SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Alba Hernández y Dra. Carme Font

RECURRENCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: ¿SE PUEDE PREDECIR? ¿CÓMO MANEJARLA?

RECURRENCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: ¿SE PUEDE PREDECIR? ¿CÓMO MANEJARLA?

Dra. Alba Hernández y Dra. Carme Font

SUMARIO

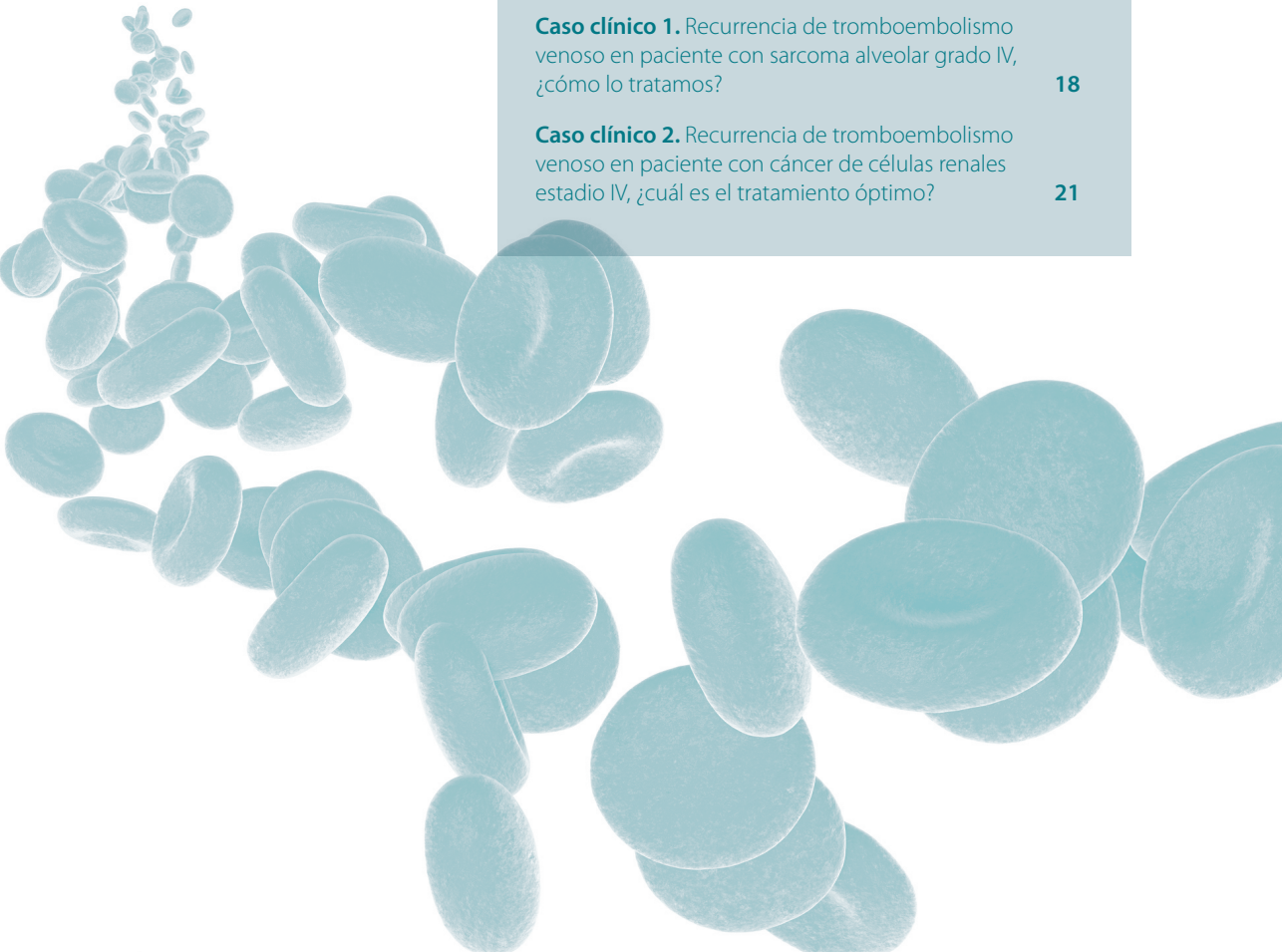
Resumen 2

Recurrencia de tromboembolismo venoso en el paciente oncológico: ¿se puede predecir? ¿cómo manejarla? 3

Bibliografía 15

Caso clínico 1. Recurrencia de tromboembolismo venoso en paciente con sarcoma alveolar grado IV, ¿cómo lo tratamos? 18

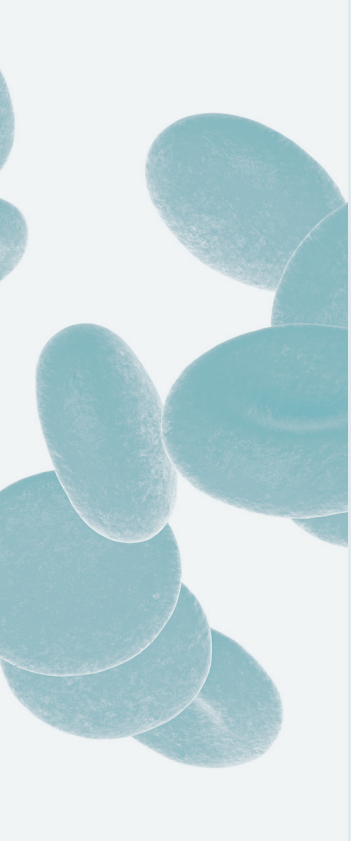
Caso clínico 2. Recurrencia de tromboembolismo venoso en paciente con cáncer de células renales estadio IV, ¿cuál es el tratamiento óptimo? 21



RESUMEN

El manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos es habitualmente más complejo que en la población general sin cáncer por varias razones, entre las que destacamos: (1) el mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas, y (2) el mayor riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos a pesar del tratamiento anticoagulante. Se han desarrollado estrategias terapéuticas más eficaces para disminuir el riesgo de recurrencia de ETV en los pacientes con cáncer mediante el tratamiento a largo plazo (3-6 meses) con heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente al tratamiento tradicional con fármacos anticoagulantes orales antivitamina K (AVK). Se han conseguido también algunos avances en el desarrollo de modelos predictivos de recurrencia de ETV. De todas formas, la duración e intensidad de la tromboprofilaxis secundaria tras los primeros seis meses de tratamiento anticoagulante y el manejo óptimo de la recurrencia de ETV representan un importante reto en la práctica clínica oncológica. No disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que comparen opciones de tratamiento en pacientes con recurrencia de ETV. A continuación, revisamos la evidencia clínica disponible y las recomendaciones actuales en las principales guías clínicas como punto de referencia para poder individualizar la toma de decisiones para cada uno de los pacientes.

Palabras clave: Recurrencia; retrombosis; trombosis asociada al cáncer.



RECURRENCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: ¿SE PUEDE PREDECIR? ¿CÓMO MANEJARLA?

Dra. Alba Hernández
Departamento de Oncología Médica
Hospital San Jorge. Huesca

Dra. Carme Font
Departamento de Oncología Médica
Hospital Clínico. Barcelona

ANTECEDENTES

RECURRENCIA DE ENFERMEDADES TROMBOEMBÓLICAS VENOSAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La asociación entre cáncer y trombosis conocida como *síndrome de Trousseau*[1] es una complicación frecuente, potencialmente letal, y que se asocia a una menor supervivencia para todos los estadios del cáncer comparado con pacientes oncológicos que no desarrollan ETV[2,3]. La forma de presentación clínica más habitual es la ETV, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).

El manejo de la ETV en los pacientes con cáncer es más complejo por múltiples razones, entre las cuales destaca el mayor riesgo de: presentar complicaciones hemorrágicas graves, y se sufren episodios recurrentes de ETV a pesar del tratamiento anticoagulante comparado con la población general no oncológica tratada por ETV según los datos de varias cohortes de pacientes[3-7]. Uno de los estudios más relevantes es el publicado por Prandoni *et al.* en el año 2002[6] con 842 pacientes (661 sin cáncer y 181 oncológicos). Los pacientes con cáncer presentaron una incidencia acumulada superior de hemorragia mayor (12% frente al 5%; *hazard ratio* [HR] 2,2; intervalo de confianza [IC] 95% 1,2-4,1) y de recurrencia de ETV (21% frente al 7%; *hazard ratio* [HR] 3,2; IC 95% 1,9-5,4) a los 12 meses de seguimiento comparado con la población no oncológica.

