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) Expert Consensus. *TH Open*. 2018;2(4):e373-e386. DOI: 10.1055/s-0038-1675577
27. 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*. 2019;38(5):496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
28. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *The Lancet Oncol*. 2019;20:e566-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
29. Mandala M, Falanga A, Roila F, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2011(Suppl 6):85-92. DOI: 10.1093/annonc/mdr392
30. 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;22:171-86. DOI: 10.1007/s12094-019-02263-z
31. Streiff MB, Holmstrom B, Ageline D, et al. NCCN Guideline Insights. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1289-303. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084
32. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:56-70. DOI: 10.1111/jth.12070
33. 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

CASO CLÍNICO 1

DIFICULTADES EN EL MANEJO DE LA TROMBOSIS A LARGO PLAZO: RETROMBOSIS Y TROMBOPENIA

ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente mujer de 37 años. Como antecedentes personales presenta: hipotiroidismo autoinmune en tratamiento con L-tiroxina y lupus eritematoso sistémico, en seguimiento en el Servicio de Medicina Interna, sin repercusión en órganos internos y que, ocasionalmente, precisa tratamiento con hidroxyclorequina en los periodos de actividad.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En marzo de 2008 a la paciente se le diagnostica carcinoma ductal infiltrante (CDI) de mama, subtipo luminal B (receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona negativos, HER-2*), con biopsia selectiva de ganglio centinela positiva. Es tratada quirúrgicamente mediante mastectomía y linfadenectomía.

Se administra tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en antraciclina, taxanos, hormonoterapia y terapia anti-HER2, que finaliza en noviembre de 2009. Posteriormente, se mantiene el tratamiento hormonal con tamoxifeno y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH).

En diciembre de 2012 se evidencia una recaída a nivel pulmonar y ganglionar en mediastino, confirmada histológicamente como metástasis de cáncer de mama con igual fenotipo que el inicial.

Inicia la primera línea de tratamiento con paclitaxel más trastuzumab, con una respuesta parcial tras tres ciclos de administración y mantenida tras seis. Posteriormente, se inicia tratamiento hormonal de mantenimiento con un inhibidor de la aromatasa (IA) más trastuzumab.

En diciembre de 2014 se evidencia la progresión mediastínica, por lo que se comienza la segunda línea de tratamiento con trastuzumab emtansina (T-DM1).

En septiembre de 2015, mientras la paciente continúa el tratamiento con T-DM1, acude al Servicio de Urgencias por clínica de tos, dolor pleurítico y fiebre. En la radiografía de tórax se evidencia una opacidad en el lóbulo superior derecho (LSD) compatible con proceso infeccioso. Se le prescribe antibioterapia y recibe el alta.

EVOLUCIÓN

Tras una mejoría clínica inicial, la paciente presenta de nuevo clínica de fiebre y dolor pleurítico al finalizar el ciclo del antibiótico prescrito. Por este motivo, se repite la radiografía de tórax, que evidencia empeoramiento de la consolidación en el LSD. Al presentar la paciente disnea de mínimos esfuerzos, se completa el estudio con una tomografía axial computarizada (TAC) torácica que informa de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo e infarto pulmonar en las ramas segmentarias del LSD y del lóbulo medio.

Se cursa ingreso en Oncología Médica y se inicia tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis plenas. La evolución clínica es favorable, por lo que se le da el alta a los pocos días sin incidencias, y mantiene tratamiento con HBPM ajustada por peso a dosis plenas anticoagulantes. La TAC de control a los 3 meses objetiva resolución del TEP. Se continúa tratamiento con HBPM a la misma dosis y terapia oncológica con revisiones periódicas.

En enero de 2016, en una de las consultas, la paciente refiere hematuria leve. Se decide la reducción de la dosis de HBPM en un 25% y no se evidencian nuevos sangrados en sucesivas revisiones.

En marzo de 2016, a los 6 meses del primer evento de TEP, en una TAC de reevaluación programada se evidencia trombosis

en la vena mesentérica inferior, estando la paciente asintomática. Se decide aumentar la dosis de HBPM de nuevo a dosis plenas, y se advierte en la vigilancia en caso de que hubiese nuevos episodios de hematuria u otros tipos de sangrado.

En sucesivas revisiones la paciente no refiere nuevos episodios de sangrado, salvo episodios autolimitados y leves de epistaxis. Se continúa el tratamiento anticoagulante y con T-DM1 y el resultado es la estabilización de la enfermedad.

