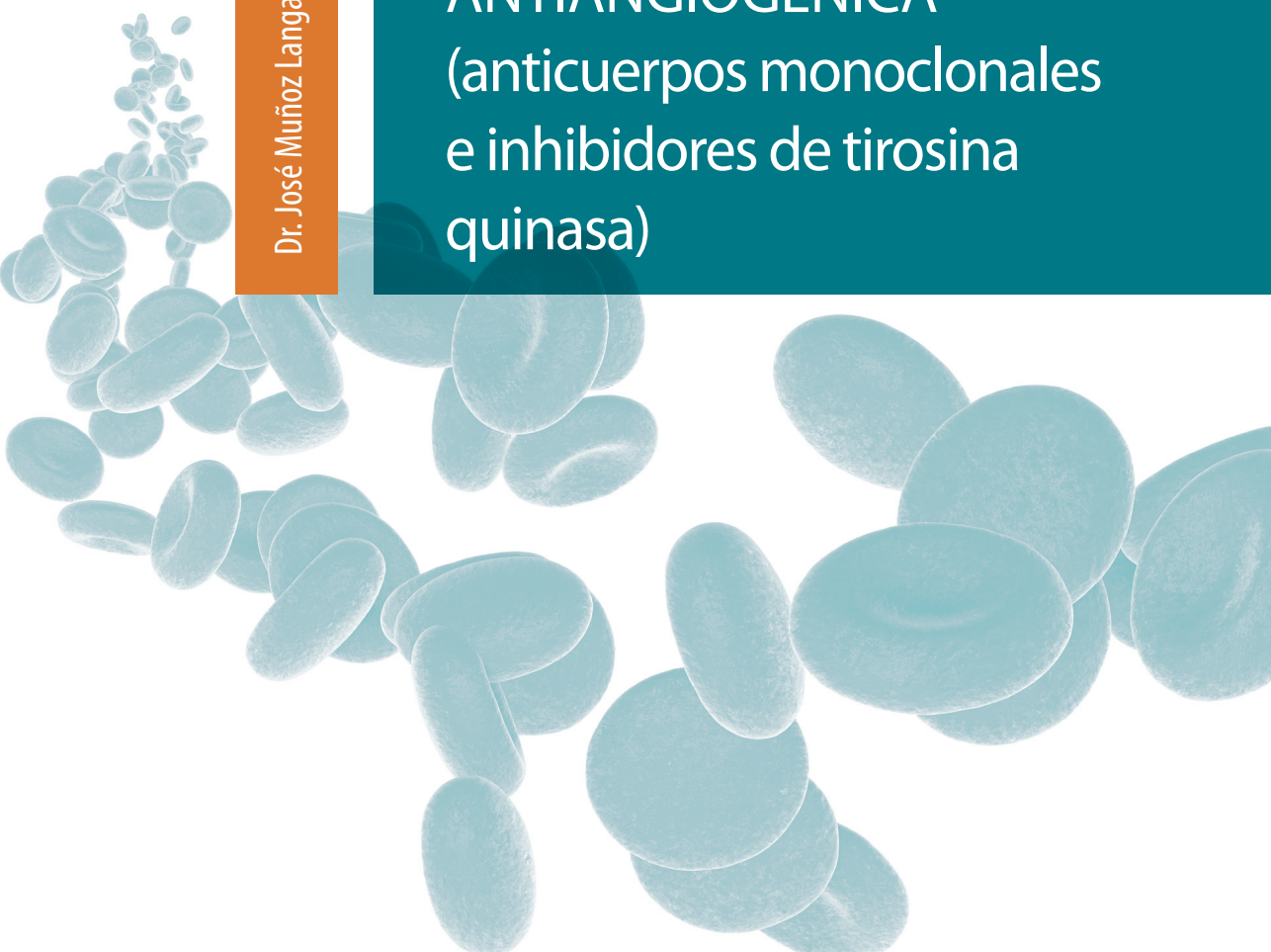
SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dr. José Muñoz Langa y Dra. Mercedes Salgado Fernández

RIESGO Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA MOLECULAR ANTIANGIOGÉNICA (anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa)



RIESGO Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA MOLECULAR ANTIANGIOGÉNICA (anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa)

Dr. José Muñoz Langa y Dra. Mercedes Salgado Fernández

SUMARIO

Resumen 2

Riesgo y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes que reciben terapia molecular antiangiogénica (anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa) 3

Conclusiones 33

Abreviaturas 35

Bibliografía 36

Caso clínico 1. Trombosis venosa profunda y tratamiento con anticuerpos antiangiogénicos 40

Caso clínico 2. Trombosis venosa profunda en paciente con carcinoma de células renales metastásico en tratamiento 2.ª línea con axitinib 44

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica (ETE) es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer y su incidencia se ve incrementada durante el tratamiento quimioterápico activo. La inhibición farmacológica de las funciones fisiológicas del eje del factor de crecimiento del endotelio vascular-receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-VEGFR), como son el mantenimiento y protección del endotelio normal, podría contribuir a una mayor predisposición en la aparición de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas.

Los datos publicados en la literatura no evidencian una clara relación causal entre el uso de anticuerpos monoclonales (AcMo) antiangiogénicos y la aparición de un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETV) cuando estos se ajustan al tiempo de administración del fármaco. Tampoco se ha observado un aumento del riesgo de ETV con el uso de inhibidores orales de la tirosina quinasa (ITK) de receptores con acción antiangiogénica.

El uso de terapia antiangiogénica, tanto AcMo como ITK orales, aumenta la incidencia y el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (ETA); además, los pacientes con edad avanzada poseen un mayor riesgo, sobre todo de accidentes cerebrovasculares.

