

# SEOM

Sociedad Española  
de Oncología Médica

Dr. Enrique Gallardo y Dra. Virginia Martínez

## TROMBOSIS Y CÁNCER: TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y TROMBOSIS





# TROMBOSIS Y CÁNCER: TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y TROMBOSIS

Dr. Enrique Gallardo Díaz y Dra. Virginia Martínez Marín

## SUMARIO

Resumen	02
Trombosis y cáncer: Tumores del sistema nervioso central y trombosis	03
Conclusiones	21
Bibliografía	22
<b>Caso clínico 1.</b> Tromboembolismo venoso en la evolución y abordaje del glioblastoma	28
<b>Caso clínico 2.</b> Tromboembolismo venoso en glioblastoma y relación con bevacizumab	30



## RESUMEN

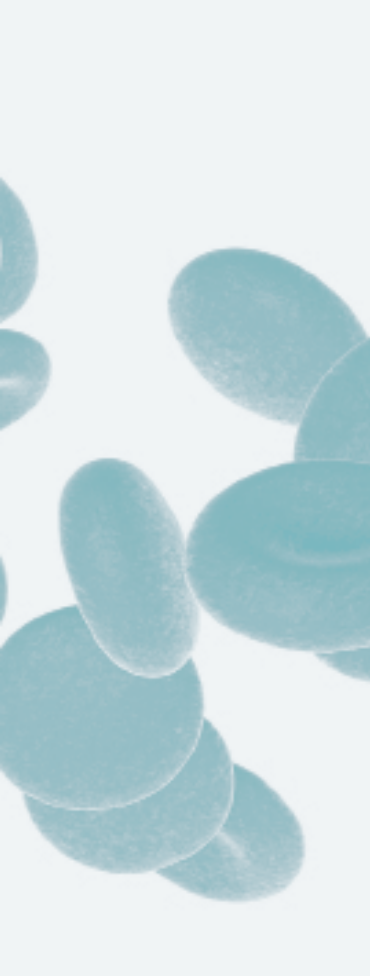
De manera similar a como sucede en otras neoplasias, es muy frecuente la asociación entre los tumores del sistema nervioso central (SNC), tanto primarios como secundarios, y el tromboembolismo venoso (TEV). Podemos afirmar que estas neoplasias forman parte del grupo de neoplasias con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, en especial, aquellos tumores con histología de glioblastoma y de alto grado de malignidad. Dicha asociación tiene lugar por una serie de mecanismos anatómicos y moleculares, cada vez más conocidos y estudiados, entre los que tienen gran importancia: el papel de la vía del factor estimulador vascular endotelial y sus receptores en el desarrollo de la angiogénesis, la influencia del factor tisular como inductor de la trombogénesis, otros factores relacionados con la coagulación, como los factores VII y VIII y los receptores activados por proteasa y otras proteínas directamente relacionadas con el tumor, como las isocitrato deshidrogenasas y la podoplanina, en el caso de los tumores primarios del SNC.

Existen una serie de factores de riesgo relacionados con la aparición del fenómeno tromboembólico, dependientes de las características del paciente, del propio tumor y de las medidas terapéuticas instauradas. Entre ellos, la intervención neuroquirúrgica desempeña sin duda un papel fundamental en su desarrollo. La publicación de diversos trabajos retrospectivos y prospectivos, así como de diversos metaanálisis, ha permitido describir el riesgo,

la incidencia y los patrones de aparición del TEV en los pacientes con neoplasias cerebrales, así como identificar los diversos factores de riesgo descritos.

En ausencia de contraindicaciones absolutas, se recomienda la tromboprolifaxis postoperatoria con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) desde las primeras 24 horas tras la cirugía y durante los primeros 7-10 días, con un papel relevante de las medidas de compresión desde la cirugía y durante los días del ingreso. Sin embargo, no hay evidencias definitivas del beneficio de la tromboprolifaxis ambulatoria de manera crónica. Una vez instaurado el evento tromboembólico, el tratamiento recomendado es similar al asociado a otros tumores malignos, siendo las HBPM la medida más utilizada en el tratamiento y la profilaxis secundaria. También de forma similar a otros tumores, pero en especial, en el caso de los tumores del SNC, sean primarios o metastásicos, hay que considerar el riesgo hemorrágico posiblemente asociado al decidir el manejo del fenómeno tromboembólico, sobre todo, en localizaciones sensibles, como en los tumores del tronco, o histologías con mayor riesgo, como las metástasis de melanoma o carcinoma renal.

**Palabras clave:** factor estimulador vascular endotelial, neoplasia, sistema nervioso central, tromboembolismo venoso, tumores primarios y secundarios.



# TROMBOSIS Y CÁNCER: TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y TROMBOSIS

## **Dr. Enrique Gallardo Díaz**

Servicio de Oncología Médica  
Parc Taulí Hospital Universitari.  
Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT).  
Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona

## **Dra. Virginia Martínez Marín**

Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz, Madrid

## **INTRODUCCIÓN**

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) representan el 1,5-2% de todas las neoplasias, con una mortalidad global en torno al 3%<sup>1</sup>. En Estados Unidos se estima que se diagnosticarán 23.890 nuevos casos en 2020, con una tasa de incidencia anual de 6,4 por 100.000 habitantes y de mortalidad de 4,4 por 100.000 habitantes<sup>2</sup>. En España se estima que en 2020 se diagnosticarán 4.415 nuevos casos de tumores primarios del SNC, con 3.072 pacientes fallecidos en 2017<sup>3</sup>.

Estos tumores constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que incluye desde lesiones bien diferenciadas y relativamente

benignas, como los meningiomas, hasta lesiones altamente invasivas y poco diferenciadas, como el glioblastoma multiforme (GBM). La incidencia, la evolución y el tratamiento dependen del tipo histológico, la extensión del tumor, la edad y las características del paciente.

Por otro lado, aunque la incidencia real no está bien definida, el grupo más importante de tumores cerebrales son las metástasis intracraneales y se estima que el 25% de todos los tumores desarrollará afectación cerebral metastásica<sup>4</sup>. La incidencia de las metástasis cerebrales está incrementada, lo que se cree que es debido a los avances en el diagnóstico (técnicas de imagen mejoradas con mayor

sensibilidad), al incremento en la supervivencia de los pacientes oncológicos gracias a nuevas y más eficaces opciones terapéuticas y al incremento en la expectativa de vida de la población en general<sup>4</sup>.

Como la población afectada por tumores primarios y secundarios del SNC va en aumento, también se incrementan las complicaciones inherentes asociadas, como el tromboembolismo venoso (TEV) y la hemorragia intracraneal. El TEV es frecuente en los pacientes con cáncer, donde el riesgo de TEV es 4-20 veces mayor<sup>5,6</sup> y constituye la segunda causa de muerte<sup>7</sup>. Se ha demostrado una estrecha relación entre las vías moleculares de proliferación y supervivencia celulares en el cáncer y la coagulación. Las vías de coagulación se hallan activadas en los pacientes con cáncer y amplificadas debido a los tratamientos anti-neoplásicos<sup>8</sup>. Así mismo, se han descrito diversos factores de riesgo de trombosis asociada al cáncer<sup>9</sup>.

Los pacientes con tumores cerebrales primarios y secundarios desarrollan frecuentemente TEV, estimándose que presentan una de las tasas de TEV más elevadas. Alrededor del 20% de los pacientes con metástasis cerebrales desarrollará TEV<sup>10</sup>. Los pacientes con glioma de alto grado o GBM presentan un riesgo superior, con incidencias por encima del 30% según las series<sup>10</sup>. En un estudio con datos del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), la localización cerebral presentó la mayor incidencia de TEV respecto al resto de tumores, con un *standardised morbidity ratio* (SMR) ajustado por factores de riesgo de 47,3<sup>11</sup>.

Además, el tratamiento quirúrgico<sup>12</sup> y los tratamientos sistémicos<sup>13</sup> pueden incrementar el riesgo de TEV. Este es máximo a las 6 semanas de la neurocirugía, aunque es posible que

se mantenga durante toda la evolución de la enfermedad. La mayoría de los eventos son trombosis venosas profundas (TVP) 70%, con un 30% de tromboembolismos pulmonares (TEP)<sup>14</sup>. La presencia de TEV supone, además, un incremento de la morbimortalidad en los pacientes con gliomas de alto grado.

## EVIDENCIA BIOLÓGICA

La naturaleza de la relación entre los tumores del SNC, especialmente el GBM, no es bien conocida. Está claro que poseen propiedades procoagulantes, pero es cierto que estos tumores rara vez metastatizan y es probable que no existan células tumorales circulantes<sup>15</sup>. Parece que el riesgo de los pacientes con tumores cerebrales de presentar una trombosis es específicamente elevado debido a la liberación de procoagulantes circulantes en relación con daño tisular y/o hemorragias, bien espontáneas, bien secundarias a maniobras diagnósticas o terapéuticas<sup>15-17</sup>. Se ha descrito la presencia de trombosis y oclusión vascular (hasta en el 92% de los casos de GBM), lo que conduce a hipoxia, necrosis y angiogénesis<sup>15,18</sup>.

Se ha estudiado el papel de diversos polimorfismos relacionados con la trombofilia, pero no se ha establecido su relación con el riesgo de TEV en pacientes con gliomas de alto grado<sup>19</sup>.

Existen evidencias de la posible influencia del factor tisular (FT) en la relación entre tumores cerebrales y TEV, hallándose su expresión elevada en diversos tumores cerebrales, incluido el GBM, así como la producción de micropartículas circulantes procoagulantes que contienen FT<sup>15</sup>. Entre los gliomas, se ha relacionado la actividad del FT con el grado histológico<sup>20</sup>, la hipoxia tumoral y el estatus de fosfatidil inositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN)<sup>21,22</sup>,

la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)<sup>23</sup> y la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>24</sup>. Respecto al papel de las micropartículas con FT, en un estudio se hallaron niveles elevados en el 63,6% de 61 pacientes intervenidos por GBM, apuntándose también el aumento de la concentración de FT en el propio tumor como un posible mecanismo de la incidencia de TEV<sup>25</sup>. Sin embargo, en otros estudios no parece existir relación entre los niveles de micropartículas y FT con la incidencia de TEV<sup>26</sup>. De igual manera, no se ha demostrado que la expresión intratumoral del FT pueda predecir la aparición de TEV en tumores del SNC<sup>27</sup>.

Dentro de los tumores del SNC, en concreto GBM y meduloblastomas, se han descrito diferentes subtipos moleculares basados en diferentes perfiles oncogénicos<sup>15</sup>. Ya es conocido que diversos genes relacionados con la coagulación pueden expresarse directamente en el tumor<sup>28</sup>. Además, se han correlacionado los diferentes subtipos de tumor con su correspondiente coaguloma<sup>29</sup>. Así, en el subtipo clásico del GBM, con sobreexpresión del EGFR, se observa mayor actividad del FT, sobreexpresión del factor VII y del receptor activado por proteasa 1 y 2 (PAR-1 y PAR-2). En el subtipo neural existe hiperactivación del factor VIII y la trombopoyetina (THPO), y en el mesenquimal, del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), la trombosmodulina y el receptor de la proteína C<sup>15,29</sup>. El subtipo proneural presenta un comportamiento menos agresivo y se da en pacientes más jóvenes, presenta un fenotipo hipermetilador de islas CpG, mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2, niveles más bajos de FT e hiperactivación del factor VII. Diversas publicaciones recientes muestran que aquellos gliomas con mutación

de la IDH se asocian con mejor pronóstico y menor riesgo de trombosis<sup>30,31</sup>.

La activación plaquetaria es también un mecanismo que se ha observado en pacientes con gliomas y se asocia a aumento de la agregación plaquetaria y la presencia de trombosis. Los gliomas expresan una glicoproteína llamada podoplanina que induce dicha activación a través de su receptor CLEC2 (*C-type lectin-like receptor 2*). El aumento de la expresión de podoplanina se ha correlacionado con niveles elevados de D-dímero, bajo recuento plaquetario y trombosis<sup>32,33</sup>.