En marzo de 2017, en el hemograma de control se objetiva plaquetopenia de grado 3 ($42.000/\text{mm}^3$).

Se decide disminuir la dosis de HBPM a dosis profiláctica. Las cifras de plaquetas ascienden ligeramente en sucesivos controles, se mantiene trombopenia de grado 2. Se continúa la HBPM a dosis profilácticas.

En julio de 2017 ingresa por inestabilidad en la marcha y se detectan metástasis en el sistema nervioso central.

Recibe radioterapia holocraneal y, tras finalizarla, se inicia una nueva línea de tratamiento con capecitabina más lapatinib. La evolución clínica es desfavorable con empeoramiento a nivel neurológico y, finalmente, se produce éxitis en marzo de 2018 por carcinomatosis meníngea.

CASO CLÍNICO 2

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA A LARGO PLAZO

ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 67 años con antecedentes médicos de hipertensión arterial, dislipemia y trombosis de rama venosa del ojo izquierdo diagnosticada en 2003. Intervenido de apendicectomía. No es fumador.

HISTORIA ONCOLÓGICA

En octubre de 2016 acude a su médico de Atención Primaria porque presenta cuadro de disnea progresiva de 1 mes de evolución sin otra clínica acompañante. Se realiza una radiografía de tórax en la que se objetiva derrame pleural izquierdo, por lo que es derivado al Servicio de Neumología para estudio.

Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal, en la que se objetiva un nódulo pulmonar paramediastínico en el lóbulo superior izquierdo (LSI), compatible con tumor primario pulmonar; se extiende a través de la pleura mediastínica y se aprecia derrame pleural izquierdo. Se realiza también una TAC craneal, que no muestra lesiones. Dados los hallazgos, se realiza una toracocentesis evacuadora y se diagnostica, mediante citología de líquido pleural positiva, metástasis

de adenocarcinoma de pulmón. Se solicita estudio molecular, cuyo resultado es mutación del gen *EGFR* (delección en exón 19).

En noviembre de 2016, con el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón en estadio IV-*EGFR* mutado, se inicia tratamiento con 30 mg/día de afatinib.

EVOLUCIÓN

El paciente presenta tanto una buena evolución clínica con desaparición de la disnea como una evolución radiológica con respuesta parcial en sucesivas TAC de control. Se mantiene el tratamiento con afatinib hasta mayo de 2018, cuando se visualiza la progresión de la lesión pulmonar con atelectasia asociada y un aumento del derrame pleural derecho asociado a disnea. Dada la progresión tumoral, se decide realizar una biopsia o punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo pulmonar para valorar la presencia de mutación *T790M*. A la luz de la positividad para dicha mutación, se solicita tratamiento con osimertinib y se inicia con 80 mg/día en junio de 2018; la tolerancia es buena. Sin embargo, el paciente presenta mala evolución clínica con aumento de la disnea asociada al derrame pleural que precisa varias toracocentesis evacuadoras.

En noviembre de ese mismo año se confirma mediante TAC la progresión tumoral, iniciándose una nueva línea de tratamiento con quimioterapia (carboplatino y pemetrexed).

En enero de 2019 se solicita una nueva TAC de seguimiento, que informa de respuesta tumoral con disminución del derrame, pero con aparición de defecto de depleción a nivel de la arteria pulmonar derecha, compatible con tromboembolismo pulmonar (TEP) incidental.

Con el diagnóstico de TEP incidental en paciente diagnosticado de adenocarcinoma pulmonar en estadio IV, se empieza tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas. En febrero de 2019 ingresa por cuadro de hemoptisis importante sin repercusión hemodinámica, por lo que se disminuye la HBPM a dosis intermedias sin nuevos episodios de sangrado. Al objetivarse la buena evolución clínica y la ausencia de sangrado, se aumenta de nuevo la dosis de HBPM a cifras terapéuticas. A los 2 días de iniciar las dosis completas, el paciente presenta un nuevo cuadro de hemoptisis leve, por lo que se vuelve a reducir a dosis intermedias.

Desde entonces el paciente mantiene respuesta tumoral controlada por TAC, por lo que continúa con pemetrexed de mantenimiento y no presenta nuevos episodios de sangrados. Sin embargo, se reevalúa la situación del paciente en septiembre de 2019 y se decide sustituir la HBPM por un anticoagulante oral de acción directa.

El paciente presenta de nuevo episodios de hemoptisis, por lo que valorando el riesgo-beneficio se decide suspender el tratamiento anticoagulante en octubre de 2019.