La mayor tasa de recurrencia de ETV en los pacientes con cáncer llevó al desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar otras estrategias de tratamiento para estos

pacientes. Hasta la fecha disponemos de los datos de cinco estudios diseñados para comparar el tratamiento prolongado (durante 3-6 meses) con HBPM frente a la terapia estándar con fármacos anticoagulantes AVK cuyos resultados se resumen en la **tabla I**[8-12]. En conjunto, los datos de estos estudios demuestran una mayor eficacia de la HBPM comparado con los fármacos AVK con unas tasas de recurrencias de ETV del 7-10% para HBPM y del 10-21% para AVK, sin observarse diferencias significativas en seguridad (sangrado mayor y muerte) para las dos ramas de tratamiento. De estos ensayos clínicos destacamos el estudio CLOT[9], en el que se aleatorizaron 672 pacientes para recibir tratamiento anticoagulante durante un periodo de observación de seis meses con AVK frente a dalteparina (dosis plenas de 200 UI/kg/día en el primer mes y reducción de dosis a 150 UI/kg/día en los cinco meses restantes). El estudio demostró una reducción del 50% del riesgo de recurrencia de ETV en la rama que recibió dalteparina y representó el estudio pivotal que justificó el cambio en la práctica clínica habitual para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con ETV asociada al cáncer. Recientemente se publicaron los datos del estudio CATCH[12], en el que se comparó el tratamiento a largo plazo (durante 6 meses) con AVK frente a tinzaparina a dosis terapéuticas en 900 pacientes con ETV asociada al cáncer. En este estudio, las curvas de Kaplan-Meier de estimación de riesgo de recurrencia de ETV presentaban tendencia similar a las

Tabla I. Ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se ha comparado el tratamiento a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular frente a antivitaminas K para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer.

Estudio, año	Comparativa de tratamientos	N	Tiempo observación	Recurrencia ETV (AVK *vs.* HBPM)	Sangrado mayor (AVK *vs.* HBPM)	Muerte (AVK *vs.* HBPM)
CANTHANOX 2002[8]	AVK *vs.* enoxaparina (E) dosis plenas una vez al día	146	3 meses	21% *vs.* 10% $p = 0{,}09$	16% *vs.* 7% $p = 0{,}09$	23% *vs.* 11% $p = 0{,}07$
CLOT 2003[9]	AVK *vs.* dalteparina (D) dosis plenas una vez al día con reducción de dosis de heparina a las 4 semanas de tratamiento	672	6 meses	17% *vs.* 9% $p = 0{,}002$	4% *vs.* 6% p = NS	41% *vs.* 39% p = NS
ONCENOX 2003[10]	AVK *vs.* enoxaparina (E) dosis plenas administrada 2 veces al día *vs.* dosis única	122	6 meses	10% AVK *vs.* 7% E (2 veces/día) *vs.* 6,3% E (1 vez/día) p = NS	3% AVK *vs.* 6% E (2 veces/día) *vs.* 11% E (1 vez/día) p = NS	32% AVK *vs.* 23% E (2 veces/día) *vs.* 42% E (1 vez/día) p = NS
LITE 2006[11]	AVK *vs.* tinzaparina (T) dosis plenas una vez al día	200	3 meses	16% *vs.* 7% $p = 0{,}044$	7% *vs.* 7% p = NS	19% *vs.* 20% p = NS
CATCH 2015[12]	AVK *vs.* tinzaparina (T)	900	6 meses	10% *vs.* 7% $p = 0{,}07$	1% *vs.* 1% p = NS	34% *vs.* 32% p = NS

AVK: antivitamina K; D: dalteparina; E: enoxaparina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; p = NS: valor p no significativo; T: tinzaparina.

observadas en el estudio CLOT, aunque no se consiguió la significación estadística (*log-rank test*, p = 0,07) considerando globalmente todos los eventos de ETV recurrente (TEP y TVP sintomáticos e incidentales). Las tasas de recurrencia observadas en el estudio CATCH fueron menores a las esperadas y a las observadas en el estudio CLOT para las dos ramas de tratamiento (10% para AVK y 7% para HBPM). La mayor proporción de tumores de origen ginecológico y otras características epidemiológicas de los pacientes reclutados para el estudio CATCH podrían justificar las diferencias observadas respecto a datos previos del estudio CLOT.

A partir de los datos de los estudios epidemiológicos[3-7] y ensayos clínicos mencionados previamente[8-12], se han identificado algunas variables clínicas asociadas a un mayor riesgo de recurrencia de ETV en los pacientes con cáncer, como se resume en la **tabla II**[6,9,13-19].

En el estudio de Prandoni[6] *et al.* se observó un mayor riesgo de recurrencia según el tipo de tumor (mayor en cáncer de pulmón y gastrointestinal) y en pacientes con enfermedad avanzada. Hay que tener en cuenta que, en este y en otros estudios observacionales más antiguos[3-5], los pacientes fueron tratados con pautas similares de anticoagulación (habitualmente HBPM los primeros 5-10 días seguido de AVK), independientemente de la existencia de cáncer. En la misma **tabla II** incluimos los datos publicados en el año 2011 de un análisis *post-hoc* de los pacientes incluidos en el estudio CLOT[20]. En este subanálisis se confirmó una mayor incidencia acumulada de recurrencia de ETV en los pacientes que recibieron tratamiento con AVK comparado con los tratados con HBPM, tanto mediante las curvas de Kaplan-Meier (17,2 con AVK frente al 8,7% con HBPM; *log-rank test* p valor = 0,002) utilizadas en el análisis original[8] como mediante curvas *Competing risk* (12% con AVK frente al 6% con HBPM; *Gray's test* p valor = 0,006), en las

Tabla II. Variables clínicas que se han asociado a mayor riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en estudios clínicos observacionales y ensayos clínicos aleatorizados.

Estudio, año	Diseño del estudio	N	Variable clínica asociada a recurrencia de ETV	Test estadístico
Prandoni *et al.* 2002[6]	Cohorte prospectiva observacional	842	Extensión del cáncer Tipo de cáncer (pulmón, gastrointestinal)	
Estudio CLOT 2003[9,13]	Análisis *post hoc* de los datos del ensayo clínico CLOT	672		Modelo Cox HR IC 95%
			HBPM *vs.* AVK	0,48 (0,30-0,78)
			Edad (años) ≥ 75 *vs.* < 75	0,39 (0,17-0,89)
			Metástasis *vs.* no metastásico	2,73 (1,20-3,43)
			Fumador *vs.* no fumador	2,06 (1,47-4,10)
				Modelo *Competing risk* HR IC 95%
			HBPM *vs.* AVK	0,47 (0,29-0,74)
			Edad (años) ≥ 75 *vs.* < 75	0,40 (0,17-0,92)
			Metástasis *vs.* no metastásico	2,60 (1,39-4,86)
			Fumador *vs.* no fumador	1,97 (1,16-3,40)

Tabla II. *Continuación.*

Estudio, año	Diseño del estudio	N	Variable clínica asociada a recurrencia de ETV	Test estadístico
Registro RIETE, 2008[13,14]	Cohorte prospectiva observacional	3.805	Recurrencia de TEP Edad < 65 años Diagnóstico ETV < 3 meses antes que el cáncer TEP grave Recurrencia de TVP Edad < 65 años Diagnóstico ETV < 3 meses antes que el cáncer	OR (IC 95%) 3,0 (1,9-4,9); $p < 0,001$ 2,0 (1,2-3,2); $p = 0,005$ 1,9 (1,2-3,1); $p = 0,01$ 2,4 (1,5-3,6); $p < 0,03$ 1,6 (1,0-2,4); $p = 0,04$
Louzada ML 2011[15]	Análisis sistemático de 10 estudios (6 estudios observacionales y 4 estudios retrospectivos)	4.800	Extensión del cáncer Mayor riesgo con AVK *vs.* HBPM en los primeros 3 meses de tratamiento	Metastásico (7%) *vs.* localizado (4%) RR 1,36; IC 95% 1,06-1,74 ($p = 0,01$) AVK (16%) *vs.* HBPM (11%) 3 meses RR 0,68; IC 95% 0,36-0,90 ($p = 0,02$) 6 meses RR 1,34; IC 95% 0,46-3,11 ($p = 0,481$)
Chee CE *et al.* 2014[16]	Cohorte basada en datos poblacionales del condado de Olmsted (Minnesota) durante 35 años (1966-2000)	477	Tipo de cáncer (cerebro, pulmón, ovario, síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos) Extensión del cáncer Cáncer en progresión Parálisis de extremidad inferior	*Cox proportional hazard modeling*
Napolitano M, estudio DACUS 2014[17]	Ensayo clínico aleatorizado tras 6 meses de tratamiento anticoagulante: prolongar HBPM × 6 meses adicionales (grupo A1) *vs.* discontinuar el tratamiento anticoagulante (grupo A2). Comparación con los pacientes que no presentaban TVR (grupo B)	347	Presencia de TVR	Grupo A2 *vs.* A1 (HR 1,58; IC 95% 0,8-3; p = NS) Grupo A2 *vs.* B (HR 9,56; IC 95% 2,8-28,5; $p < 0,001$) Grupo A1 *vs.* B (HR 6; IC 95% 1,7-21,2; $p = 0,005$)
Louzada Ottawa Scale[18]	Cohorte de derivación Cohorte de validación Escala de Ottawa	543 819	Género femenino, historia previa de trombosis y cáncer de pulmón mayor riesgo Cáncer de mama y cáncer localizado TNM 1-2 menor riesgo de recurrencia	Coeficientes de correlación logística

AVK: antivitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVR: trombosis venosa residual.