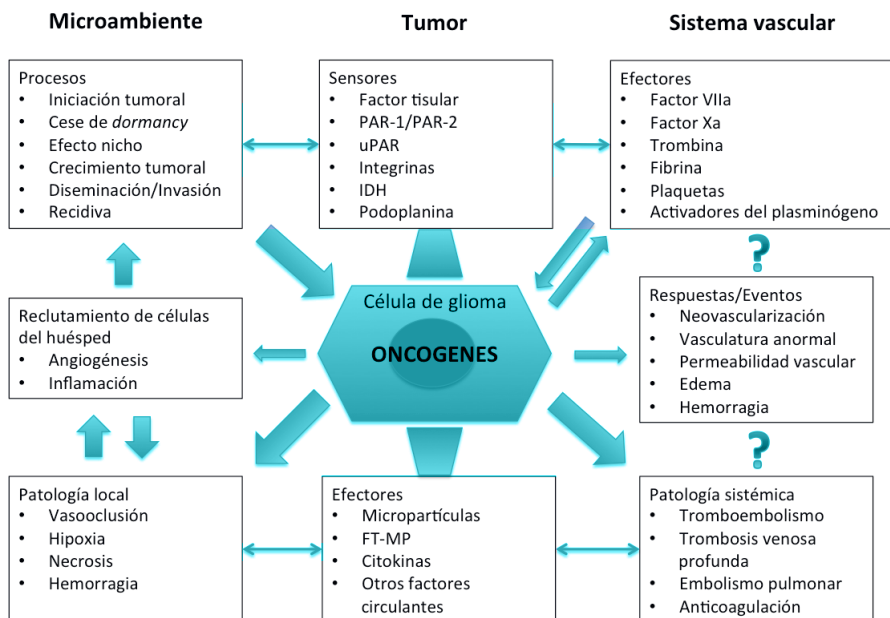
La activación de la coagulación en los pacientes con gliomas de alto grado, como probablemente en el resto de los tumores malignos, se debería a una combinación de factores anatómicos, biológicos y derivados del tratamiento. Todo ello conduciría a la disrupción de la arquitectura vascular y la liberación de productos procoagulantes y el consiguiente desarrollo de fenómenos tromboticos. Toda esta serie de factores y elementos se hallan interrelacionados entre sí.

En la **Figura 1** se aprecia de manera gráfica esta red tumoral y procoagulante<sup>15</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

La **cirugía** es un factor de alto riesgo para TEV en pacientes con gliomas de alto grado<sup>34</sup>. De igual forma, se ha establecido la mayor incidencia de TEV en el postoperatorio en pacientes con glioma de alto grado, especialmente en caso de exéresis subtotal o biopsia del tumor<sup>35</sup>. Entre los pacientes con intervención neuroquirúrgica, se han identificado como factores de riesgo independientes: la edad, el peso, la presencia de hemiparesia previa a la cirugía y el diagnóstico de tumor cerebral<sup>36</sup>.

**Figura 1.** Red de interacciones entre la progresión tumoral del glioma y el sistema de coagulación.



FT: factor tisular; IDH: isocitrato deshidrogenasa; MP: micropartículas; PAR: receptor activado por proteasa; uPAR: receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa.

Modificado de: Magnus N, *et al.* *Semin Thromb Hemost.* 2013<sup>15</sup>.

Podemos identificar diferentes factores de riesgo del desarrollo de TEV en pacientes con tumores cerebrales<sup>37,38</sup>. Entre ellos, el que parece mostrar mayor consistencia es el déficit motor, en especial, en las extremidades inferiores, con un incremento del riesgo de 2,6 a 3,6 veces<sup>38</sup>.

Otros factores de riesgo identificados se pueden dividir en **(Tabla I)**<sup>37</sup>:

### Relacionados con el paciente

Bajo índice de Karnofsky, edad avanzada, elevado índice de masa corporal, hipertensión arterial, hemoglobina, grupos sanguíneos A y AB, trombofilia hereditaria o antecedente de trombosis.

### Relacionados con el tumor

Alto grado histológico, tamaño superior a 5 cm y recidiva del tumor. En una serie de 1.148 pacientes sometidos a una intervención neuroquirúrgica por un tumor cerebral, la incidencia de TEV resultó directamente proporcional al grado tumoral, con mayor tasa de TEV, por este orden, en pacientes con linfoma (29,6%), hemangiopericitoma (25%), metástasis (23,8%), glioma de alto grado (21,4%) y oligodendroglioma de alto grado (20%), con menor incidencia en pacientes con glioma de bajo grado (17,6%), oligodendroglioma de bajo grado (12,5%) y meningioma (8,2%), sin casos descritos de TEV en pacientes con meduloblastoma, ependimoma, adenoma hipofisario, tumor de



plexo coroideo o neurinoma del acústico<sup>39</sup>. Respecto al tipo histológico, la histología de GBM se demostró como de mayor riesgo de TEV respecto al resto de los tumores cerebrales, con *hazard ratio* (HR) de 1,7 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,4-2,1), en una serie retrospectiva de 9.489 pacientes diagnosticados de glioma maligno, lo que puede deberse, sobre todo, al mayor grado histológico<sup>40</sup>. No obstante, no existen otros trabajos que estudien o establezcan diferencias en el riesgo de TEV en función de la patología.

### Relacionados con el tratamiento

Extensión de la cirugía, con peor pronóstico para la biopsia respecto a la exéresis

completa, duración de la cirugía mayor de 4 horas, tiempo tras la cirugía (< 2 meses), quimioterapia y tratamiento antiangiogénico. Respecto a la radioterapia, un estudio observacional prospectivo de 821 pacientes con diversos tumores demostró que constituye un factor independiente de riesgo de TEV<sup>41</sup>. Sin embargo, no existen, en nuestro conocimiento, trabajos que estudien el papel de la misma en el riesgo de TEV en pacientes con tumores cerebrales ni datos, por tanto, que lo sustenten. Existe alguna comunicación en forma de caso clínico de trombosis del seno dural en un paciente con glioma de alto grado en tratamiento combinado con bevacizumab, temozolomida y radioterapia<sup>42</sup>.

**Tabla I.** Factores de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con tumores del sistema nervioso central.

FACTORES GENÉRICOS	FACTORES RELACIONADOS		
	CON EL PACIENTE	CON EL TUMOR	CON EL TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmovilidad prolongada.</li> <li>- Presencia de catéter venoso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 75 años.</li> <li>- Obesidad.</li> <li>- Bajo índice de Karnofsky.</li> <li>- Grupos sanguíneos A y AB.</li> <li>- Paresia de extremidades inferiores.</li> <li>- Comorbilidades múltiples.</li> <li>- Antecedente de TEV.</li> <li>- Trombofilia hereditaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtipo tumoral.</li> <li>- Grado histológico (alto vs. bajo grado).</li> <li>- Trombosis intraluminal en la pieza de patología.</li> <li>- Recidiva tumoral.</li> <li>- Tamaño tumoral &gt; 5 cm.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de resección (biopsia &gt; parcial &gt; total).</li> <li>- Duración de la cirugía.</li> <li>- Tiempo tras la cirugía.</li> <li>- Quimioterapia.</li> <li>- Tratamiento anti-VEGF.</li> <li>- Hormonoterapia.</li> <li>- Esteroides a dosis altas.</li> </ul>

TEV: tromboembolismo venoso; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

Modificado de: Jo JT, *et al.* Semin Thromb Hemost. 2014<sup>37</sup>.

## BIOMARCADORES

De igual forma que en otros tumores, se ha investigado la relación de diversos biomarcadores con el riesgo de TEV en tumores cerebrales. Algunos de ellos son de fácil acceso en la práctica clínica cotidiana y de hecho forman parte de los modelos de riesgo de trombosis relacionada con cáncer en pacientes ambulatorios en curso de quimioterapia (escalas de Khorana y de Vienna), como los valores de plaquetas y leucocitos, D-dímero e incluso P-selectina soluble (sP-S). En cambio, otros marcadores estudiados continúan siendo objeto de investigación clínica.

En un estudio prospectivo con 141 pacientes con glioma de alto grado, mostraron valor predictor de aparición de TEV: recuento de plaquetas, D-dímero, sP-S, factor VIII, fragmento 1 + 2 de protrombina y recuento de leucocitos<sup>43</sup>. La combinación de un recuento plaquetario bajo y niveles elevados de sP-S se relaciona con una incidencia de TEV postoperatorio del 83,3%. En el mismo trabajo, se propone un modelo de riesgo con tres factores: bajo recuento plaquetario (< percentil 25), recuento de leucocitos elevado y niveles altos de D-dímero (> percentil 75). Los pacientes con puntuación 2 o 3 presentaron un alto riesgo de TEV (37,7%), mientras que a aquellos con puntuación 0 fueron clasificados de bajo riesgo (3,3%). Es de resaltar la relación inversa entre el recuento de plaquetas y el riesgo de TEV, a diferencia de lo observado en otros tumores<sup>44</sup>.

Por otra parte, en un estudio prospectivo en 107 pacientes con diagnóstico reciente de glioma de alto grado, la actividad del factor VIII se halló más elevada entre aquellos pacientes que desarrollaron TEV ( $175 \pm 60$  vs.  $147 \pm 51$ ;  $p = 0,02$ )<sup>45</sup>.

La podoplanina es una glicoproteína que, como ya se ha comentado antes, es capaz de inducir la activación y agregación de las plaquetas. En una serie prospectiva de 231 pacientes con tumores cerebrales, aquellos con alta expresión tumoral de podoplanina se asociaron con cifras más bajas de plaquetas ( $p < 0,001$ ) y más elevadas de D-dímero ( $p < 0,001$ ), así como con la presencia de agregados plaquetarios intravasculares en el tumor. Además, su alta expresión se asoció a un mayor riesgo de TEV, con HR de 5,71 (IC 95%: 1,52-21,26;  $p = 0,010$ )<sup>33</sup>.

Recientemente se ha descubierto también el papel de las mutaciones en IDH como factor pronóstico independiente para trombosis, con tasas de TEV del 26-30 vs. el 0% en pacientes con IDH-1 no mutado vs. mutado, respectivamente<sup>46</sup>. Se ha observado también que las mutaciones en IDH-1 y la sobreexpresión de podoplanina en tumores primarios de SNC son mutuamente excluyentes. Así, aquellos pacientes sin mutación en IDH-1 y elevada expresión de podoplanina presentaron un riesgo de TEV a los 6 meses del 18,2% y, en cambio, aquellos con mutación en IDH-1 y sin expresión de podoplanina tuvieron un riesgo de TEV a los 6 meses del 0%<sup>32</sup>.

## HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN PACIENTES CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La hemorragia espontánea intracraneal es una complicación frecuente en pacientes con tumores primarios y secundarios del SNC. La incidencia comunicada es variable según la definición utilizada, el método diagnóstico empleado para identificar los casos y el tipo de tumor.

Estas hemorragias pueden ser desde asintomáticas, como hallazgos casuales de depósi-

tos de hemosiderina, a sangrado importante y edema asociado muy sintomático<sup>47</sup>. La incidencia en tumores primarios del SNC se estima que es del 30% al año, siendo menos frecuentes en el caso de las metástasis intracraneales<sup>48</sup>, con cifras en torno al 20% al año, aunque varían según el tumor primario. Así, las metástasis debidas a melanoma o cáncer renal presentan las tasas más elevadas de sangrado intracraneal, aproximadamente un 50%<sup>49</sup>.

La fisiopatología subyacente parece estar relacionada con la estimulación de la angiogénesis tumoral mediada por una sobreexpresión del VEGF, que genera nuevos vasos más frágiles y permeables que favorecen el sangrado. Además, se han observado elevados niveles de metaloproteinasas, que al degradar las proteínas de la matriz extracelular permiten a las células tumorales diseminarse y a su vez desestabilizan los neovasos incrementando su rotura y, por tanto, el sangrado<sup>50</sup>.