En enero del año 2020 el paciente acude a la consulta para continuar el tratamiento de

quimioterapia y refiere cuadro de empeoramiento de su disnea habitual en los últimos días. Se decide ingresar al paciente con tratamiento de oxigenoterapia y se solicita una TAC por sospecha de progresión tumoral.

En la TAC se informa de múltiples defectos de repleción endoluminales que afectan a las ramas segmentarias y subsegmentarias de ambas arterias lobares derechas, así como también de un trombo cabalgante entre ambas arterias pulmonares principales y defectos de repleción en la arteria pulmonar principal izquierda, en las ramas lobares y segmentarias, en relación con el extenso TEP bilateral. Se completa el estudio clínico con una ecografía Doppler de las extremidades inferiores, que muestra trombosis venosa profunda (TVP) de la extremidad inferior derecha con trombo ecogénico en la vena femoral común y profunda, no oclusivo, con trombosis oclusiva de las venas poplíteas y peroneas.

Teniendo en cuenta la situación actual, se reintroduce la HBPM a dosis terapéuticas. Tras cuatro dosis de tratamiento anticoagulante, comienza un cuadro de hemoptisis importante, se mantiene la estabilidad hemodinámica, pero precisa transfusión por anemia.

Se decide suspender el tratamiento anticoagulante y, como presenta TVP de la vena femoral derecha, se solicita la colocación de filtro en la vena cava inferior de forma urgente, además de iniciar tratamiento con ácido tranexámico. Asimismo, se realiza radioterapia a nivel torácico administrando un *flash* de 8 Gy con intención hemostática.

Actualmente, el paciente continúa ingresado en el hospital con disminución progresiva de los esputos hemoptoicos pendiente de su evolución en las próximas semanas.

CUESTIONARIOS 1 y 2

Respecto a los casos clínicos 1 y 2 presentados, responda las siguientes preguntas.

1. Con respecto al caso clínico 1, ante una trombopenia de 42.000 plaquetas como efecto secundario del tratamiento oncológico en una paciente en tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis plenas debida a un tromboembolismo pulmonar previo, ¿cuál hubiese sido la actitud más correcta?

- a. Suspender indefinidamente la anticoagulación.
- b. Mantener el tratamiento con HBPM con reducción de la dosis un 50% hasta nueva valoración.
- c. Suspender el tratamiento con HBPM hasta alcanzar un nivel de plaquetas > 80.000.
- d. Si no hay sangrado, mantener la dosis plena de anticoagulación y reevaluar.

2. En la paciente del caso clínico 1, ¿hubiera estado justificado mantener el tratamiento a partir de 6 meses?

- a. No, se trata de un tumor de bajo riesgo de trombosis y, además, la enfermedad permanece estable.
- b. No está justificado porque no existen estudios disponibles que evalúen el papel del tratamiento más allá de 6 meses.
- c. Sí que está justificado porque existen datos de estudios fase III que validan el tratamiento más allá de 6 meses.
- d. Aunque no existen datos de estudios aleatorizados, las guías recomiendan mantener el tratamiento en pacientes con tumor activo y/o tratamiento activo, y reevaluar periódicamente el riesgo-beneficio, por lo que está justificado mantener el tratamiento.

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

- a. Durante 3-6 meses según los resultados de los estudios aleatorizados.
- b. Debe mantenerse de manera indefinida equilibrando el riesgo de sangrado, el coste del tratamiento, la calidad de vida, las expectativas de vida y las preferencias del paciente.
- c. El tratamiento anticoagulante debe mantenerse al menos durante 12 meses.
- d. Las guías ASCO 2019 no hacen recomendaciones al respecto.

CUESTIONARIOS 1 y 2

4. ¿En qué está basada la evidencia de mantener el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer activo?

- a. Se basa en un estudio fase III que compara el tratamiento indefinido frente a los 6 meses.
- b. Está basada en las recomendaciones de guías y expertos y en algún estudio de seguridad.
- c. Se apoya en un estudio fase II de 12 meses de duración con resultados favorables en términos de seguridad y eficacia del tratamiento mantenido.
- d. No existe ninguna evidencia de seguridad ni de eficacia del tratamiento mantenido más allá de 6 meses.

5. En el estudio DACUS se evaluaba si los pacientes con trombosis residual a los 6 meses de tratamiento se beneficiaban de mantener el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Señale la opción falsa.