Tabla III. Modelos predictivos desarrollados para predecir recurrencia de enfermedades tromboembólicas venosas en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática o no provocada (modelos de Rodger, Viena y score DASH) y para pacientes con cáncer (*score* de Ottawa).

	En pacientes con ETV no provocada			En pacientes con ETV asociada al cáncer	
	Rodger, 2008 (a)	Viena, 2010 (b)	*Score* DASH, 2012 (c)	*Score* de Ottawa, 2002-2003 (d, e)	*Score* de Ottawa, 2012 (f)
Cohorte	Prospectiva N = 646 (todas mujeres)	Prospectiva N = 929	Metanálisis N = 1.818	Datos combinados de los estudios CLOT + CANTHANOX N = 819	Retrospectiva N = 543
Variables predictivas de riesgo de recurrencia	• Edad ≥ 65 años • SPT • IMC ≥ 30 kg/m^2 • Dímero-D ≥ 250 ng/ml durante el tratamiento anticoagulante	• Género • Localización del primer evento trombótico • Dímero-D después de finalizar la coagulación	• Género masculino (+1 punto) • Edad ≤ 50 años (+1 punto) • Tratamiento hormonal, sólo en mujeres (-2 puntos) • Niveles anormales de Dímero-D después del tratamiento anticoagulante (+2 punto)	• Género femenino (+1 punto) • ETV previa (+1 punto) • Cáncer de pulmón (+1 punto) • Cáncer de mama (-1 punto) • TNM1-2 (-2 puntos)	• Género femenino (+1 punto) • ETV previa (+1 punto) • Cáncer de pulmón (+1 punto) • Cáncer de mama (-1 punto) • TNM1 (-2 puntos)
Riesgo de recurrencia	Riesgo bajo: ≤ 1 puntos Recurrencia: 1,6%	Riesgo bajo: ≤ 180 puntos Recurrencia: 4,4%	Riesgo bajo: ≤ 1 puntos Recurrencia: 3,1%	Riesgo bajo: < 0 puntos Recurrencia: 5,1% Riesgo intermedio: 0 puntos Recurrencia: 9,8% Alto riesgo: ≥ 1 puntos Recurrencia: 15,8%	Riesgo bajo: ≤ 0 puntos Recurrencia: 4,5% Riesgo alto: ≥ 1 puntos Recurrencia: 19%

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; SPT: síndrome postrombótico.

Adaptado de Kyrle 2014.

a. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008;179:417–26.

b. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. Circulation. 2010;121:1630-36.

c. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patientswith previous unprovoked venous thromboembolism. A proposed predictionscore (DASH). J Thromb Haemost. 2012;10:1019-25.

d. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) Investigators. Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349:146–53.

e. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162:1729-35

f. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, 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.

que se tiene en cuenta que el evento muerte compite con el evento recurrencia de ETV en estos pacientes[20]. En el mismo artículo se incluye un análisis multivariado de variables asociadas a un mayor riesgo de recurrencia de ETV (enfermedad metastásica y hábito tabáquico) y de variables asociadas a una menor incidencia de eventos trombóticos recurrentes durante el seguimiento (tratamiento con HBPM y edad superior o igual a 75 años). En la **tabla II** incluimos también las variables asociadas a mayor recurrencia de ETV en una cohorte de 3.805 pacientes con cáncer (44% con enfermedad metastásica) incluidos en el registro RIETE global[13] y en el subgrupo de mujeres con cáncer durante un periodo de seguimiento de 3 meses[14]. Asimismo, se incluyen datos de una revisión sistemática de la literatura por Louzada *et al.* publicada en 2011[15] que incluyó el análisis de 6 estudios observacionales y 4 cohortes retrospectivas con un total de 4.800 pacientes (330 de los cuales sufrieron ETV recurrente). En esta revisión no se observaron diferencias según el tipo de tumor, pero sí según la extensión de la enfermedad. La mayor eficacia de la HBPM respecto al AVK se demostró solo para los primeros 3 meses de tratamiento. Hemos incluido también los datos del estudio de Chee *et al.* publicado en 2014[16], aunque basado en datos poblacionales antiguos (periodo de 35 años entre los años 1966 y 2000) en el estado de Minnesota. Como mencionamos anteriormente, en el estudio de Chee también hay que tener en cuenta que los pacientes fueron tratados a largo plazo mayoritariamente con AVK.

En la misma **tabla II** hemos incluido el resumen de los resultados del estudio italiano DACUS de Napolitano *et al.*[17], en el que se reclutaron 347 pacientes con TVP asociada al cáncer tras completar los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante entre octubre de 2005 y abril de 2010. Se estratificó a los pacientes según la presencia (grupo A) o ausencia (grupo B) de trombosis venosa residual (TVR). La técnica utilizada en este estudio se basó en el cociente del diámetro vascular antes y después de la compresión de la vena poplítea, en el que de forma arbitraria se consideró presencia de TVR si el cociente era superior al 40%[21]. Un total de 242 pacientes (69,7%) presentaron TVR y se aleatorizaron para recibir tratamiento extendido con HBPM durante 6 meses adicionales (grupo A1) frente a suspender la anticoagulación (grupo A2), y se observaron durante 6 meses (12 meses tras el evento trombótico inicial). La incidencia acumulada de recurrencia de ETV fue superior en los pacientes con TVR independientemente del tratamiento extendido con HBPM comparado con los pacientes que no presentaban TVR (15,1% en el grupo A1, 21,9% en el grupo A2 y 2,8% en el grupo B). Así, la principal conclusión de este estudio fue que la ausencia de TVR (grupo B) tras 6 meses de tratamiento anticoagulante identificó a un grupo de pacientes con menor riesgo de recurrencia de ETV. El tratamiento extendido con HBPM no se asoció a una mayor incidencia de recurrencia de ETV en los pacientes con presencia de TVR. Este estudio presenta algunas limitaciones importantes que debemos tener en cuenta[21,22]: (1) en el estudio se incluyen solo pacientes con TVP (no TEP); (2) no existe una técnica aceptada como estándar para medir la presencia de TVR; (3) se incluyeron pocos pacientes con enfermedad metastásica (21,8% en el grupo A1, 25,2% en el grupo A2 y 15,2% en el grupo B); (4) no se hace referencia a la evolución de la enfermedad oncológica durante el seguimiento (remisión o progresión); (5) tampoco se evaluaron otros factores de riesgo trombótico, como el tratamiento con quimioterapia durante el seguimiento, únicamente en el momento de la inclusión; (6) no se ha tenido en cuenta en el análisis el riesgo competitivo entre muerte y

recurrencia de ETV. Por tanto, el estudio DACUS aunque aporta datos interesantes; sus resultados no son concluyentes para determinar la duración óptima del tratamiento anticoagulante tras los primeros 6 meses de tratamiento.