En general, en todos los tumores del SNC la hemorragia suele aparecer en el tumor. Un estudio publicado por el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* con 208 pacientes oncológicos tratados entre 2000 y 2007 mostró que un 87% de las hemorragias fueron cerebrales, solo una pequeña proporción tuvo sangrados subaracnoideos o intraventriculares. Alrededor de dos tercios fueron en el tumor, menos de un tercio asoció coagulopatía y la mayoría tuvo síntomas derivados de estas hemorragias (hemiparesia, cefalea, alteración del nivel de conciencia o crisis comiciales)<sup>51</sup>.

Las secuelas de las hemorragias supusieron una importante morbilidad, ya que el 63% de los pacientes quedaron parcial o completamente dependientes, con una elevada mortalidad, superior al 30% con una tasa anual del 75%<sup>51</sup>.

## EVIDENCIA CLÍNICA

Diversos trabajos tratan de estudiar la relación entre TEV y tumores del SNC. Sin embargo, la mayoría presenta obstáculos metodológicos, como el carácter retrospectivo, el tamaño muestral limitado y la falta de diferenciación entre diversos tipos histológicos, a pesar de lo cual podemos disponer de cierta evidencia.

## ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

En una serie retrospectiva publicada en 2009, se analizó la incidencia de TEV y hemorragia intracraneal en 146 pacientes diagnosticados de glioblastoma<sup>52</sup>. De ellos, 41 desarrollaron TEV, con una tasa del 28%, especialmente elevada en relación con otros estudios. La mediana de tiempo de aparición de TEV desde el diagnóstico del tumor fue de 3,3 meses, con un 27% de los pacientes (11/41) diagnosticados en las 4 semanas posteriores a la cirugía. Respecto al manejo tras el diagnóstico de TEV, 25 pacientes recibieron anticoagulación, en 14 de ellos asociada a la inserción de un filtro de vena cava inferior, y 14 pacientes un filtro de cava sin anticoagulación (uno de ellos con antiagregación). Por otra parte, la incidencia de hemorragia intracraneal fue del 2% (3/146), con solo un episodio atribuible a la anticoagulación. De los 41 pacientes con TEV, 7 de ellos (17%) experimentaron recidiva del mismo, con una media de tiempo de 5,9 meses (rango: 1-14). Por último, se calculó el riesgo de presentar TEV a lo largo del tiempo, con una mayor probabilidad en los 3 primeros meses tras la cirugía, del 4,5%, con un descenso posterior al 1,8%.

Un estudio de Johns Hopkins identificó 4.293 pacientes sometidos a cirugía craneal por un tumor cerebral entre 1998 y 2008<sup>53</sup>. La incidencia de TEV (TVP y/o TEP) fue del 3%. Los factores de riesgo identificados fueron: bajo índice

de Karnofsky (*odds ratio* [OR]: 1,040; IC 95%: 1,026-1,052;  $p < 0,0001$ ), glioma de alto grado (OR: 1,702; IC 95%: 1,176-2,465;  $p = 0,005$ ), edad avanzada (OR: 1,033; IC 95%: 1,020-1,046;  $p < 0,0001$ ), hipertensión arterial (OR: 1,785; IC 95%: 1,180-2,699;  $p = 0,006$ ) y déficit motor (OR: 1,854; IC 95%: 1,244-2,763;  $p = 0,002$ ). El 86% de los pacientes recibió tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) o HBPM, con un 4% de hemorragias intracraneales.

Una revisión retrospectiva del *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project* (ACS-NSQIP) identificó 3.098 pacientes sometidos a craneotomía, cuya indicación se debió a una neoplasia en 1.741 casos (56,2%)<sup>54</sup>. Entre los pacientes neoplásicos, la incidencia de TVP fue del 3,2%, en comparación con el 1,4% en el resto de la cohorte, y la incidencia de TEP fue del 1,8 vs. el 0,5%. En dicha revisión se identificó una serie de factores relacionados con características preoperatorias, tiempo de la cirugía y complicaciones postoperatorias, aunque la falta de un análisis multivariable no permite su identificación como factores de riesgo independientes. La instauración de TVP y de TEP aconteció a los 13,2 y 14,2 días de mediana, relativamente de manera más tardía que otros eventos como el ictus o la sepsis.

Otra revisión retrospectiva de 10.477 pacientes procedentes del ACS-NSQIP sometidos a craneotomía entre 2011 y 2012 detectó una incidencia de TEV postoperatorio del 3,2% (TVP: 2,4%; TEP: 1,3%)<sup>55</sup>. Tras analizar diversas características, los autores establecieron una escala pronóstico con 13 factores identificados en el análisis multivariable. El riesgo de TEV osciló entre el 0% cuando ningún factor se hallaba presente y el 15,7% en caso de siete o más factores. Además, se observó que el número de factores de riesgo se correlacionó con la duración del ingreso. Tras realizar una

corrección según dicho parámetro, los factores que conservaban significación estadística fueron el uso de corticoides previo a la cirugía, la edad > 60 años, la indicación no electiva de cirugía y el riesgo anestésico ASA 4-5.

En el estudio de Smith y cols. de 1.148 pacientes con tumores cerebrales, incluyendo metástasis, sometidos a cirugía, la incidencia de TEV fue del 17%. Las características de riesgo identificadas fueron la historia previa de TEV, el género, la raza, la duración de estancia en cuidados intensivos y la histología del tumor. Curiosamente, la tromboprolifaxis postoperatoria no mostró valor protector de la aparición de TEV<sup>39</sup>.

Una revisión retrospectiva de 362 pacientes con GBM sometidos a biopsia o exéresis del tumor describió que el 22% de los reingresos no previstos en los 30 primeros días tras la cirugía se debió a un TEV<sup>56</sup>.

En una serie de 450 pacientes con GBM, 145 (32%) presentaron TEV, la gran mayoría (92%) TVP. El 38% aconteció en los 30 días tras la cirugía y otro 38% durante la quimioterapia. La tasa de recidivas fue del 27% y los factores de riesgo independientes en el análisis multivariable fueron la ausencia de anticoagulación prolongada (HR: 11,2; IC 95%: 1,5-86,3;  $p < 0,05$ ) y la presencia de un segundo tumor primario (HR: 3,69; IC 95%: 1,2-11,1;  $p < 0,05$ )<sup>57</sup>.

En una serie retrospectiva del MD Anderson de 440 pacientes con GBM, 64 de ellos (14,5%) desarrollaron un TEV durante el tratamiento adyuvante con una mediana de instauración de 6,5 meses. Prácticamente todos los pacientes fueron antiacoagulados, con una tasa de complicaciones del 16%. Los factores de riesgo identificados en el análisis multivariable fueron: género masculino, índice de masa corporal  $\geq 35$ , índice de Karnofsky  $\leq 80\%$ , historia

previa de TEV y tratamiento con corticoides. En este estudio, la escala de Khorana no mostró valor predictor de aparición de TEV<sup>58</sup>.

Un estudio retrospectivo de casos y controles con 162 pacientes con GBM y TEV y 840 pacientes con GBM sin TEV detectó que los primeros presentaban peor índice de Karnofsky, mayor número de ingresos hospitalarios, así como ingresos más prolongados. De igual forma, el uso de bevacizumab se relacionó con mayor incidencia de TEV (OR: 1,79; IC 95%: 1,21-2,64;  $p < 0,001$ ) y de hemorragias (OR: 3,78; IC 95%: 2,70-5,30;  $p < 0,001$ )<sup>59</sup>.

En un estudio del Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica (RIETE), en 2015, el 22% de los pacientes incluidos tenía cáncer. De estos, 72 pacientes (0,61%) tenían GBM. En dicho estudio se analizaron los patrones de anticoagulación y la evolución del TEV. El tratamiento con HBPM fue similar en los pacientes con GBM respecto a otros tumores, así como la tasa de recidivas del TEV (10,9 por 100 pacientes-año; IC 95%: 2,76-29,5) y la tasa de hemorragias (14,5 por 100 pacientes-año; IC 95%: 4,60-34,9)<sup>60</sup>.

En una serie de 3.812 pacientes neoplásicos sometidos a craneotomía, de los cuales 152 fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante, la administración de esta incrementó el riesgo de ictus y de morbilidad y mortalidad postoperatoria<sup>61</sup>. Respecto al TEV, la incidencia de TVP y de TEP también aumentó (3,85 vs. 2,49% y 3,95 vs. 1,78%, respectivamente), aunque sin significación estadística.

Por último, entre los 469 pacientes con glioma de alto grado incluidos en la serie de 10 hospitales del Grupo de Trabajo de Trombosis de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia de TEV fue del 13,6%<sup>62</sup>. Se trata de una revisión retrospec-

tiva de pacientes diagnosticados entre 2008 y 2011, con histología de GBM, astrocitoma anaplásico u oligodendroglioma (348/82/27 pacientes, respectivamente). No se detectaron diferencias entre los pacientes con o sin TEV, tanto epidemiológicas como en los tratamientos recibidos. Es de resaltar la alta proporción de TEP, un 84,3% de todos los TEV diagnosticados.

## ESTUDIOS PROSPECTIVOS

El estudio clásico de Brandes y cols. sobre 77 pacientes con gliomas de alto grado en curso de radioquimioterapia tras cirugía detectó un riesgo de TEV del 20,8% en 12 meses y del 31,7% en 24 meses, lo que supone una incidencia de TEV clínicamente relevante de 0,015 casos por mes, a pesar de la tromboprolifaxis con heparina<sup>63</sup>. Desarrollaron TEV 20 pacientes (26%) con la máxima incidencia en los 7 meses tras la cirugía. Se identificaron como factores pronósticos la histología (GBM vs. astrocitoma anaplásico;  $p = 0,032$ ) y la presencia de paresia ( $p = 0,01$ ).

En el estudio PRODIGE, estudio aleatorizado, prospectivo, de tromboprolifaxis primaria con dalteparina contra placebo en pacientes con glioma de alto grado, la incidencia de TEV en el brazo con placebo fue del 17% a los 6 meses<sup>64</sup>.

Un estudio prospectivo y multicéntrico coordinado por la Johns Hopkins University incluyó a 107 pacientes con glioma de alto grado (GBM: 85%) de nuevo diagnóstico<sup>45</sup>. La media de supervivencia fue de 17,7 meses. La incidencia de TEV sintomático fue del 24% (IC 95%: 17-34%), con un HR de 0,15 por paciente-año y una mediana de tiempo de instauración de 3,5 meses tras la cirugía.

Ningún episodio de TEV resultó letal. El riesgo resultó mayor entre los pacientes sometidos a biopsia respecto a aquellos con resección del tumor (riesgo relativo [RR]: 3,0; IC 95%: 1,2-8,8;  $p = 0,02$ ). También, como se ha descrito, la presencia de actividad del factor VIII elevada (> 147%) presentó un riesgo 2,1 veces mayor de TEV. En cambio, otros factores como el grupo sanguíneo ABO, el D-dímero y la generación de la trombina no presentaron valor predictor de TEV.

Un análisis observacional, multicéntrico, no intervencionista, prospectivo, de 3.889 pacientes con glioma incluidos en la *German Glioma Network* estudió la incidencia de ictus, TEV y hemorragia cerebral<sup>65</sup>. En la población completa de 3.889, la incidencia de ictus fue del 1,8% y la de hemorragia cerebral fue del 3,2%, mientras que la incidencia de TVP entre 2.855 pacientes fue del 5%. La incidencia de TVP y de hemorragia, no así de ictus, se relacionó de forma directa con el grado histológico del tumor.