- a. Casi el 70% de los pacientes presentaba trombosis residual a los 6 meses.
- b. La ausencia de trombosis residual puede predecir un grupo de bajo riesgo de retrombosis.
- c. Los pacientes con trombosis residual se beneficiaban claramente de mantener el tratamiento anticoagulante.
- d. No se encontró beneficio en el mantenimiento del tratamiento anticoagulante en los pacientes con trombosis residual.

6. ¿Cuál de estos factores de riesgo de retrombosis se incluye en el score de Ottawa?

- a. Cáncer de pulmón.
- b. Sexo femenino.
- c. Enfermedad tromboembólica venosa previa.
- d. Todas las opciones son correctas.

7. Respecto al estudio DALTECAN, ¿cuál de las siguientes opciones es incorrecta?

- a. El estudio DALTECAN es un estudio fase II de una sola rama.
- b. El objetivo primario del estudio es la seguridad de la administración de dalteparina durante el periodo de tratamiento comprendido entre los 6 y los 12 meses.
- c. Destaca la baja adherencia al tratamiento con heparina de bajo peso molecular, menos del 40% de los pacientes recibieron al menos un 80% de la medicación del estudio.
- d. Se concluye que la administración de dalteparina es segura más allá de los primeros 6 meses.

CUESTIONARIOS 1 y 2

8. Si en la paciente del caso clínico 1 a los 6 meses del tratamiento anticoagulante no se hubiese evidenciado enfermedad trombótica residual y el tumor hubiera estado controlado, pero con tratamiento activo, ¿cuál hubiera sido la recomendación más adecuada?

- a. La suspensión del tratamiento con HBPM.
- b. La reducción de la dosis a dosis profiláctica.
- c. Se sugiere el mantenimiento de la terapia anticoagulante en ausencia de eventos adversos (relación riesgo-beneficio favorable), al menos mientras esté con tratamiento activo y con evaluaciones periódicas frecuentes.
- d. El cambio a anticoagulantes orales de acción directa.

9. La paciente del caso clínico 1, a pesar del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), presentó una trombosis en la vena mesentérica, pero en el supuesto de que la paciente hubiera estado con dosis plenas de tratamiento, ¿cuál hubiese sido la actitud más recomendada?

- a. Aumentar un 25% la dosis de HBPM en ausencia de sangrado.
- b. Se puede valorar el cambio a anticoagulantes orales de acción directa.
- c. No cambiar la dosis, pues la trombosis mesentérica es un evento de bajo riesgo.
- d. Las respuestas a y b pueden ser correctas.

10. Con respecto a los estudios que comparan la heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), ¿cuál de las opciones es correcta?

- a. Globalmente, los resultados objetivan menor incidencia de retrombosis y mayor incidencia de sangrados con ACOD respecto a la HBPM.
- b. Se recomienda cambiar a ACOD en todos los pacientes tras 30 días en tratamiento con HBPM.
- c. Los sangrados reportados se daban, sobre todo, a nivel cerebral.
- d. Los ACOD se recomiendan en pacientes con tumores gastrointestinales.

CUESTIONARIOS 1 y 2

11. Respecto al estudio HOKUSAI, ¿qué afirmación es falsa?

- a. La incidencia de sangrados mayores fue significativamente inferior con dalteparina en comparación con edoxabán (4 vs. 6,9%; $p = 0,04$).
- b. Se observa una tendencia no significativa a un incremento de los sangrados no mayores, clínicamente relevantes, con edoxabán en comparación con dalteparina (14,6 vs. 11,1%; *hazard ratio* [HR]: 1,38 [0,98-1,94]).
- c. La suma de sangrados mayores y sangrados no mayores clínicamente relevantes es significativamente superior en la rama de edoxabán en comparación con la de dalteparina (18,6 vs. 13,9%; HR: 1,4 [1,03-1,98]).
- d. El incremento del riesgo de sangrado observado con edoxabán se produce únicamente tras 90 días de tratamiento.

12. Respecto al estudio TICAT, ¿cuál es la opción incorrecta?

- a. La incidencia de sangrados es menor entre los 7 y los 12 meses.
- b. La incidencia de retrombosis es menor entre los 7 y los 12 meses.
- c. La dosis de tinzaparina fue de 175 UI/kg/día durante todo el tratamiento.
- d. La mayoría de las muertes que se produjeron durante el estudio fueron secundarias a sangrados.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

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

<https://bit.ly/revisiones-cientificas>

- 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 email 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 2020**. 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 hasta el 20/07/2021.

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

© 2020 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2020 Los Autores

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.