Hemos incluido también en la **tabla II** las variables asociadas a riesgo de recurrencia de trombosis identificadas en una cohorte retrospectiva de 543 pacientes tratados en Ottawa (Canadá)[18]. A partir de esta cohorte de derivación se desarrolló un *score* predictivo de recurrencia de ETV en el que se incluyó el género femenino, la historia previa de trombosis y la presencia de cáncer de pulmón con una puntuación +1 para cada una de ellas, mientras que a la presencia de cáncer de mama y al estadio tumoral TNM1 se les otorgó puntuación negativa (–1 y –2, respectivamente) como se resume en la **tabla III.** El *score* de Ottawa inicial incluyó dos categorías de riesgo (bajo riesgo: ≤ 0 puntos con recurrencia del 4,5%, y ≥ 1 punto: alto riesgo con tasa de recurrencia del 19%). La cohorte de validación de este *score* incluyó 819 pacientes procedentes de los estudios CANTHANOX[8] y CLOT[9]. Para la validación del *score,* la variable TNM incluyó los estadios localizados 1 y 2 como variable única, y para la estratificación de grupos de riesgo se establecieron tres categorías de riesgo (≤ –1: bajo riesgo con tasa de recurrencia del 5,1%; 0 puntos: riesgo intermedio con tasa de recurrencia del 9,9%, y ≥ 1 punto, alto riesgo con tasa de recurrencia del 15,8%). El *score* de Ottawa como predictor de riesgo de recurrencia de ETV para pacientes con cáncer ha sido validado por Den Exter *et al*.[23] en una cohorte holandesa con 419 pacientes utilizando la triple estratificación de riesgo (2,4% de la recurrencia de ETV para bajo riesgo; 8,8% para riesgo intermedio, y 15,9% para alto riesgo). Sin embargo, la escala de Ottawa no se ha podido validar en otra cohorte asiática con 546 pacientes en la que se utilizó la estratificación en dos categorías de riesgo (tasa de recurrencia del 13% en pacientes de bajo riesgo frente al 22,4% en pacientes de alto riesgo)[24]. Estos datos se resumen en la **tabla III** junto con las principales escalas de riesgo desarrolladas para pacientes con ETV no provocada[19]. Hasta la fecha no disponemos de datos sobre biomarcadores que nos permitan identificar a los pacientes con cáncer que presentan mayor riesgo de recurrencia de ETV, aunque hay estudios en marcha en la actualidad que esperamos que puedan aportar luz a este tema en los próximos años[25].

Hasta la fecha, no disponemos de ensayos clínicos que evalúen la duración e intensidad óptimas del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV asociada al cáncer más allá de los primeros seis meses de tratamiento. Disponemos de los datos del estudio DALTECAN[26]. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, cuyo objetivo primario era determinar la seguridad de la administración de dalteparina subcutánea a dosis terapéuticas durante 12 meses en pacientes con ETV asociada al cáncer. Se reclutaron 334 pacientes, de los cuales 185 recibieron dalteparina subcutánea durante 6 meses y 109 durante 12 meses. Las tasas de sangrado fueron del 3,6% durante el primer mes, del 1,1% entre el segundo y sexto mes, y del 0,7% del séptimo al doceavo mes. Respecto a las tasas de recurrencia de ETV fueron de 5,7% durante el primer mes, 3,4% del segundo al sexto mes y del 4,1% del séptimo al doceavo mes. Fallecieron 116 pacientes de los cuales 2 fue a consecuencia de sangrado, y 4 como consecuencia de recurrencia de ETV. Por tanto, las principales conclusiones del estudio DALTECAN fueron que el riesgo de sangrado era mayor durante el primer mes de tratamiento con dalteparina subcutánea, mientras que el riesgo de recurrencia se distribuía de forma homogénea durante los 12 meses de seguimiento.

Recientemente se han publicado resultados del estudio ALICAT[27] en el que se describe mediante análisis cualitativo las múltiples razones que impidieron el adecuado reclutamiento de pacientes para realizar un ensayo clínico aleatorizado diseñado para evaluar la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante más allá de 6 meses en pacientes con ETV asociada al cáncer. Por tanto, en ausencia de mayor evidencia, la indicación de extender el tratamiento anticoagulante más allá de los primeros 6 meses se debe individualizar teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, el riesgo hemorrágico y los factores de riesgo trombótico adicionales para cada paciente como propone Zwicker *et al.*[28]. En este interesante artículo se incluye una tabla resumen con las principales variables que deberíamos tener en cuenta para la toma de decisiones en la práctica clínica **(tabla IV)**.

MANEJO CLÍNICO DE LA RECURRENCIA DE ENFERMEDADES TROMBOEMBÓLICAS VENOSAS EN PACIENTES CON CÁNCER

A pesar de la relevancia clínica y de la alta incidencia de recurrencia de ETV en el paciente oncológico en la práctica clínica habitual, existe escasa evidencia científica sobre el manejo óptimo de estos pacientes[29]. Disponemos

Tabla IV. Variables a tener en cuenta para decidir prolongar o suspender el tratamiento anticoagulante tras seis meses de tratamiento en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer.

	A favor de continuar la anticoagulación	A favor de suspender la anticoagulación
Factores de riesgo relacionados con el paciente	Paciente obeso	Evento trombótico inicial desarrollado en el curso de factores adicionales reversibles de riesgo trombótico (p. ej. cirugía)
	Género femenino	
	Paciente inmóvil	
	Tener instalado un catéter venoso central	
	Mayor preocupación del paciente por la recurrencia de trombosis	Mayor preocupación del paciente por el riesgo hemorrágico
Factores relacionado con el cáncer y su tratamiento	Padecer un cáncer activo	Padecer un cáncer en remisión
	Presencia de tumores con riesgo trombótico alto (p. ej. cáncer de páncreas, pulmón)	Presencia de tumores con riesgo trombótico bajo (p. ej. cáncer de mama)
	Recibir tratamiento de quimioterapia	No recibir tratamiento de quimioterapia
	Recibir tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis	No recibir tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis
Factores relacionado con eventos trombóticos	Historia previa de ETV, antes de la ETV asociada al cáncer	Sin historia previa de ETV
	Evento trombótico de gravedad (p. ej. embolia pulmonar con amenaza vital, síndrome postflebítico severo)	Ausencia de evento trombótico o que no presente amenaza vital
	Riesgo hemorrágico bajo o ausente	Riesgo hemorrágico alto

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVR: trombosis venosa residual.

Adaptado de Zwicker y Bauer[28].

de los datos del estudio de una cohorte retrospectiva de 70 pacientes publicada por Carrier *et al.*[30]. Se trata de un estudio descriptivo en el que se evaluó el riesgo/beneficio de un protocolo de actuación empírico para pacientes con cáncer que presentaban recurrencia de ETV sintomática a pesar de recibir tratamiento anticoagulante. El protocolo de tratamiento incluía el ajuste de dosis de HBPM a dosis terapéuticas, el cambio de AVK por HBPM si la recurrencia ocurrió con AVK o el incremento un 20-25% de la dosis de HBPM en los pacientes que presentaron recurrencia de ETV con dosis terapéuticas de HBPM. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la recurrencia de ETV fue de 3,5 meses (mediana 0,3-193), ocurriendo durante las primeras cuatro semanas tras el primer diagnóstico de ETV en el 29% de los casos. Un 63% de los pacientes incluidos presentaban enfermedad metastásica, siendo el cáncer de pulmón el más frecuente. En el momento de la recurrencia, 47 pacientes (67%) recibían tratamiento con HBPM (8 de ellos con dosis infraterapéuticas) y 23 pacientes (33%) con AVK (7 de ellos fuera del rango terapéutico). Todos los pacientes fueron observados durante un periodo mínimo de 3 meses tras la recurrencia. Durante el seguimiento se objetivó una segunda recurrencia de ETV en 6 pacientes (3 estaban en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM y 3 con HBPM a dosis a dosis un 20% superiores a la dosis plena).

Los mismos autores publicaron en 2014[31] los datos retrospectivos de 55 pacientes que presentaron recurrencia de ETV a pesar de recibir tratamiento anticoagulante mayoritariamente (89%) con HBPM. Estos pacientes fueron tratados con escalada de dosis de un 20-25% superior a la dosis establecida por peso del paciente. Solo 4 pacientes (7,5%; IC 95% 2-17,6%) presentaron un segundo evento trombótico con esta estrategia de manejo y 3 pacientes (5,5%; IC 95% 1,1-15,1%) presentaron una complicación hemorrágica mayor. No se observaron eventos fatales relacionados con el tercer episodio de ETV ni con la complicación hemorrágica tras la escalada de dosis de HBPM.