Más recientemente los datos publicados del estudio observacional CATS mostraron un riesgo acumulativo de TEV del 14,8% después de 2 años en la cohorte de pacientes con diferentes tipos de tumores primarios del SNC, de los cuales un 89% eran gliomas de alto grado<sup>33</sup>.

## METAANÁLISIS

Un metaanálisis de Qian y cols. que incluyó nueve trabajos mostró un incremento del riesgo de TEV en los pacientes con tumores del SNC (RR: 1,66; IC 95%: 1,31-2,12;  $p < 0,001$ ), sobre todo, en aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente (RR: 1,68; IC 95%: 1,44-1,98;  $p < 0,001$ )<sup>66</sup>. Se demostró una asociación con TEV en pacientes con glioma (RR: 1,68; IC 95%: 1,44-1,98;  $p < 0,001$ ), glioma

de alto grado (RR: 1,70; IC 95%: 1,29-2,23;  $p < 0,001$ ) o GBM (RR: 1,74; IC 95%: 1,43-2,12;  $p < 0,001$ ). Se han de tener en cuenta algunas limitaciones del estudio. Los datos provienen prácticamente en exclusiva de pacientes caucásicos con glioma, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones ni a otros tipos de tumores. Además, los datos fueron extraídos en global o como agregados de los diferentes estudios, en lugar de hacerlo con cada paciente de forma individual, por lo que no es posible determinar otros factores de riesgo. Por último, no fue posible diferenciar entre TVP y TEP para analizar posibles diferencias. A pesar de las mencionadas limitaciones, los datos son robustos y los resultados, significativos.

## BEVACIZUMAB Y TUMORES CEREBRALES

La angiogénesis es uno de los procesos relacionados con el desarrollo de los tumores malignos, entre ellos el GBM<sup>67</sup>. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF aprobado en diversos tumores malignos, que ha mostrado actividad en el tratamiento del GBM<sup>68,69</sup>, observándose la disrupción y muerte de las células endoteliales. Por otra parte, se ha descrito una normalización de la vascularización tras el tratamiento con el fármaco, lo que explicaría la baja incidencia de eventos vasculares, hemorragia y trombosis, descritos en la mayoría de los trabajos (2-3%). Además, es posible que la hipoxia provocada por el efecto antiangiogénico a largo plazo pueda favorecer el desarrollo de TEV. También se ha relacionado la activación plaquetaria a partir de inmunocomplejos como posible mecanismo trombogénico<sup>70</sup>.

Aunque un metaanálisis ha mostrado un RR de 1,33 de aparición de TEV en pacientes con diferentes tumores expuestos a bevacizumab<sup>71</sup>, en general esta relación no se ha visto confir-

mada<sup>72</sup>. En cambio, sí parece existir un riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)<sup>73</sup>. Asimismo, se ha descrito un riesgo moderado de hemorragia en pacientes tratados con el fármaco<sup>74</sup>.

Disponemos de datos de diferentes estudios con bevacizumab en tumores cerebrales, tanto en primera línea como en tumores recidivados. Entre estos últimos, el estudio BRAIN, que incluyó a 163 pacientes con GBM recidivado tratados con bevacizumab (10 mg/kg quincenal) solo o en combinación con irinotecán, mostró una incidencia de TEV de grado  $\geq 3$  del 3-8,9%, con un 3% de TEA<sup>68</sup>. El estudio RTOG 0625 incluyó a 123 pacientes con GBM recidivado tratados con bevacizumab asociado a irinotecán o temozolomida, con un 9,76% de eventos trombóticos de grado 3-4 y una muerte por ictus hemorrágico<sup>75</sup>. El estudio EORTC 26101 comparó lomustina sola o con bevacizumab en 437 pacientes con GBM en progresión, con 4,9% de casos de TEP en el brazo con bevacizumab y 0% en el de lomustina sola, con una muerte por hemorragia cerebral<sup>76</sup>. En un reciente estudio de fase III que comparó nivolumab con bevacizumab en GBM recidivado, la incidencia de embolismo pulmonar fue del 0,5 y el 3,6% y de ictus del 0 y el 2,4%, respectivamente<sup>77</sup>.

Un estudio con 41 pacientes tratados en primera línea con bevacizumab (10 mg/kg quincenal) y temozolomida describió 4 casos (9,75%) de TEV de grado 3-4, un caso de infarto de miocardio con resultado letal y un caso de hemorragia intracranial<sup>78</sup>. El estudio francés TEMAVIR, fase II, aleatorizado, con 120 pacientes con GBM en primera línea de tratamiento, sometidos a craneotomía, radioterapia y temozolomida estándar con o sin bevacizumab (10 mg/kg) e irinotecán quincenal en régimen neoadyuvante y adyuvante durante 6 meses, mostró una mayor incidencia de TEV en el brazo con bevacizu-

mab, con un 8,78% (5/57 casos) vs. el 0% en el brazo control, sin diferencias en la incidencia de TEA<sup>79</sup>. Hubo tres episodios de hemorragia intracranial en el brazo con bevacizumab y uno en el control. En los dos estudios aleatorizados con pacientes con GBM en primera línea de tratamiento, la incidencia de TEV de grado  $\geq 3$  fue similar en los pacientes en tratamiento con bevacizumab o placebo (7-10%), pero la incidencia de TEA fue superior en los que recibieron el fármaco (5 vs. 1,3%)<sup>80,81</sup>. El tratamiento con bevacizumab se inició de forma concomitante a la radioterapia y temozolomida, con mantenimiento prolongado posterior, con dosis inicial de 10 mg/kg cada 2 semanas en ambos estudios, modificándose en uno de ellos a 15 mg/kg cada 3 semanas<sup>80</sup>. No parecen existir diferencias en pacientes ancianos según un estudio con 66 pacientes mayores de 70 años tratados en primera línea con bevacizumab y temozolomida, que mostró una incidencia de TEV del 4,5% y hemorragia cerebral del 3%<sup>82</sup>.

El riesgo de hemorragia en pacientes con GBM tratados con bevacizumab es del 35%, (1-2% de hemorragias de grado  $\geq 3$ )<sup>68,80,81</sup>. La incidencia descrita de hemorragias intracraniales en pacientes con GBM y bevacizumab es del 1-3%, con grado  $\geq 3$  en el 0,6-2% de los pacientes<sup>68,81,83</sup>. En un estudio retrospectivo de 282 pacientes con gliomas tratados con bevacizumab, 64 de ellos habían recibido anticoagulación<sup>84</sup>. De estos, el 20% experimentó hemorragias, con 6% de hemorragias de grado  $\geq 3$ . Un 11% presentó hemorragia intracerebral, la mayoría asintomáticas, con el 3% de grado 4, mientras que, entre los pacientes sin anticoagulación, un 1% experimentó hemorragia intracerebral. La incidencia de hemorragias severas y de hemorragias intracerebrales fue significativamente mayor en los pacientes con anticoagulación ( $p=0,03$  y  $p=0,02$ , respectivamente).

En otro estudio retrospectivo con 21 pacientes con glioma de alto grado tratados con bevacizumab, 3 pacientes presentaron hemorragia cerebral, una de ellas sintomática<sup>85</sup>. Sin embargo, la incidencia descrita de hemorragia cerebral en pacientes con oligodendroglioma fue más elevada, del 24% en pacientes tratados con bevacizumab<sup>86</sup>.

En la serie de la *German Glioma Network*, 81 pacientes recibieron bevacizumab, con un 6,2% de ictus, un 1,2% de hemorragia cerebral y un 7,4% de TVP<sup>65</sup>. La tasa de ictus fue significativamente mayor durante el tratamiento con bevacizumab ( $p < 0,001$ ) respecto a los pacientes no tratados. Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de TVP ( $p = 0,123$ ) o hemorragia ( $p = 0,571$ ).

Una revisión sistemática que incluyó 27 estudios (análisis retrospectivos, revisiones retrospectivas y ensayos abiertos) identificó e incluyó en el análisis a 2.208 pacientes con glioma maligno<sup>87</sup>. Se estudió a pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia, en combinación con quimioterapia y con quimioterapia y radioterapia, así como con tratamiento anticoagulante. La exposición a bevacizumab pareció relacionarse con mayor incidencia de TEV, con una incidencia total del 7,67% (grado  $\geq 3$ : 4,9%), siendo aún mayor en combinación con radio-quimioterapia (4,27 vs. 7,46%). El riesgo de hemorragia severa (grado  $\geq 3$ ), tanto cerebral como extracerebral, fue significativamente mayor en combinación con anticoagulación (0,6 vs. 8,2%).

Por último, otro metaanálisis, que incluyó tres estudios prospectivos comparativos y a 1.453 pacientes diagnosticados de GBM tratados o no con bevacizumab, analizó las diferencias respecto a interrupción del tratamiento por cualquier causa, trombocitopenia, TVP y TEP<sup>88</sup>. No hubo diferencias significativas entre

el grupo con bevacizumab y el grupo control en ninguno de los cuatro parámetros, aunque sí se apreció una tendencia a la significación estadística de la relación entre el tratamiento con bevacizumab y el riesgo de TEP (HR: 5,12; IC 95%: 0,89-29,61;  $p = 0,07$ ). Debido a estos resultados, los autores sugieren considerar la tromboprofilaxis en los pacientes con antecedentes de tromboembolismo o con otros factores de riesgo.

La **Tabla II** muestra los datos de los principales trabajos que describen la incidencia de eventos tromboembólicos y episodios hemorrágicos en relación con bevacizumab.

## TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La mayoría de las guías clínicas recomiendan la evaluación del riesgo trombótico en los pacientes con cáncer, especialmente en caso de tratamiento sistémico. También queda establecida la conveniencia de la tromboprofilaxis con HBPM en pacientes con cáncer hospitalizados y/o tras cirugía mayor, lo que se aplica a los pacientes con tumores cerebrales<sup>89,90</sup>. En una serie de 555 pacientes sometidos a neurocirugía de alto riesgo (20% con tumor cerebral), se administró HBPM profiláctica desde 24-48 h tras la cirugía, mostrando una reducción del 43% de riesgo de TEV, sin aumentar la incidencia de hemorragia cerebral<sup>91</sup>.

Entre los pacientes intervenidos por tumores del SNC, la administración perioperatoria de HBPM o HNF, junto con medidas mecánicas, como medias de compresión neumática, parece disminuir la incidencia de TEV postoperatorio<sup>92-95</sup>. Nurmohamed y cols. aleatorizaron a 485 pacientes sometidos a una intervención neuroquirúrgica y medias de compresión para la prevención de TEV a recibir nadroparina



**Tabla II.** Principales estudios con bevacizumab en tumores cerebrales.

Revista y año de publicación	Autor	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Histología	Dosis de bevacizumab	Incidencia de TEV	Incidencia de TEA	Incidencia de hemorragia intracranial
J Clin Oncol. 2009	FRIEDMAN <sup>68</sup>	Prospectivo, aleatorizado	163	GBM	10 mg/kg	6,6% G ≥ 3: 6%	5,4% G ≥ 3: 2,4%	3% G ≥ 3: 0,6%
Cancer Med. 2013	LOU <sup>78</sup>	Prospectivo, no aleatorizado	41	GBM	10 mg/kg	9,75% (todos G ≥ 3)	2,44% (G5)	2,44%
Ann Oncol. 2014	CHAUFFERT <sup>79</sup>	Prospectivo, aleatorizado	Bev: 57 Control: 56	GBM	10 mg/kg	Bev: G ≥ 3: 8,8% Control: 0%	Bev: G ≥ 3: 1,75% Control: G ≥ 3: 1,75%	Bev: 5,26% Control: 1,78%
N Engl J Med. 2014	CHINOT <sup>81</sup>	Prospectivo, aleatorizado	Bev: 461 Control: 450	GBM	10 → 15 mg/kg	Bev: 8,2% G ≥ 3: 7,6% Control: 9,6% G > 3: 3,8%	Bev: 5,9% G ≥ 3: 5% Control: 1,6% G ≥ 3: 1,3%	Bev: 3: 3%; G ≥ 3: 2% Control: 2% G ≥ 3: 0,9%
N Engl J Med. 2014	GILBERT <sup>80</sup>	Prospectivo, aleatorizado	Bev: 303 Control: 300	GBM	10 mg/kg	Bev: G ≥ 3: 7,7% Control: G ≥ 3: 4,7%	Bev: G ≥ 3: 1,6% Control: G ≥ 3: 0,9%	—
Neurol Sci. 2014	SIMONETTI <sup>87</sup>	Revisión sistemática	2.208	Glioma maligno	Diversas	7,67% G ≥ 3: 4,9%	Datos no comunicados	3% G ≥ 3: 1%
J Neurooncol. 2017	GILBERT <sup>75</sup>	Prospectivo, aleatorizado	123	GBM o gliosarcoma	10 mg/kg	11,38% G ≥ 3: 9,76%	Datos no comunicados	1 muerte por ictus hemorrágico
N Engl J Med. 2017	WICK <sup>6</sup>	Prospectivo, aleatorizado	Bev: 288 Control: 149	GBM	10 mg/kg	TEP Bev: 4,9% Control: 0%	Dos casos de IAM	1 muerte por ictus hemorrágico
JAMA Oncol. 2020	REARDON <sup>77</sup>	Prospectivo, aleatorizado	Bev: 185 Nivo: 184	GBM	10 mg/kg	TEP Bev: 3,6% Nivo: 0,5%	Ictus Bev: 2,4% Nivo: 0%	Datos no comunicados

Bev: bevacizumab; G: grado; GBM: glioblastoma multiforme; IAM: infarto agudo de miocardio; Nivo: nivolumab; TEA: tromboembolismo arterial; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso.

profiláctica o placebo desde las 18-24 horas hasta los 10 días o el alta<sup>92</sup>. Nadroparina redujo la tasa de TEV en los primeros 10 días tras la cirugía, con un TEV del 18,7 vs. el 26,3% ( $p = 0,047$ ) y una reducción relativa del riesgo del 29%. La incidencia de TVP proximal/TEP fue del 6,9 y el 11,5% ( $p = 0,065$ ) y la tasa de trombosis a los 56 días fue del 13,7 y el 20,9% ( $p = 0,018$ ), con una reducción relativa del riesgo del 34,5%, a favor de nadroparina. La frecuencia de hemorragia fue superior en el brazo de nadroparina (2,5 vs. 0,8%;  $p = 0,087$ ). Dichos resultados fueron similares a los del estudio de Agnelli y cols. con enoxaparina vs. placebo, con tasas de TEV del 32 vs. el 17%, con RR de 0,52 (0,33-0,82;  $p = 0,004$ )<sup>93</sup>.

Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneal y la posible infraestimación del riesgo de TEV pueden hacer disminuir en la práctica clínica la profilaxis antitrombótica<sup>96</sup>. En cualquier caso, parece recomendable no iniciar la tromboprofilaxis antes de la cirugía, debido al riesgo hemorrágico del procedimiento, aunque se recomienda iniciarla dentro de las 24 horas tras la cirugía y mantenerla al menos durante 7-10 días, ya que no ha quedado demostrado el beneficio de mantener la profilaxis durante 30 días, como en la cirugía de otras neoplasias. Se ha de señalar, no obstante, que en otros estudios observacionales la tromboprofilaxis no ha mostrado beneficio en pacientes con tumores del SNC<sup>39,45,97</sup>.

Fuera del periodo perioperatorio o de hospitalización, los datos obtenidos de diversos estudios no permiten demostrar una evidencia definitiva para recomendar la tromboprofilaxis prolongada en los pacientes con tumores cerebrales en el ámbito ambulatorio.

El estudio PRODIGE aleatorizó a 186 pacientes con tumores del SNC a recibir dalteparina con dosis profilácticas o placebo, con inicio dentro

de las 4 semanas tras la cirugía, durante un mínimo de 6 meses, permitiéndose la prolongación a 12 meses<sup>64</sup>. El objetivo principal fue la incidencia de TEV en los primeros 6 meses. El estudio se cerró sin completar el reclutamiento previsto de 512 pacientes. La incidencia de TEV fue del 11 vs. el 17% en los brazos de dalteparina y placebo, respectivamente (HR: 0,51; IC 95%: 0,19-1,4;  $p = 0,29$ ). La incidencia de hemorragia mayor a los 12 meses fue del 5% con dalteparina vs. el 1% con placebo. No existió diferencia en la supervivencia a los 12 meses (HR: 1,2; IC 95%: 0,73-2,0;  $p = 0,48$ ).

Un estudio del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) trató a 45 pacientes con GBM sometidos a radioterapia con dalteparina profiláctica (5.000 UI/día) durante y después de la irradiación, con una mediana de tiempo de tromboprofilaxis de 6,3 meses, sin observarse TEV ni hemorragias<sup>98</sup>. Otro estudio con tinzaparina con dosis de 4.500 UI/día reclutó a 40 pacientes con glioma de alto grado, iniciando la profilaxis en el postoperatorio con la intención de mantenerla durante 12 meses<sup>99</sup>. La mediana de tiempo de profilaxis fue de 5,3 meses, con una incidencia de TEV y de hemorragia craneal del 2,5% en ambos casos.

Un reciente metaanálisis analizó 10 ensayos aleatorizados de profilaxis antitrombótica con 1.263 pacientes con tumor cerebral sometidos a craneotomía investigando diversas estrategias: compresión neumática intermitente, medias de compresión, HNF y HBP<sup>100</sup>. Globalmente, se demostró una reducción del riesgo de trombosis, con un RR de 0,61 (IC 95%: 0,47-0,79), con índices bajos de heterogeneidad entre los ensayos. Sin embargo, existieron diferencias en el beneficio de la tromboprofilaxis según el tipo de intervención ( $p = 0,04$ ): la HNF mostró un evidente beneficio respecto a placebo (RR: 0,27; IC 95%: 0,10-0,73) y las HBPM mostraron una disminución del riesgo de TEV

combinadas con medidas de compresión respecto a estas últimas en solitario (RR: 0,61; IC 95%: 0,46-0,82). Además, se estudió el riesgo de hemorragia, utilizando cinco de los ensayos incluidos, que mostraron un incremento del mismo (RR: 2,02; IC 95%: 1,14-3,58), aunque a expensas de la incidencia de hemorragias menores (RR: 2,20; IC 95%: 1,0-4,85). Dichos resultados apoyan el beneficio de la tromboprofilaxis postoperatoria en pacientes con tumores cerebrales sometidos a neurocirugía.

Respecto a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), se ha publicado un análisis *post hoc* del estudio AVERT de tromboprofilaxis con apixabán en pacientes con cáncer con 36 pacientes que padecían tumor cerebral primario o metástasis cerebrales. Entre ellos, no se observó ningún episodio de hemorragia mayor o intracraneal, con un episodio de TEV (4,8%) en el grupo de apixabán y 3 pacientes con TEV (15%) en el grupo de placebo<sup>101</sup>. Se halla en marcha un estudio de fase III de profilaxis antitrombótica con apixabán en pacientes con GBM<sup>102</sup>. La duración prevista es de 12 meses y el objetivo principal es la supervivencia global.

### **TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Debido a que las guías clínicas disponibles hacen referencia a los pacientes con cáncer en general, no puede hablarse de un abordaje específico para el manejo del TEV en los pacientes con tumores del SNC. De esta forma, el tratamiento debe incluir la anticoagulación inicial o en la fase aguda, seguida de anticoagulación prolongada, con el objetivo de evitar la recidiva del TEV. Sin embargo, hay que considerar el posible riesgo de hemorragia, con especial énfasis en la hemorragia intracerebral. En general, la anticoagulación en estos

pacientes es efectiva y bien tolerada, tanto en gliomas primarios<sup>103,104</sup> como en casos de metástasis cerebrales<sup>49</sup>, incluidos aquellos con metástasis de melanoma<sup>105</sup>, que *a priori* podrían presentar mayor riesgo hemorrágico.

Un estudio de 182 casos (tumores cerebrales, primarios o metastásicos con TEV) y 182 controles (cáncer de otras localizaciones con TEV) no halló diferencias significativas en recidiva del TEV (11 vs. 13,5 por 100 pacientes-año;  $p = 0,26$ ) ni en hemorragias mayores (8,9 vs. 6,0 por 100 pacientes-año;  $p = 0,8$ )<sup>106</sup>.

Un estudio retrospectivo de 293 casos de pacientes con metástasis cerebrales de diferentes cánceres estudió el riesgo de hemorragia asociado a la administración de dosis terapéuticas de enoxaparina, 104 pacientes tratados con enoxaparina y 189 controles<sup>103</sup>. No se observaron diferencias en la incidencia de hemorragia cerebral en 1 año entre ambas cohortes, tanto hemorragias mesurables, 19% con enoxaparina y 21% entre los controles ( $p = 0,97$ ; HR: 1,02; IC 90%: 0,66-1,59), como hemorragias relevantes, 21 vs. 22% ( $p = 0,87$ ), y hemorragias totales, 44 vs. 37% ( $p = 0,13$ ). El riesgo de hemorragia cerebral fue significativamente mayor en caso de melanoma y cáncer renal, con mayor fenotipo angiogénico, respecto a los pacientes con cáncer de pulmón (HR: 3,98; IC 90%: 2,41-6,57;  $p < 0,001$ ), sin influencia de haber recibido enoxaparina. La supervivencia fue similar entre los pacientes anticoagulados o no (8,4 vs. 9,7 meses;  $p = 0,65$ ).

Un metaanálisis publicado en 2016 estudió el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes con tumores cerebrales, primarios o metastásicos, que reciben anticoagulación en dosis terapéuticas, incluyendo nueve estudios de cohortes retrospectivos, con 1.480 pacientes, comparando a pacientes que reciben anticoagulación con HBPM o warfarina con pacientes

sin tratamiento<sup>107</sup>. La OR para la aparición de hemorragia intracraneal en los pacientes con anticoagulación vs. aquellos que no la recibieron fue de 2,13 (IC 95%: 1,0-4,56). Dicho riesgo acontece a expensas de los pacientes con glioma cerebral, con una OR de 3,75 (IC 95%: 1,42-9,95). En cambio, no parece presentarse en pacientes con metástasis cerebrales, con una OR de 1,07 (IC 95%: 0,61-1,88).

En aquellos estudios que utilizaron tanto warfarina como HBPM y reflejaron datos diferenciados del comportamiento de ambas estrategias, el aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal no pareció relacionarse con las HBPM (OR: 0,75; IC 95%: 0,24-2,33).

Resultados similares mostró un estudio retrospectivo de 125 pacientes con metástasis cerebrales (64 [51%] con neoplasia de pulmón de células no pequeñas), 67 de los cuales habían recibido anticoagulación<sup>108</sup>. De la muestra total, 12 pacientes (9,6%) presentaron hemorragia intracraneal, sin diferencias significativas entre los pacientes que habían recibido o no anticoagulación ( $p = 0,33$ ), así como tampoco hubo diferencias según el tipo de tumor.

Sin embargo, otro metaanálisis que incluyó a 1.291 pacientes con glioma cerebral de siete estudios (cohortes y casos-controles) sí mostró un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal en caso de recibir anticoagulación, con una OR de 3,66 (IC 95%: 1,84-7,29;  $I^2 = 31\%$ )<sup>109</sup>.

El papel de los ACOD ha sido analizado en un estudio retrospectivo con 172 pacientes con tumores cerebrales primarios ( $n = 67$ ) o metastásicos ( $n = 105$ ), de los cuales 41 recibieron ACOD y 131 HBPM<sup>110</sup>. Entre los pacientes con glioma, la incidencia acumu-

lada de hemorragia intracraneal fue del 0 vs. el 36,8% (IC 95%: 22,3-51,3%) para ACOD y HBPM, respectivamente. Entre los pacientes con metástasis fue del 27,8% (IC 95%: 5,5-56,7%) vs. el 52,9% (IC 95%: 37,4-66,2%) para ACOD y HBPM. Tampoco hubo incremento de hemorragias mayores en el grupo de ACOD respecto a HBPM: 11,1% (IC 95%: 0,5-40,6%) vs. 17,8% (IC 95%: 10,2-27,2%).