Desde la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) se promovió un registro de pacientes para conocer las pautas de tratamiento indicadas a los pacientes con cáncer que presentaban recurrencia de ETV durante el tratamiento anticoagulante[32]. En el mismo estudio se evaluaba la incidencia de subsiguientes eventos retrombóticos y complicaciones hemorrágicas en esta población. Se incluyeron 212 pacientes con un seguimiento máximo de 3 meses. Los tumores más frecuentes fueron genitourinario (24%), pulmón (21%) y colorrectal (17%). Un 73% de los pacientes incluidos presentaban enfermedad metastásica. En el momento de la recurrencia de trombosis recibían tratamiento con HBPM (70%) y AVK (23%) con dosis terapéuticas o supraterapéuticas en la mayoría de los pacientes (70%). El manejo de la recurrencia en estos pacientes fue muy heterogéneo. Durante los 3 tres meses de seguimiento presentaron una nueva recurrencia 24 pacientes (11%), sin observarse diferencias en el grupo que mantuvo el tratamiento a dosis habituales comparado con los pacientes a quienes se incrementó la dosis de tratamiento (HR 1,09; IC 95% 0,45-2,63). El riesgo de recurrencia fue superior en el grupo que recibía AVK (29%) comparado con HBPM (9%) (HR 0,28; IC 95% 0,11-0,7). Se observó un mayor número de recurrencias en pacientes con cáncer de pulmón y páncreas, pero no según la extensión del cáncer.

Los datos empíricos obtenidos en los estudios observacionales expuestos anteriormente no se pueden considerar por tanto concluyentes sobre cuál debería ser la estrategia más eficaz,

segura y coste-efectiva en estos pacientes. En ausencia de ensayos clínicos prospectivos específicamente diseñados con este fin, disponemos de las recomendaciones de expertos en las guías clínicas de varias sociedades científicas para el manejo de la ETV asociada al cáncer. Entre ellas destacamos:

- **Guías de manejo de la ETV asociada al cáncer de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO)[33].** En pacientes adecuadamente anticoagulados que presentan recurrencia de ETV se debería descartar la progresión tumoral.

  En pacientes anticoagulados con AVK que presentan recurrencia de ETV e INR por debajo del rango terapéutico, se puede añadir heparina no fraccionada (HNF) o HBPM hasta conseguir niveles de INR en rango terapéutico de 2-3.

  Si la recurrencia ocurre en pacientes que están correctamente anticoagulados con INR en rango terapéutico, se consideran dos opciones: (1) cambiar a otro método de anticoagulación; por ejemplo, HNF, manteniendo un rango terapéutico de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 1,5-2,5, frente a cambiar a HBPM ajustada por peso o a dosis terapéuticas completas de HBPM en pacientes con dosis reducidas de AVK o HBPM; (2) se puede considerar el incremento de dosis de HBPM (grado de evidencia 2B).

- **ISTH[34].** Estas guías proponen también el cambio a HBPM con dosis ajustada al peso del paciente si la recurrencia de ETV sintomática ocurre en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante adecuado (INR 2-3) con AVK. Si la recurrencia ocurre durante el tratamiento con HBPM se recomienda también incrementar un 25% la dosis y reevaluar al paciente a los 5-7 días para verificar la mejoría clínica. En pacientes que presentan mejoría clínica se debería mantener esa dosis de HBPM. Si no existe mejoría clínica tras el incremento de dosis de HBPM, se debería considerar otro aumento de dosis de HBPM y medición de los valores de factor anti-X activado (Xa),, como referencia para estimar la siguiente escalada de dosis. En los pacientes con una dosis única diaria de HBPM, se debería mantener un rango de factor anti-Xa de 1,6-2 UI/mL, y para aquellos que reciben dos dosis diarias de HBPM, el objetivo debería ser un rango de factor anti-Xa de 0,8-1 UI/mL[35,36]. Este valor es empírico y no se ha verificado en ensayos clínicos aleatorizados.

- ***American Society of Clinical Oncology* (ASCO)[37,38].** La actualización más reciente de las guías americanas recomienda mantener el tratamiento anticoagulante preferiblemente con HBPM durante un mínimo de 6 meses en pacientes con ETV asociada al cáncer. Posteriormente se indica "considerar" extender el tratamiento con HBPM o AVK si el paciente presenta enfermedad metastásica o mantiene tratamiento con quimioterapia. Para pacientes que presentan recurrencia de ETV durante el tratamiento anticoagulante, se sugiere cambiar a otro tratamiento anticoagulante, aumentar la dosis de heparina o considerar la inserción de un filtro de vena cava inferior (FVCI).

- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)[39].** Se incluye en la guía un algoritmo de actuación específico para pacientes que presentan recurrencia de ETV a pesar del tratamiento anticoagulante **(figura I).** En primer lugar, se deben excluir las siguientes circunstancias: (1) falta de adherencia del paciente; (2) dosis de anticoagulación infraterapéuticas, según el peso del paciente en el caso de la HBPM, y por dificultad en el control del INR en los pacientes que reciben AVK, y (3) trombocitopenia autoinmune inducida por

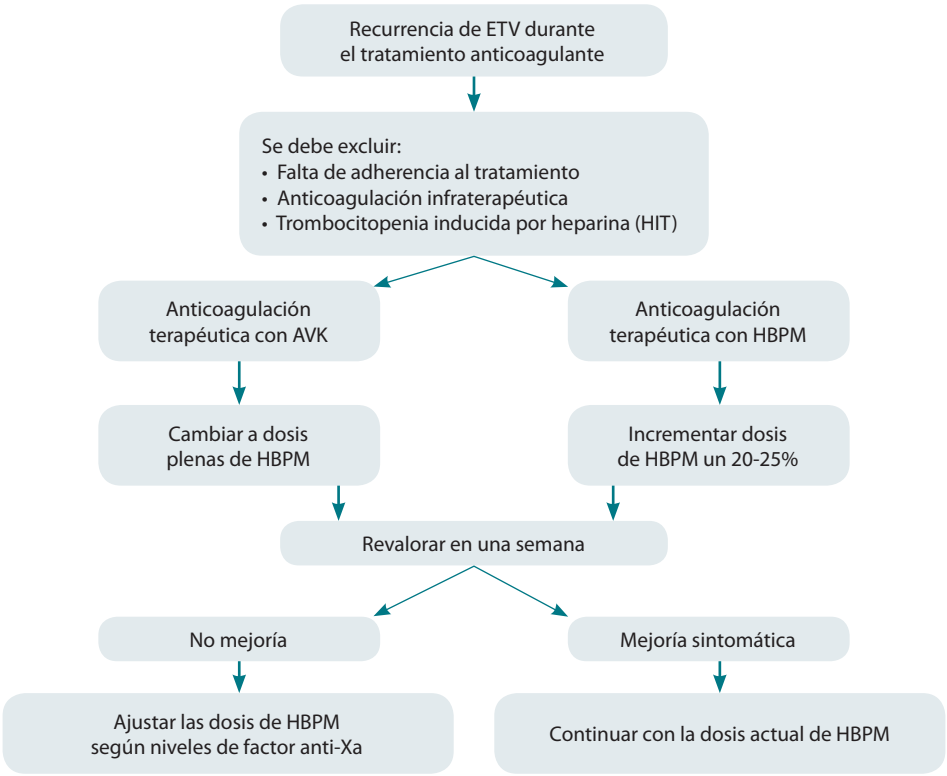


Figura I. Algoritmo de actuación sugerido en la guía de profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica[39]. AVK: antivitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

heparina. Una vez descartados los supuestos anteriores y, por tanto, tratándose de recurrencia de ETV a pesar del tratamiento anticoagulante correcto, se recomienda: (1) cambiar a HBPM si la recurrencia ocurre bajo tratamiento con AVK; (2) incrementar la dosis de HBPM un 20-25% si la recurrencia ocurre con dosis terapéuticas de HBPM ajustadas por peso (grado de evidencia 2C); (3) si la recurrencia ocurre a pesar de un incremento de dosis, se considera una opción razonable otro incremento de dosis o dividir la dosis de HBPM en dos aplicaciones diarias. Como medida adicional para ajustar la dosis óptima de HBPM, se pueden medir en suero los niveles de factor anti-Xa, aunque no existe en la actualidad suficiente evidencia para su uso rutinario. Por último, en los pacientes que presentan sangrado activo u otra contraindicación absoluta para recibir tratamiento anticoagulante, se puede considerar el uso de un FVCI (grado de evidencia 2C). Los datos disponibles a partir del ensayo clínico PREPIC, en el que se aleatorizaron a 400 pacientes con TVP asociado o no a la colocación de FVCI[40] apoyan esta recomendación. En este estudio se demostró que los pacientes con FVCI presentaron menor incidencia de TEP pero mayor riesgo de recurrencia de TVP,

sin observarse diferencias en mortalidad a los ocho años de seguimiento, teniendo en cuenta que se trataba de población general con ETV. No disponemos hasta la fecha de estudios específicos sobre eficacia y seguridad de los FVCI en pacientes con cáncer[3,40].