Considerando todos estos datos, en espera de estudios prospectivos de calidad, la indicación de anticoagulación, en ausencia de contraindicaciones, debe mantenerse en estos pacientes, teniendo en cuenta el riesgo de hemorragia.

## ELECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE

Partiendo de la base de que no existen estudios aleatorizados exclusivamente dedicados a los tumores del SNC, la elección del anticoagulante debe fundamentarse en los resultados de dichos estudios, no selectivos para tipos de tumor, y en las guías clínicas disponibles.

El tratamiento de la fase inicial o aguda del TEV, de igual manera que en el resto de los tumores malignos y en el TEV no asociado al cáncer, en general debe realizarse con HBPM, siempre que no exista una contraindicación absoluta y con las precauciones necesarias<sup>89,90</sup>. Las HNF únicamente deberían emplearse en caso de TEP sintomático, insuficiencia renal importante o alto riesgo de hemorragia<sup>37</sup>.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, las HBPM constituyen la opción más adecuada en el tratamiento y la prevención secundaria del TEV en pacientes con tumores cerebrales, a partir de que se han mostrado superiores frente a antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con cáncer y TEV<sup>111</sup>. Por otra parte,

las HBPM no presentan interacciones con fármacos frecuentemente utilizados en pacientes afectados de glioma, como anticomiciales y corticoides, y no precisan monitorización.

Algunas series retrospectivas muestran una adecuada tolerancia a AVK, sin incremento en el riesgo de hemorragia cerebral, siempre que el *International Normalised Ratio* (INR) se mantenga dentro del rango terapéutico y la anticoagulación se realice fuera del periodo perioperatorio<sup>103,107,112</sup>. Sin embargo, la alta probabilidad de interacciones y la dificultad de monitorización de los AVK favorecen la infra o sobreexposición al fármaco, con el consiguiente riesgo de recidiva del TEV o de complicaciones hemorrágicas.

Respecto a los ACOD, los resultados de los últimos estudios aleatorizados publicados, con antagonistas del factor Xa demostraron no inferioridad de los mismos respecto a dalteparina, con un riesgo no significativamente mayor de complicaciones hemorrágicas en general, salvo en neoplasias digestivas y genitourinarias<sup>113,114</sup>.

Siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas, los ACOD pueden considerarse una alternativa a las HBPM en el tratamiento y la prevención secundaria del TEV asociado al cáncer. Sin embargo, la escasez o ausencia de inclusión de pacientes con afectación neoplásica del SNC en los estudios y el riesgo de interacciones con la quimioterapia y otros fármacos, como los anticomiciales, debe hacer considerar la indicación con precaución.

## **CONTRAINDICACIONES DE LA ANTICOAGULACIÓN**

De forma similar a otras neoplasias malignas, la anticoagulación con dosis plenas debe-

ría evitarse en caso de hemorragia tumoral sintomática, trombocitopenia por debajo de 50.000 plaquetas/mL, antecedente de hemorragia cerebral y otras condiciones generales como diátesis hemorrágica o coagulopatía<sup>38</sup>. Otras circunstancias en las que la anticoagulación debe ser considerada con precaución son la cirugía cerebral reciente, el riesgo de caídas frecuentes y la posibilidad de mal cumplimiento de la medicación, situaciones todas ellas frecuentes entre los pacientes con tumores cerebrales<sup>38</sup>. La presencia de restos hemáticos tras la cirugía del tumor cerebral en ausencia de síntomas no constituye en sí una contraindicación para la anticoagulación<sup>115</sup>.

También parece aconsejable evitar la dosis plena de anticoagulación en pacientes con tumores localizados en el tronco cerebral, debido a las previsibles consecuencias fatales en caso de hemorragia en dicha localización<sup>116</sup>, y en pacientes con metástasis cerebrales secundarias a melanoma o cáncer renal, a causa de la mayor incidencia de hemorragia cerebral<sup>49</sup>.

En todos los casos anteriores, se sugiere una reducción de la dosis del anticoagulante en un 25-50% de la dosis completa. Otra posible alternativa es la inserción de un filtro de vena cava inferior, sin olvidar el riesgo de complicaciones: recidiva del TEV hasta en un 40%, trombosis del filtro en un 26%, migración y síndrome post-trombótico<sup>103,117</sup>. Por ello, el uso de filtros debería limitarse a pacientes con contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante.

Por último, la realización de trombolisis en casos de TEP amenazante para la vida se halla contraindicada en pacientes con tumores cerebrales<sup>13</sup>.

## **DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN**

La duración del tratamiento anticoagulante a largo plazo debe individualizarse en función de las características y los factores de riesgo del paciente. A partir de los estudios aleatorizados, las guías recomiendan un mínimo de 3 a 6 meses de duración de la anticoagulación<sup>89,90</sup>. No obstante, se recomienda mantener el tratamiento mientras el tumor

se mantenga activo o el paciente se halle en curso de quimioterapia<sup>89,90</sup>. De esta forma, en pacientes con GBM y TEV debería considerarse mantener la anticoagulación indefinidamente<sup>37</sup>.

El manejo de los pacientes con tumores del SNC y TEV no debería diferir respecto al de los pacientes con otros tumores, aun considerando las características especiales de los primeros.

## CONCLUSIONES

- Existe una estrecha relación entre el tromboembolismo venoso (TEV) y las neoplasias del sistema nervioso central (SNC), tanto primarias como metastásicas, habiéndose descrito el tumor cerebral primario de alto grado como una de las neoplasias más frecuentemente asociadas al TEV.
- Se han descrito diversas características moleculares en los tumores del SNC que se relacionan con el desarrollo de TEV, entre las cuales destaca la sobreexpresión de podoplanina.
- Existen diversos factores clínicos en los pacientes con afectación neoplásica del SNC que favorecen la aparición de TEV, entre los que se destacan la situación clínica del paciente, la histología tumoral, la realización y la extensión de la cirugía y el tratamiento sistémico, con especial interés en bevacizumab.
- Existe evidencia significativa del beneficio de la tromboprolifaxis en el periodo posterior a la intervención neuroquirúrgica, pero no se recomienda la tromboprolifaxis extendida en los pacientes con neoplasias del SNC.
- El manejo del TEV establecido en los pacientes con tumores del SNC no difiere en líneas generales del manejo recomendado en las guías clínicas actuales para los pacientes con neoplasias en otras localizaciones, en cuanto a dosificación, duración y elección del anticoagulante. Sin embargo, en tumores con mayor riesgo de hemorragia y/o de complicaciones, como la afectación del tronco encefálico o las metástasis de tumores de origen renal o melanoma, se recomienda ajustar la dosis de la anticoagulación.
- La afectación neoplásica del SNC puede asociarse a la aparición de hemorragia cerebral, frecuentemente en el lecho tumoral, complicación también asociada a la anticoagulación en estos tumores, con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. SEER Cancer Stat Facts: Brain and Other Nervous System Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html> (último acceso: 18 de febrero de 2021).
3. SEOM-REDECAN. Las cifras del Cáncer en España 2020. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf) (último acceso: 18 de febrero de 2021).
4. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, et al. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(1):1-6. DOI: 10.1016/j.nec.2010.08.007.
5. Iodice S, Gandini S, Lohr M, et al. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):781-8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02928.x.
6. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol.* 2015;13:204. DOI: 10.1186/s12957-015-0592-8.
7. Boccaccio C, Comoglio PM. Genetic link between cancer and thrombosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4827-33. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7199.
8. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
9. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2015;135(Suppl 1):S8-S11. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50432-5.
10. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1310-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6656.
11. Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, et al. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thromb Res.* 2015;135:472-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.013.
12. Yhim HY, Jang MJ, Bang SM, et al. Incidence of venous thromboembolism following major surgery in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1035-43. DOI: 10.1111/jth.12611.
13. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, Key NS. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Hemost.* 2010;8:221-7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03690.x.
14. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH-1, EGFR, and NF-1. *Cancer Cell.* 2010;17(1):98-110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
15. Magnus N, D'Asti E, Garnier D, et al. Brain neoplasms and coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(8):881-95. DOI: 10.1055/s-0033-1357483.
16. D'Asti E, Fang Y, Rak J. Brain neoplasms and coagulation-lessons from heterogeneity. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(4):e0030. DOI: 10.5041/RMMJ.10164.
17. Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options. *Transfusion* 2013;53(Suppl 1):28S-37S. DOI: 10.1111/trf.12033.
18. Prayson NF, Koch P, Angelov L, Prayson RA. Microscopic thrombi in anaplastic astrocytoma predict worse survival? *Ann Diagn Pathol.* 2011;15:389-93. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2011.05.002.
19. Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, et al. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(4):1312-7. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0198.
20. Hamada K, Kuratsu J, Saitoh Y, et al. Expression of tissue factor correlates with grade of malignancy in human glioma. *Cancer.* 1996;77:1877-83. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960501)77:9<1877::AID-CNCR18>3.0.CO;2-X.
21. Rong Y, Post DE, Pieper RO, et al. PTEN and hypoxia regulate tissue factor expression and plasma coagulation by glioblastoma. *Cancer Res.* 2005;65:1406-13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3376.



22. Rong Y, Hu F, Huang R, et al. Early growth response gene-1 regulates hypoxia-induced expression of tissue factor in glioblastoma multiforme through hypoxia-inducible factor-1 independent mechanisms. *Cancer Res.* 2006;66:7067-74. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0346.
23. Blum S, Issbrucker K, Willuweit A, et al. An inhibitory role of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in VEGF-induced tissue factor expression. *J Biol Chem.* 2001;276:33428-34. DOI: 10.1074/jbc.M105474200.
24. Skog J, Wurdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature Cell Biol.* 2008;10:1470-6. DOI: 10.1038/ncb1800.
25. Sartori MT, Della Puppa A, Ballin A, et al. Prothrombotic state in glioblastoma multiforme: an evaluation of the procoagulant activity of circulating microparticles. *J Neurooncol.* 2011;104:225-31. DOI: 10.1007/s11060-010-0462-8.
26. Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1363-70. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04754.x.
27. Thaler J, Preusser M, Ay C, et al. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. *Thromb Res.* 2013;131(2):162-5. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.09.020.
28. Van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, Versteeg HH. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside. *Blood.* 2012;119:924-32. DOI: 10.1182/blood-2011-06-317685.
29. Magnus N, Gerges N, Jabado N, Rak J. Coagulation-related gene expression profile in glioblastoma is defined by molecular disease subtype. *J Thromb Haemost.* 2013;11(6):1197-200. DOI: 10.1111/jth.12242.
30. Magnus N, D'Asi E, Meehan B, et al. Oncogenes and the coagulation system -forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S1-S9. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
31. Alan O, Telli TA, Tuylu TB, et al. Prognostic factors in progressive high grade glial tumors treated with systemic approach: A single center experience. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155220920684. DOI: 10.1177/1078155220920684.
32. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Preusser M, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH-1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1121-7. DOI: 10.1111/jth.14129.
33. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood.* 2017;129(13):1831-9. DOI: 10.1182/blood-2016-06-720714.
34. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Investig.* 2009;27(Suppl 1):63-74. DOI: 10.1080/07357900802656681.
35. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high grade glioma. *Neuro Oncol.* 2007;9(2):89-95. DOI: 10.1215/15228517-2006-035.
36. Rolston JD, Han SJ, Bloch O, Parsa AT. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? *J Neurosurg.* 2014;121:908-18. DOI: 10.3171/2014.6.JNS131419.
37. Jo JT, Schiff D, Perry JR. Thrombosis in brain tumors. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:325-31. DOI: 10.1055/s-0034-1370791.
38. Taillibert S, Taillandier L, Le Rhun E. Venous thrombosis in patients with high grade glioma. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:516-21. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000226.
39. Smith TR, Nanney 3rd AD, Lall RR, et al. Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: Results from a single center over a 10 year period. *J Clin Neurosci.* 2015;22:519-25. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.10.003.
40. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9,489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg.* 2007;106(4):601-8. DOI: 10.3171/jns.2007.106.4.601.

41. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7752.
42. Vargo JA, Snelling BM, Ghareeb ER, et al. Dural venous sinus thrombosis in anaplastic astrocytoma following concurrent temozolomide and focal brain radiotherapy plus bevacizumab. *J Neurooncol.* 2011;104:595-8. DOI: 10.1007/s11060-010-0519-8.
43. Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2014;16(12):1645-51. DOI: 10.1093/neuonc/nou106.
44. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2010;8:114-20. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x.
45. Streiff MB, Ye X, Kickler TS, et al. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors. *J Neuro Oncol.* 2015;124(2):299-305. DOI: 10.1007/s11060-015-1840-z.
46. Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, et al. Mutant IDH-1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol.* 2016;132(6):917-30. DOI: 10.1007/s00401-016-1620-7.
47. Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res.* 2016;140(Suppl 1):S60-S65. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30100-1.
48. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood.* 2017;129(25):3379-85. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767285.
49. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood.* 2015;126(4):494-9. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626788.
50. Jung S, Moon KS, Jung TY, et al. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in metastatic brain tumor-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurooncol.* 2006;76(3):257-63. DOI: 10.1007/s11060-005-6876-z.
51. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology.* 2010;74(6):494-501. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cef837.
52. Pan E, Tsai JS, Mitchell SB. Retrospective study of venous thromboembolic and intracerebral hemorrhagic events in glioblastoma patients. *Anticancer Res.* 2009;29:4309-14.
53. Chaichana KL, Pendleton C, Jackson C, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neurol Res.* 2013;35(2):206-11. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000126.
54. Kimmel KT, Walter KA. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for neoplastic disease. *J Neurooncol.* 2014;120:567-73. DOI: 10.1007/s11060-014-1587-y.
55. Algattas H, Kimmel KT, Vates GE, Jahromi BS. Analysis of venous thromboembolism risk in patients undergoing craniotomy. *World Neurosurg.* 2015;84(5):1372-9. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.06.033.
56. Dickinson H, Carico C, Nuño M, et al. Unplanned readmissions and survival & following brain tumor surgery. *J Neurosurg.* 2015; 122:61-8. DOI: 10.3171/2014.8.JNS1498.
57. Edwin NC, Khoury MN, Sohal D, et al. Recurrent venous thromboembolism in glioblastoma. *Thromb Res.* 2016;137:184-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.11.027.
58. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *J Neurooncol.* 2015;124(1):87-94. DOI: 10.1007/s11060-015-1805-2.
59. Nabi S, Kahlon P, Bozorgnia F, et al. Predictors of venous thromboembolism in patients with glioblastoma. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(2):311-6. DOI: 10.1007/s12253-015-0008-7.
60. Portillo J, de la Rocha IV, Font L, et al. Venous thromboembolism in patients with glioblastoma multiforme: Findings of the RIETE registry. *Thromb Res.* 2015;136(6):1199-203. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.043.
61. Abt NB, Bydon M, De la Garza-Ramos F, et al. Concurrent neoadjuvant chemotherapy is an independent risk factor of stroke, all-cause morbidity, and mortality in patients undergoing brain tumor resection. *J Clin Neurosci.* 2014;21:1895-900. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.05.010.

62. Pérez-Segura P, Luque R, Gallardo E, et al. Incidence of venous thromboembolism (VTE) and Khorana's score (KS) in ambulatory high-grade glioma (HGG) patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl 15). DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.e13056.
63. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* 1997;33:1592-6. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)00167-6.
64. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1959-65. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03973.x.
65. Seidel C, Hentschel B, Simon M, et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network. *J Neurol.* 2013;260:847-55. DOI: 10.1007/s00415-012-6718-9.
66. Qian C, Yan H, Hu X, et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016;137:58-63. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.11.018.
67. Das S, Marsden PA. Angiogenesis in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1561-3. DOI: 10.1056/NEJMcibr1309402.
68. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4733-40. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
69. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine *versus* a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:943-53. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
70. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immunocomplexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost.* 2009;7(1):171-81. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03212.x.
71. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(19):2277-85. DOI: 10.1001/jama.2008.656.
72. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1757-64. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3220.
73. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010;49(3):287-97. DOI: 10.3109/02841860903524396.
74. Hang XF, Xu WS, Wang JX, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(6):613-23. DOI: 10.1007/s00228-010-0988-x.
75. Gilbert MR, Pugh SL, Aldape K, et al. NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017;131:193-9. DOI: 10.1007/s11060-016-2288-5.
76. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1954-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1707358.
77. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):1-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
78. Lou E, Peters KB, Sumrall AL, et al. Phase II trial of upfront bevacizumab and temozolomide for unresectable or multifocal glioblastoma. *Cancer Med.* 2013;2(2):185-95. DOI: 10.1002/cam4.58.
79. Chauffert B, Feuvret L, Bonnetain F, et al. Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: final results of the TEMAVIR study from ANOCEF. *Ann Oncol.* 2014;25:1442-7. DOI: 10.1093/annonc/mdu148.
80. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.

81. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):709-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345.
82. Reyes-Botero G, Cartalat-Carel S, Chinot OL, et al. Temozolomide plus bevacizumab in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial (ATAG). *Oncologist*. 2018;23:524-e44. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0689.
83. Fraum TJ, Kreis TN, Sul J, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol*. 2011;105(2):281-9. DOI: 10.1007/s11060-011-0579-4.
84. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, et al. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients. *J Neurooncol*. 2012;106:121-5. DOI: 10.1007/s11060-011-0642-1.
85. Nghiemphu PL, Green RM, Pope WB, et al. Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma. *Neuro Oncol*. 2008;10(3):355-60. DOI: 10.1215/15228517-2008-009.
86. Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology*. 2009;72:1601-6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a413be.
87. Simonetti G, Trevisan E, Silvani A, et al. Safety of bevacizumab in patients with malignant gliomas: a systematic review. *Neurol Sci*. 2014;35:83-9. DOI: 10.1007/s10072-013-1583-6.
88. Li X, Huang R, Xu Z. Risk of adverse vascular events in newly diagnosed glioblastoma multiforme patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:14698. DOI: 10.1038/srep14698.
89. 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. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
90. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-86. DOI: 10.1007/s12094-019-02263-z.
91. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Orligano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*. 2011;114(1):40-6. DOI: 10.3171/2010.8.JNS10332.
92. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*. 1996;75(2):233-8.
93. Agnelli G, Piovella F, Buoncrisiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2):80-5. DOI: 10.1056/NEJM199807093390204.
94. Frisius J, Ebeling M, Karst M, et al. Prevention of venous thromboembolic complications with and without intermittent pneumatic compression in neurosurgical cranial procedures using intraoperative magnetic resonance imaging. A retrospective analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;133:46-54. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.03.005.
95. Lukassen JNM, Groen JL, Jacobs WC, Vleggeert-Lankamp CLA. Thromboembolic prophylaxis in neurosurgical practice: a review. *J Spine*. 2014;4:1-7. DOI: 10.4172/2165-7939.1000199.
96. Carman TL, Kanner AA, Barnett GH, Deitcher SR. Prevention of thromboembolism after neurosurgery for brain and spinal tumors. *South Med J*. 2003;96:17-22. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000047628.44490.B2.
97. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub4.
98. Robins HI, O'Neill A, Gilbert M, et al. Effect of dalteparin and radiation on survival and thromboembolic events in glioblastoma multiforme: a phase II ECOG trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62:227-33. DOI: 10.1007/s00280-007-0596-3.
99. Perry SL, Bohlin C, Reardon DA, et al. Tinzaparin prophylaxis against venous thromboembolic complications in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2009;95:129-34. DOI: 10.1007/s11060-009-9911-7.

100. Alshehri N, Cote DJ, Hulou MM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in brain tumor patients undergoing craniotomy: a meta-analysis. *J Neurooncol.* 2016;130:561-70. DOI: 10.1007/s11060-016-2259-x.
101. Miranda S, Benhamou Y, Wells P, Carrier M. Safety of primary thromboprophylaxis using apixaban in ambulatory cancer patients with intracranial metastatic disease or primary brain tumors. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1886-7. DOI: 10.1055/s-0039-1695769.
102. Kuhn SA, Marosi C, Pabinger I, et al. CoaGlio IV trial: randomized, controlled, triple-blind, multinational phase III study of adjuvant prophylactic anticoagulation in patients with glioblastoma WHO IV. *J Clin Oncol.* 2015;33(15\_suppl). DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.tps2079.
103. Choucair AK, Silver P, Levin VA. Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Neurosurg.* 1987;66(3):357-8. DOI: 10.3171/jns.1987.66.3.0357.
104. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS, et al. Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology.* 1992;43:1111. DOI: 10.1212/wnl.43.6.1111.
105. Alvarado G, Noor R, Bassett R, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Melanoma Res.* 2012;22(4):310-5. DOI: 10.1097/CMR.0b013e328353efd8.
106. Chai-Adisaksopha C, Al-Kindi SY, Cheah M, et al. Outcomes of low-molecular-weight heparin treatment for venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *Blood.* 2015;126:23(428). DOI: 10.1160/TH16-09-0680.
107. Zwicker JJ, Leaf RK, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1736-40. DOI: 10.1111/jth.13387.
108. Horstman H, Gruhl J, Smith L, et al. Safety of long-term anticoagulation in patients with brain metastases. *Med Oncol.* 2018;35(4):43. DOI: 10.1007/s12032-018-1101-z.
109. Porfidia A, Giordano M, Sturiale CL, et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2020;10(6):e01638. DOI: 10.1002/brb3.1638.
110. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandia M, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):72-6. DOI: 10.1111/jth.14336.
111. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
112. Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol.* 1983;13:334-6. DOI: 10.1002/ana.410130320.
113. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.
114. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.
115. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1310-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6656.
116. 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):e373-86. DOI: 10.1055/s-0038-1675577.
117. Vitale FV, Rotondo S, Sessa E, et al. Low molecular weight heparin administration in cancer patients with hypercoagulability-related complications and carrying brain metastases: a case series study. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18:10-6. DOI: 10.1177/1078155210390254.

## CASO CLÍNICO 1

---

# TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LA EVOLUCIÓN Y ABORDAJE DEL GLIOBLASTOMA

### ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente varón de 58 años sin antecedentes familiares de neoplasia ni tromboembolismo.

### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Tabaquismo de 40 paquetes-año. Dislipemia, sin tratamiento farmacológico.

Trastorno obsesivo-compulsivo hipocondríaco en tratamiento con clopramina. Psoriasis en placas, sin tratamiento sistémico.

### HISTORIA ONCOLÓGICA

Sin clínica previa, el paciente consultó por hemiparesia derecha, instaurada el día de la consulta.

#### *Exploración física*

Peso: 71 kg; índice de masa corporal: 23,45 kg/m<sup>2</sup>. Hemiparesia derecha, braquial 2/5, crural 3/5.

#### *Análisis inicial*

Hemoglobina: 14,4 g/dL; leucocitos: 9,87 x 10<sup>9</sup>/L; plaquetas: 176 x 10<sup>9</sup>/L.

#### *Resonancia magnética (RM) craneal*

Extensa tumoración con afectación capsulotalámica izquierda y extensión a cuerpo caloso, tractos corticoespinales, sustancia blanca periventricular y centro semioval.

Ante la irreseccabilidad de la tumoración, se realizaron una **craneotomía** y la **biopsia** de la misma el 23 de diciembre de 2019.

#### *Patología*

Glioblastoma multiforme de grado IV según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Ausencia de mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH-1).

Ausencia de metilación de O<sup>6</sup>-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT).

En el postoperatorio, el paciente presentó empeoramiento de la hemiparesia, de grado 1/5 a nivel braquial y crural, sin mejoría relevante con dexametasona a dosis altas. Se inició levetiracetam como profilaxis antimicrobial. Siguió tromboprofilaxis postoperatoria con medidas compresivas en extremidades inferiores y heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Recibió radioterapia craneal con temozolomida 75 mg/m<sup>2</sup>/día concomitante entre los días 28/1/2020 y 15/2/2020. Clínicamente, el paciente se mantenía con hemiparesia derecha, con vida limitada a sillón y cama, y desplazamientos en silla de ruedas.

El 15 de marzo de 2020 el paciente consultó por cuadro de 1 semana de evolución de tos irritativa, disnea progresiva hasta hacerse de medianos esfuerzos, ortopnea y aumento de peso.

### **Exploración física**

Edemas en extremidades inferiores. Temperatura: 36 °C. Tensión arterial (TA): 142/68. Frecuencia cardíaca: 61. Saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) (aa): 97%. Hipofonesis ventilatoria difusa con algún sibilante. Hemiparesia derecha 1-2/5.

### **Análisis**

Hemoglobina: 12,8 g/dL; leucocitos: 12,39 x 10<sup>9</sup>/L; plaquetas: 91 x 10<sup>9</sup>/L. Tiempo de protrombina (TP): 1,09. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA): 0,76. Creatinina: 0,68 mg/dL.

### **Electrocardiograma (ECG)**

Ritmo sinusal a 56; AQRS: 60°; PR: normal; QRS: estrecho; QTc: normal; onda T: plana en aVL y V2; onda T: negativa en V1, sin signos de sobrecarga derecha.

### **Ecocardiografía**

Ventrículo izquierdo no dilatado, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo visualmente preservada. Ventrículo derecho no dilatado, aparentemente normocontráctil. Sin valvulopatías aparentes. Sin derrame pericárdico. Signos indirectos que pueden sugerir hipertensión pulmonar (acortamiento del tiempo de aceleración pulmonar y cierre precoz de la válvula pulmonar).

### **Tomografía computarizada torácica**

Tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral masivo, con signos de repercusión cardíaca.

Imagen de infarto pulmonar en lóbulo inferior izquierdo. Imágenes en lóbulo medio y lóbulo inferior derecho, posibles infartos pulmonares.

### **Eco-Doppler venoso de extremidades inferiores**

- Extremidad inferior izquierda: dentro de la normalidad, sin hallazgos de interés.
- Extremidad inferior derecha: venas femorales común y superficial permeables y compresibles con fascicidad respiratoria conservada. Venas poplíteas y gemelares no permeables ni compresibles, con imagen hiperecogénica en su interior. Venas safenas interna y externa permeables y compresibles.

### **EVOLUCIÓN**

Se prescribieron reposo absoluto durante los primeros días y HBPM con dosis anticoagulantes, así como tratamiento diurético, con mejoría inicial de la clínica. Tras 3 días de tratamiento, el paciente experimentó episodios sincopales, disminución del nivel de consciencia, empeoramiento de la hemiparesia y afasia.

### **Exploración física**

Hemiplejía derecha. Afasia parcial. Ausencia de edemas. Afebril. TA: 148/69. Pulso: 54. SatO<sub>2</sub> (aa): 97%.

### **Análisis**

Hemoglobina: 11,9 g/dL; leucocitos: 12,48 x 10<sup>9</sup>/L; plaquetas: 187 x 10<sup>9</sup>/L. TP: 1,03. TTPA: 0,78. Creatinina: 0,73 mg/dL.

### **ECG**

Similar al anterior.

### **RM craneal**

Persistencia de la tumoración cerebral conocida, con impresión de progresión. Signos compatibles con hemorragia intratumoral.

## CASO CLÍNICO 2

---

# TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN GLIOBLASTOMA Y RELACIÓN CON BEVACIZUMAB

### ANTECEDENTES PERSONALES

Paciente mujer de 43 años.

Madre afecta de neurofibromatosis de tipo I, sin diagnóstico de neoplasia maligna.

### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Afecta de neurofibromatosis de tipo I, sin presencia de fibromas cutáneos.

Tabaquismo de 30 paquetes-año.

### HISTORIA ONCOLÓGICA

#### *Clinica inicial.*

Cefalea hemicraneal izquierda continua, de varias semanas de evolución. En los días previos al diagnóstico, pérdida de fuerza generalizada, diplopía y episodios de disminución de consciencia.

#### *Resonancia magnética (RM) craneal*

Voluminosa tumoración frontal izquierda.

El 25 de junio de 2015 se realizó craneotomía y exéresis macroscópica completa de la tumoración.

Patología. Glioblastoma de células gigantes de grado IV según la clasificación de la OMS. Ausencia de mutación de IDH-1.

Recibió radioterapia craneal con temozolomida 75 mg/m<sup>2</sup>/día concomitante, que finalizó en septiembre de 2015, y seis ciclos de temozolomida secuencial hasta abril de 2016. A partir de entonces siguió controles, sin evidencia de recidiva hasta enero de 2018.

En enero de 2018, en la RM craneal de control se diagnosticó progresión en forma de lesiones de localización periventricular y frontal derecha. Recibió dos ciclos de temozolomida.

#### *RM craneal (marzo de 2018)*

Imágenes de localización periventricular y frontal cingular derecha, informadas como diagnóstico diferencial entre progresión y radionecrosis.



### **Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) con <sup>18</sup>F-colina** (mayo de 2018)

Captación focal e intensa de colina en todas las lesiones captantes de gadolinio (n = 4) de topografía callosa peribiventricular frontal, septal anterior y de forma más focal en el centro semioval izquierdo.

Tras constatarse progresión a temozolomida, en junio de 2018 inició tratamiento de segunda línea con lomustina-bevacizumab (esquema BELOB). Dosis de bevacizumab: 5 mg/kg cada 14 días. Tras el segundo ciclo, la RM craneal (septiembre de 2018) mostró una notable mejoría de las lesiones frontales bilaterales.

A partir del quinto ciclo, continuó monoterapia con bevacizumab. En noviembre de 2018, se constata la estabilidad de las lesiones en RM.

En diciembre de 2018, la paciente consultó por edema en prácticamente toda la extremidad inferior izquierda.

### **Eco-Doppler venoso**

Compatible con trombosis femoropoplítea izquierda.

Sin otros datos relevantes, se realizó TC torácica, que descartó TEP.

### **Exploración física**

Peso: 97 kg; índice de masa corporal: 36 mg/m<sup>2</sup>.

### **Análisis**

Hemoglobina: 15,4 g/dL; leucocitos: 7,37 x 10<sup>9</sup>/L; plaquetas: 157 x 10<sup>9</sup>/L.

Creatinina: 0,81 mg/dL.

Se inició HBPM a dosis terapéuticas y se suspendió bevacizumab.

## **EVOLUCIÓN**

Presentó mejoría de la semiología de trombosis venosa.

En febrero de 2019, se realizó RM craneal de control, que mostró un discreto aumento de las lesiones frontales bilaterales, en ausencia de clínica.

En ese momento, la paciente continuaba en curso de anticoagulación a dosis plenas. Se plantea la posibilidad de reiniciar tratamiento con bevacizumab.

# CUESTIONARIOS 1 y 2

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

**1. ¿Cuál es el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) en un paciente con una neoplasia del sistema nervioso central (SNC)?**

- a. Un 9,6% según la escala de Khorana modificada (Vienna-CATS).
- b. Un 13,6% según la serie publicada por la Sección de Trombosis de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- c. Un 17% según el estudio de fase III PRODIGE.
- d. Todas las opciones son correctas.

**2. ¿Cuál de estos factores no se ha relacionado con el desarrollo de un TEV en el contexto de afectación neoplásica del SNC?**

- a. Histología de glioblastoma y estatus mutacional de isocitrato deshidrogenasa (IDH).
- b. No exéresis del tumor y hemiparesia.
- c. Estatus de metilación de O6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT).
- d. Presencia de alta concentración de podoplanina.

**3. Respecto a las hemorragias en pacientes con tumores cerebrales y TEV, ¿cuál es la afirmación correcta?**

- a. Las hemorragias son más frecuentes en caso de afectación secundaria del SNC respecto a tumores primarios, con una incidencia del 30 y el 20%, respectivamente.
- b. Las hemorragias son menos frecuentes en el lecho tumoral.
- c. La fisiopatología de la hemorragia cerebral parece relacionarse con la angiogénesis tumoral y la acción de metaloproteasas.
- d. Debido a su fisiopatología, la incidencia de complicaciones de las hemorragias cerebrales es poco elevada.

# CUESTIONARIOS 1 y 2

## 4. ¿Cuál es la indicación de trombopprofilaxis en un paciente con un tumor del SNC?

- a. Medidas mecánicas en el postoperatorio inmediato.
- b. Medidas mecánicas y heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el postoperatorio.
- c. Medidas mecánicas y HBPM durante el postoperatorio y trombopprofilaxis ambulatoria crónica.
- d. No existe indicación de trombopprofilaxis en los pacientes con afectación tumoral del SNC.

## 5. Ante un episodio de TEV en un paciente con neoplasia del SNC, ¿qué sería lo adecuado?

- a. Debido al elevado riesgo de hemorragia, debe realizarse un manejo diferente al del TEV en otros tumores, con reducción de la dosis de anticoagulación, en cualquier caso.
- b. El papel de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el TEV en pacientes con tumores del SNC se ha establecido a partir de estudios aleatorizados prospectivos, siendo equivalentes a las HBPM.
- c. Ante el elevado riesgo de hemorragia cerebral, es aconsejable la inserción de un filtro de vena cava inferior.
- d. En caso de tumores localizados en el tronco encefálico o metástasis de melanoma, parece aconsejable reducir la dosis del anticoagulante.

## 6. En el caso clínico 1, ¿qué medida indicamos en la situación descrita al final del caso?

- a. HBPM con dosis anticoagulantes plenas.
- b. HBPM con reducción de dosis (75%).
- c. HBPM con dosis profilácticas.
- d. Filtro de vena cava inferior.

# CUESTIONARIOS 1 y 2

**7. En el caso clínico 2, en la situación de tratamiento con bevacizumab con beneficio clínico y primera aparición de un evento TEV agudo, ¿qué manejo recomendaría?**

- a. Iniciar anticoagulación a dosis plenas y continuar bevacizumab, ya que no existe relación de este fármaco con la aparición de TEV.
- b. Iniciar anticoagulación a dosis plenas y suspender bevacizumab definitivamente.
- c. Iniciar anticoagulación a dosis plenas y suspender bevacizumab, valorando posteriormente la reintroducción del mismo una vez resuelto el evento tromboembólico agudo.
- d. Iniciar anticoagulación a dosis reducidas y continuar bevacizumab

**8. En el caso clínico 2, ¿qué actitud recomendaría en la situación descrita al final del caso?**

- a. Continuar anticoagulación a dosis plenas y reiniciar bevacizumab.
- b. Continuar anticoagulación a dosis plenas y no reiniciar bevacizumab.
- c. Disminuir dosis de anticoagulación un 25% y reiniciar bevacizumab.
- d. Disminuir a dosis profilácticas de anticoagulación y reiniciar bevacizumab.

## Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 16 de marzo de 2021.

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 e-mail con un enlace, en el que deberá hacer clic para confirmar su registro.
  - 4 Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos. Edición 2020-2021**. 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 21 de mayo de 2022.**

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

© 2021 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)  
© 2021 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.





Sección SEOM 

---

---

**Trombosis y Cáncer**

---