- ***National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[41].** Las recomendaciones de la NCCN sobre el manejo de la recurrencia de la trombosis en pacientes con cáncer se resumen en la **tabla V** con un nivel de recomendación 2A.
- ***Groupe Francophone Thrombose et Cancer* (GFTC)[42].** En pacientes con cáncer que presentan recurrencia de ETV se consideran tres escenarios: (1) cambiar a HBPM en pacientes tratados con AVK; (2) incrementar la dosis de HBPM en pacientes tratados con HBPM; (3) insertar un FVCI en pacientes seleccionados.
- ***American College of Chest Physicians guidelines* (CHEST)[43,44].** En pacientes que presentan TVP de extremidad inferior o TEP y cáncer activo, se consideran los siguientes escenarios: (1) si no presentan alto riesgo de sangrado "recomiendan" extender la anticoagulación tras, al menos, 3 meses de tratamiento y sin especificar fecha de finalización (nivel de evidencia 1B); (2) si existe riesgo alto de sangrado "sugieren" igualmente extender la anticoagulación más de tres meses y sin fecha concreta de finalización del tratamiento anticoagulante (nivel

Tabla V. Recomendaciones de la *National Comprehensive Cancer Network* para el manejo de la recurrencia de enfermedades tromboembólicas venosas en pacientes con cáncer.

Tratamiento en curso en el momento de la recurrencia	A valorar	Tratamiento de la recurrencia de ETV
Warfarina	INR en rango terapéutico (1) INR infraterapéutico (2)	(1) Cambiar a HNF, HBPM (de elección) o fondaparinux (2) Incrementar la dosis de warfarina y utilizar un agente parenteral hasta alcanzar rango terapéutico o cambiar a HNF, HBPM (de elección) o fondaparinux
HNF	Si TTPa en rango terapéutico (1) Si TTPa infraterapéutico (2) Descartar HIT	(1) Incrementar la dosis de HNF o cambiar a HBPM o a fondaparinux, valorar FVCI (2) Incrementar dosis HNF hasta alcanzar nivel terapéutico
HBPM	Considerar niveles de factor anti-Xa Descartar HIT	Ajustar dosis según niveles de factor anti-Xa o pasar HBPM cada 12 h o incrementar dosis de HBPM o cambiar a fondaparinux o considerar FVCI
Fondaparinux	Descartar HIT	Cambiar a HNF o HBPM o incrementar dosis o valorar FVCI

ETV: enfermedad tromboembolica venosa; FVCI: filtro de vena cava inferior; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIT: trombocitopenia inducida por heparina; HNF: heparina no fraccionada; INR: *international normalized ratio*; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Adaptado de Streiff *et al.*[41].

de evidencia 2B). En todos aquellos pacientes que reciben tratamiento anticoagulante extendido, se recomienda revalorar periódicamente su indicación (por ejemplo, anualmente). En caso de recurrencia a pesar del tratamiento anticoagulante se recomienda verificar que el paciente reciba dosis de tratamiento anticoagulante en el rango terapéutico y con adecuada adherencia al tratamiento. Recomiendan además confirmar con pruebas objetivas que se trate de recurrencia de ETV y confirmar que los síntomas del paciente no se deben al proceso oncológico o a otras complicaciones intercurrentes. Una vez descartados los puntos anteriores, en los pacientes que presentan recurrencia de ETV durante el tratamiento con AVK o con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, se sugiere cambiar a tratamiento con HBPM al menos temporalmente, definida esta temporalidad por al menos durante un mes (nivel de evidencia 2C). En aquellos pacientes que presentan recurrencia de ETV durante el tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas, se sugiere incrementar la dosis de HBPM de un 25% a un 33% (nivel de evidencia 2C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clin Med Hotel Dieu Paris. 1865;3:94.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism. Blood. 2013;122:1712-23.
3. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood. 2013;122;2310-7.
4. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, *et al.* Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999;78:285-91.
5. Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. Am J Med. 2001;111:270-3.
6. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-8.
7. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. 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.
8. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, *et al.* Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162:1729-35.
9. Lee AY, Levine MN, Barker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, *et al.*; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low molecular weight heparin versus Coumadin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2004;349:146-53.
10. Deitcher S, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12:389-96.
11. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, *et al.*; LITE Trial Investigators. Long-term low molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med. 2006;119:1062-72.

12. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, *et al.*; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314:677-86.

13. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, *et al.*; RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100:435-9.

14. Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Luque JM, Samperiz AL, Garcia-Bragado F, Todoli JA, *et al.*; RIETE Investigators. Predicting recurrences or major bleeding in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Res. 2009;123 Suppl 2:S10-5.

15. 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;22:86-91.

16. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd, *et al.* Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 2014;123:3972-8.

17. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, *et al.* Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-relaed deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. J Clin Oncol. 2014;32:3607-12.

18. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, *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.

19. Kyrle PA. Predicting recurrent venous thromboembolism in cancer: is it possible? Thromb Res. 2014; 133 Suppl 2:S17-22.

20. Parpia S, Julian JA, Thabane L, Lee AY, Rickles FR, Levine MN. Competing events in patients with malignant disease who are at risk for recurrent venous thromboembolism. Contemp Clin Trials. 2011;32:829-33.

21. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, *et al.* Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: The Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. Blood. 2008;112:511-5.

22. Urrego EG, Carmona-Bayonas A, González-Billalabeitia E, Ayala de la Peña F. Should anticoagulation therapy be withheld in patients with active cancer afer 6 months of low-molecular weight heparin? J Clin Oncol. 2015;33:1713.

23. 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;11:998-1000.

24. Ahn S, Lim KS, Lee YS, Lee JL. Validation of the clinical prediction rule for recurrent venous thromboembolism in cancer patients: the Ottawa score. Support Care Cancer. 2013;21:2309-13.

25. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. Thromb Res. 2016;140 Suppl 1:S93-8.

26. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. J Thromb Haemost. 2015;13(6):1028-35.

27. Noble SI, Nelson A, Fitzmaurice D, Bekkers MJ, Baillie J, Sivell S, *et al.* A feasibility study to inform the design of a randomized controlled trial to identify the most clinically effective and cost-effective length of Anticoagulation with Low-molecular-weight heparin In the treatment of Cancer-Associated Thrombosis. Health Technol Assess. 2015;19:1-93.

28. Zwicker JI, Bauer KA. How long is long enough? Extended anticoagulation for the treatment of cancer-associaated deep vein thrombosis. J Clin Oncol. 2014;32:3596-9.

29. Romualdi E, Ageno W. Management of recurrent venous thromboembolism in cancer patients. Thromb Res. 2016;140 Suppl:128-31.

30. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. J Thromb Haemost. 2009;7:760-5.
31. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. Thromb Res. 2014;134:93-5.
32. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, *et al.* Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. J Thromb Haemost. 2015;13:1010-8.
33. Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. Ann Oncol. 2011;Suppl 6:85-92.
34. Carrier M, Khorana AA, Zwicher JI, Noble S, Lee AY; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from SCC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2013;11:1760-5.
35. Lee AY. Thrombosis in cancer: an update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. Hematology AM Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:144-9.
36. Lee AY. Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. Thromb Res. 2012;129:S146-53.
37. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, *et al.*; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31:2189-204.
38. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, *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;33:654-6.
39. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2014;16:1079-90.
40. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism; the PREPIC (Prevention du Risque d´Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112:416-22.
41. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, *et al.* Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:1079-95.
42. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11:56-70.
43. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
44. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149:315-52.

CASO CLÍNICO 1

RECURRENCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE CON SARCOMA ALVEOLAR GRADO IV, ¿CÓMO LO TRATAMOS?

Varón de 26 años.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Sin antecedentes médicos de interés.
- Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía (infancia).
- Sin hábitos tóxicos.

TRATAMIENTO HABITUAL

Paracetamol 1 g si dolor cada 6-8 h.

VIDA BASAL

Totalmente independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Sin deterioro cognitivo. Estudiante, sin contacto con tóxicos.

ANTECEDENTES FAMILIARES

No describe antecedentes oncológicos de interés.

HISTORIA ONCOLÓGICA

Dolor y tumefacción de rodilla derecha de cuatro meses de evolución, con leve impotencia funcional que no le impide la deambulación en ese momento.

- **Radiografía (RX) fémur derecho.** Alteración en 1/3 distal de fémur derecho con engrosamiento e irregularidad del mismo.
- **Gammagrafía ósea.** Lesión única en fémur derecho a nivel de 1/3 distal.
- **Resonancia magnética nuclear (RMN) ecografía intraductal (EID).** Lesión ocupante de espacio intraósea a nivel de la diáfisis del fémur derecho de 92 × 35,5 × 28,2 mm, heterogénea con erosión e infiltración de la cortical ósea, con reacción perióstica y edema a nivel de tejidos blandos perilesionales. Imagen sugestiva de sarcoma.
- **Tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdominal.** Múltiples lesiones nodulares en ambos pulmones, compatibles con metástasis la mayor de 12 mm en segmento superior de lóbulo superior derecho (LSD). Defecto de repleción en arteria lobar de lóbulo inferior derecho (LID) compatible con TEP incidental.
- **Anatomía patológica.** Sarcoma alveolar de partes blandas en EID, índice mitótico de 7-8 mitosis por 10 campos de gran aumento; sin necrosis ni grado histológico

(FNLCC): 4 (diferenciación tumoral 3, índice mitótico 1, necrosis 0).

- **Analítica.** Hemograma: plaquetas 205.000/mm^3, leucocitos 11.800, con 9.800 neutrófilos; Hb 11,5 g/dL. Coagulación: normal. Dímero-D 3.800 ng/mL. Bioquímica, con perfil hepático y ferropénico en rango de normalidad.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PS *performance status* 0. Peso 68 kg. Talla 174 cm. Consciente y orientado en las tres esferas. Afebril. Normohidratado, normocoloreado. Eupneico en reposo. Hemodinámicamente estable con tensión arterial (TA) 120/80.

Cabeza y cuello: sin adenopatías palpables u otros hallazgos. Auscultación cardiorrespiratoria: murmullo vesicular conservado, sin ruidos añadidos. Ruidos cardiacos rítmicos a 66 latidos/minuto, sin soplos. Abdomen: no se palpan visceromegalias ni puntos dolorosos. Extremidades: sin edemas, sin semiología sospechosa de TVP. Homans y Gower negativo, pulsos presentes y simétricos. Destaca tumoración pétrea con calor y eritema local en 1/3 distal de fémur derecho, doloroso a palpación, sin dolor espontáneo. Sin limitación funcional de movilidad.

EVOLUCIÓN

- Con diagnóstico de sarcoma alveolar estadio IV (pulmonares) y TEP pulmonar derecho incidental, inicia tratamiento dentro de ensayo clínico (abril 2015), así como terapia con HBPM a dosis terapéuticas. Permaneció con tratamiento dentro de ensayo durante 32 semanas con enfermedad oncológica estable y sin presentar complicaciones derivadas del tratamiento anticoagulante.

- Enero 2016: en pruebas de imagen de seguimiento se objetivan signos de progresión pulmonar y a nivel de tumor primario, con desaparición de las imágenes de TEP. El paciente mantenía buen estado funcional con ECOG 1 por limitación funcional leve. Se indicó tratamiento con una nueva línea de tratamiento con ifosfamida-adriamicina. Se solicitó analítica con dímero-D 4.200 ng/ml y se indicó continuar tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas.

- Abril 2016: tras tres ciclos de tratamiento con ifosfamida-adriamicina, solicita adelantar la visita por presentar incremento progresivo del dolor en la extremidad, limitación de movilidad aunque mantenía ECOG 1. Se confirmó nueva progresión radiológica pulmonar. En aquel momento se solicitó una nueva determinación de dímero-D 4.600 ng/ml. Inicia nueva línea de quimioterapia paliativa con trabectedina. Tras dos ciclos de tratamiento presentó mejoría clínica del dolor y recuperó ECOG 0 con adecuada tolerancia a la deambulación y manteniendo el tratamiento con HBPM.

- Junio 2016: tras tres ciclos de tratamiento con trabectedina, acude al servicio de urgencias por cuadro de disnea de inicio súbito y dolor torácico de características pleuríticas. Se solicitó estudio con angio-TAC pulmonar que confirmó la presencia de TEP bilateral con infarto pulmonar e imágenes compatible con TVP en femoral profunda derecha asociada. Tras valorar al paciente, este refiere que abandonó voluntariamente el tratamiento con HBPM hace un mes al presentar mejoría clínica.

CUESTIONARIO 1

Respecto al caso clínico presentado, responda a las siguientes preguntas.

1. ¿Cuál es la puntuación de la escala Ottawa para este paciente?
a. 2, debido al sexo y a la localización del tumor primario.
b. 0, dado que no tiene ninguno de los factores de riesgo.
c. 1, de acuerdo con la estadificación TNM de su tumor primario.
d. 1, por el antecedente de trombosis previa.

2. ¿Qué estrategia estaría aceptada por las guías clínicas de trombosis y cáncer para el tratamiento de la recurrencia de trombosis en este caso?
a. Dado que el paciente está en tratamiento con HBPM, la indicación es pasar a anticoagulantes orales como acenocumarol y mantenerlo de forma indefinida.
b. Dado que el paciente está en tratamiento con HBPM, se debería verificar si toma el tratamiento y si la dosis es terapéutica, y si no, ajustar a dosis terapéutica.
c. Dado que el paciente está en tratamiento con HBPM a dosis terapéutica, se podría valorar incrementar la dosis de HBPM en un 20-25%, tras haber descartado otras causas (no adhesión al tratamiento y trombocitopenia inducida por heparina).
d. Las opciones b y c serían ambas opciones válidas.

3. En el caso anterior, ¿qué incremento de dosis de HBPM se podría valorar según las guías clínicas?
a. Incrementar la dosis de HBPM en un 20-25% y reevaluar en una semana.
b. Incrementar en todos los casos el 50% de las HBPM.
c. No está indicado en ningún caso el incremento de dosis de HBPM, debiéndose pasar directamente a anticoagulantes orales (tipo acenocumarol).
d. Incrementar en un 33% la HBPM y reevaluar en una semana.

4. En el caso anterior, ¿qué deberíamos descartar antes de iniciar cualquier tratamiento por la recurrencia de trombosis?
a. Falta de adherencia al tratamiento.
b. Progresión tumoral.
c. Comprobar que la dosis de HBPM que recibe es correcta y ajustada al peso del paciente.
d. Todas las anteriores son correctas.

CASO CLÍNICO 2

RECURRENCIA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTE CON CÁNCER DE CÉLULAS RENALES ESTADIO IV, ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ÓPTIMO?

Varón de 56 años.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Antecedentes de hipertensión arterial (2011) e hipotiroidismo subclínico (2013).
- Sin intervenciones quirúrgicas.
- Sin hábitos tóxicos.

TRATAMIENTO HABITUAL

Levotiroxina 50 µg/día, losartan 50 mg/día.

VIDA BASAL

Totalmente independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Sin deterioro cognitivo. Abogado de profesión en activo. Sin contactos con tóxicos.

ANTECEDENTES FAMILIARES

No describe antecedentes oncológicos de interés.

HISTORIA ONCOLÓGICA

A raíz de cuadro de dolor lumbar derecho de características cólicas y hematuria microscópica de dos meses de evolución, se solicitan las siguientes exploraciones:

- **Radiografía (RX) fémur derecho.** Ecografía abdominal. Masa renal derecha sugestiva de tumoración primaria.
- **TAC toraco-abdominal.** Múltiples nódulos en ambos campos pulmonares compatibles con diseminación metastásica, el mayor de 15 mm en LSD. Masa renal derecha sugestiva de tumoración primaria renal.
- **Analítica.** Plaquetas 420.000/mm^3, leucocitos 9.500, con 6.000 neutrófilos; Hb 10 g/dL. Coagulación: normal. Bioquímica, con perfil hepático y ferropénico en rango de normalidad.

Valorado en comité de tumores de urología, se decide tratamiento quirúrgico mediante nefrectomía derecha laparoscópica (junio 2014). Recibió tratamiento con tromboprofilaxis primaria quirúrgica durante el ingreso hospitalario y 10 días tras el alta.

El paciente es valorado posteriormente en las Consultas Externas de Oncología Médica.

- **Anatomía patológica.** Carcinoma papilar de células renales tipo II.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PS 0. Peso 65 kg. Talla 167 cm. Consciente y orientado en las tres esferas. Afebril. Normohidratado, normocoloreado. Eupneico en reposo. Hemodinámicamente estable con TA 130/85.

Exploración de cabeza y cuello anodina. Auscultación respiratoria: murmullo vesicular conservado sin estertores añadidos. Auscultación cardiaca: tonos cardiacos rítmicos a 78 latidos/minuto, sin soplos. Abdomen: normal. Extremidades: sin edemas ni signos de TVP. Homans y Gower negativo, pulsos presentes y simétricos. Cicatriz en fosa lumbar derecha de laparoscopia en proceso de cicatrización, sin signos de infección.

EVOLUCIÓN

- Con diagnóstico de carcinoma de células renales estadio IV (pulmonares), se indica iniciar tratamiento con sunitinib a dosis habituales (julio 2014).

- Septiembre 2014: a las ocho semanas se solicita reevaluación radiológica que confirma respuesta parcial radiológica. El paciente se encuentra asintomático y mantiene ECOG 0. A las dos semanas de inicio del tercer ciclo de tratamiento, el paciente acude a urgencias por presentar dolor y tumefacción en pantorrilla derecha de tres días de evolución, con empeoramiento progresivo hasta limitar la deambulación. No refiere sintomatología respiratoria. Hemodinámicamente se encuentra estable. Se realiza un ecodoppler venoso urgente que confirma la presencia de material ecogénico en el interior de la vena femoral común, superficial y poplítea derechas compatibles con TVP. Se inicia tratamiento anticoagulante con HBPM a dosis terapéuticas.

- Marzo 2015: tras seis meses de tratamiento anticoagulante a las dosis establecidas, el paciente continúa tratamiento con sunitinib con respuesta parcial de la enfermedad. El paciente refiere persistencia de leves molestias locales con subedema y sensación de pesadez en la extremidad inferior. Se decide mantener el tratamiento anticoagulante.

- Junio 2015: acude a urgencias por presentar edema progresivo en la extremidad inferior derecha que le impide la deambulación e incluso la posibilidad de vestirse y calzarse. No refiere síntomas respiratorios. El paciente refiere que ha mantenido correctamente el tratamiento con sunitinib y con HBPM a las dosis pautadas desde el servicio de oncología con adecuada adherencia al tratamiento. Se solicita estudio mediante un nuevo ecodoppler venoso que confirma de nuevo la presencia de material ecogénico compatible con TVP en las venas femoral superficial, femoral profunda y vena iliaca externas. El paciente se encuentra eupneico en reposo y con saturación basal de oxígeno del 97%, aunque presenta taquicardia sinusal a 110 latidos por minuto y signos de sobrecarga ventricular derecha en electrocardiograma (ECG) (S1Q3T3), por lo que se solicita un angio-TAC torácico urgente que confirma la presencia de múltiples defectos de repleción vascular en arteria pulmonar derecha, con extensión hacia la rama de lóbulo inferior, compatibles con TEP derecho agudo. Se comparan las imágenes con el TAC realizado un mes antes y se objetiva enfermedad oncológica estable.

Se decide incrementar la dosis de HBPM un 25% e ingresar al paciente para control evolutivo. Se solicita estudio de trombofilia congénita y determinación de anticuerpos antifosfolípido que resultaron negativos. Tras 48 horas de tratamiento con la nueva dosis de HBPM, presenta franca mejoría clínica del edema en la extremidad inferior derecha, remite la taquicardia y tolera adecuadamente la deambulación por planta, por lo que se decide el alta hospitalaria tras 72 horas de ingreso.

- Enero 2016: acude de nuevo a urgencias, por disnea de esfuerzo progresiva de una semana de evolución, ortopnea y edemas en ambas extremidades inferiores, acompañado de sensación de mareo con episodios de hipotensión arterial de hasta 80/50 en el domicilio, por lo que el paciente había suspendido el tratamiento hipotensor las últimas 48 horas. En la RX de tórax se observa imagen compatible con derrame pleural derecho moderado y cardiomegalia. En la exploración física destaca la presencia de ingurgitación yugular y edemas en extremidades inferiores con leve predominio en la pierna derecha. Se realiza un ecocardiograma urgente que objetiva la presencia de derrame pericárdico masivo con compromiso de cavidades cardiacas compatible con taponamiento pericárdico. Se realizó pericardiocentesis urgente y posterior talcaje pericárdico con cisplatino con mejoría clínica progresiva del estado general y normalización de la TA. El estudio citológico del líquido pericárdico confirmó la presencia de células malignas compatibles con origen renal. Durante el ingreso se realizó un nuevo TAC que confirmó progresión radiológica de enfermedad a nivel pleural, pericárdico y hepático. Asimismo, se observó la presencia de nuevo TEP múltiple bilateral en arterias pulmonares segmentarias y subsegmentarias (no presentes en TAC previo). Se decidió incrementar la dosis de HBPM por segunda vez en un 25% y colocar un FVCI.

- Febrero 2016: el paciente presenta buen estado general con ECOG 1, se encuentra ambulatorio y se indica tratamiento de segunda línea con axitinib.

- Mayo 2016: el paciente mantiene ECOG 1 (únicamente astenia y edemas en ambas extremidades inferiores), mantiene respuesta parcial radiológica con axitinib y continúa tratamiento anticoagulante con HBPM con la dosis pautada en el último ingreso (2ª escalada de dosis).

CUESTIONARIO 2

Respecto al caso clínico presentado, responda a las siguientes preguntas.

1. En cuanto al manejo de la recurrencia de ETV en este paciente, señale la respuesta correcta:
a. El tratamiento antiangiogénico con sunitinib debería ser suspendido en este paciente por el riesgo de recurrencia de trombosis.
b. El elevado riesgo de recurrencia de trombosis en este paciente se podría haber predecido mediante la escala de Ottawa.
c. A pesar de lo que manifiesta el paciente, es probable que este no presente adecuada adherencia al tratamiento con HBPM.
d. A pesar de existir poca evidencia, se considera adecuado incrementar en un 25% la dosis de HBPM tras presentar recurrencia de ETV con las dosis terapéuticas de HBPM.

2. ¿Cuántas veces es posible, según las guías clínicas de trombosis y cáncer, aumentar la dosis de HBPM en caso de retrombosis como en el caso clínico anterior?
a. Ninguna. En todos los casos se recomienda cambiar el tratamiento a AVK en caso de presentar recurrencia de trombosis.
b. Todas las que sean necesarias hasta que el paciente esté correctamente anticoagulado.
c. Al menos en dos ocasiones se puede considerar antes de valorar otra estrategia terapéutica si presenta retrombosis.
d. Ninguna de las anteriores es correcta.

3. ¿Qué puntuación de riesgo de retrombosis presenta el paciente anterior según la escala Ottawa?
a. Ninguna.
b. Un punto, debido al sexo del paciente.
c. Dos puntos, dada la localización tumoral y el sexo del paciente.
d. Ninguna de las anteriores es correcta.

4. ¿Qué opción de las siguientes sería la más acertada, según las guías clínicas de trombosis y cáncer, en el paciente que se presenta tras la primera recurrencia de ETV?
a. Se podría valorar la rotación del tratamiento anticoagulante con alguno de los nuevos anticoagulantes directos orales.
b. Hubiera sido mandatorio iniciar con anticoagulación oral.
c. Cambiar de tipo de HBPM hasta que el paciente esté controlado, sin presentar nuevo fenómeno de retrombosis.
d. Todas las anteriores son falsas.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS)

Para acceder al cuestionario de acreditación, regístrese en la plataforma:

www.formacionspringerhealthcare.com

Siga estos pasos para completar el registro:

1. Haga clic en **Registrarse en Springer Formación** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **Enviar Datos**.

2. Recibirá un email con un enlace para la confirmación del registro.

3. Una vez confirmado, entre de nuevo en la plataforma e introduzca su email y la contraseña elegida en el momento del registro, pudiendo así acceder como usuario confirmado.

4. En **Cursos *online***, especialidad **Oncología**, elija la actividad **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos**, haga clic en **Usar código de acceso** y escriba en la casilla el código de curso:

   SEOM

   Seguidamente haga clic en Usar código y aparecerá un mensaje confirmando su registro en el curso.

5. Haga clic en el botón de acceso al curso y podrá acceder al cuestionario de acreditación.

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas de los distintos módulos que conforman el curso, la calificación final será el resultado de la suma de calificaciones de cada módulo.

© 2016 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2016 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.

ROVEZZ3183

Depósito legal: M-00000-2016

Con la colaboración de:

Investigamos para crecer en salud