Una historia previa de ETE ≥ 12 meses no debería representar una contraindicación absoluta al uso de agentes antiangiogénicos. Sin embargo, la asociación entre el aumento del riesgo de sangrado y la terapia antiangiogénica hace necesario un control estricto del paciente.

No hay suficiente información disponible para recomendar o contraindicar el uso de anticoagulación de rutina para prevenir ETV en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben o están a punto de recibir una terapia antiangiogénica.

En pacientes con historia previa o alto riesgo de tromboembolismo arterial, sería razonable la profilaxis con aspirina en dosis bajas.

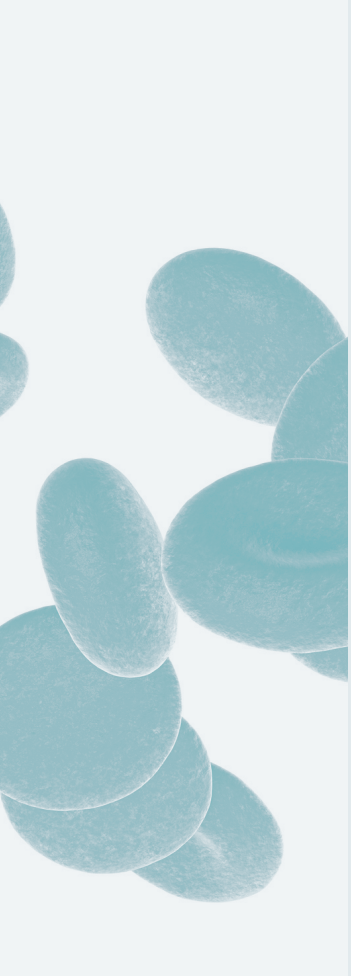
Antes de iniciar un tratamiento antiangiogénico, los factores de riesgo cardiovascular predisponentes (hipertensión, hiperlipidemia y diabetes) deben ser manejados adecuadamente y estar controlados.

Los pacientes que presentan un ETV grado 4 según la escala de toxicidad del *National Cancer Institute* (NCI), amenazante para la vida, o un ETA durante el transcurso del tratamiento antiangiogénico deberían interrumpir el mismo de forma permanente. Ante un ETV grado 3, se recomienda suspender el tratamiento antiangiogénico e iniciar la pauta de anticoagulación o antiagregación que clínicamente esté indicada. Una vez estabilizado el tratamiento anticoagulante (TA) o antiagregante durante más de dos semanas y en ausencia de complicaciones hemorrágicas y control del evento tromboembólico el agente antiangiogénico podría reintroducirse con cautela.

La reintroducción del agente antiangiogénico tras un ETA se puede considerar con cautela en casos seleccionados en pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas y que se están beneficiando claramente de la terapia antiangiogénica.

La recurrencia, progresión o aparición de un nuevo episodio tromboembólico venoso o arterial en pacientes correctamente anticoagulados o antiagregados debe conducir a la suspensión definitiva del tratamiento antiangiogénico.

Palabras clave: Tromboembolismo venoso; trombosis arterial; terapia antiangiogénica; anticuerpos monoclonales; inhibidores tirosina quinasa.



RIESGO Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA MOLECULAR ANTIANGIOGÉNICA (anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa)

Dr. José Muñoz Langa
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe de Valencia. Valencia

Dra. Mercedes Salgado Fernández
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Orense. Orense

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis representa la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos preexistentes y es considerada como un proceso fisiológico esencial que puede alterarse en numerosas condiciones patológicas, y una de ellas es el cáncer. El desarrollo tumoral utiliza como factores necesarios a los mecanismos que conducen a la angiogénesis. Programas de investigación básica demostraron que su implicación es determinante en el desarrollo, el crecimiento y la capacidad de producir metástasis de los tumores[1].

Entre las vías de señalización celular implicadas en la angiogénesis tumoral se encuentran el eje del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), a través de la activación de la vía de las MAP-kinasas (RAS-RAF-MEK-ERK) y la vía de PI3K-Akt-mTOR; y el eje del factor inducible por hipoxia (HIF) y la proteína del gen supresor Von-Hippel-Lindau (VHL):

- La mayoría de los fármacos antiangiogénicos inhibe de forma competitiva el VEGF o su receptor (VEGFR), en sus distintas isoformas; o bien inhiben, de forma simultánea, diferentes rutas moleculares involucradas en la angiogénesis[2]. Cinco ligandos estructurales componen la familia del VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario [PlGF]) y estos

interactúan, de diferente modo y con distinta afinidad, con tres receptores tirosina quinasa (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3)[2]. La mayoría de las funciones biológicas del VEGF están mediadas por el receptor VEGFR-2, siendo el papel de VEGFR-1 más desconocido. El VEGF ejerce una acción protectora y reguladora sobre la célula endotelial y la microcirculación a través de la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la proteína quinasa C y la vía PI3K/Akt que están fuertemente implicadas en la supervivencia celular, la proliferación, la generación de óxido nítrico y prostaciclinas y la angiogénesis[3]. Los fármacos anti-VEGFR pueden alterar la capacidad regenerativa de las células endoteliales y causar defectos de la pared vascular y exponer fosfolípidos protrombóticos en la membrana plasmática y matriz extracelular, facilitando la formación de trombos o la hemorragia[4]. También, la inhibición del VEGF puede aumentar el hematocrito y la viscosidad de la sangre mediante la sobreproducción de eritropoyetina[4]. Por otra parte, la inhibición de la vía de señalización VEGF-VEGFR reduce la densidad capilar y produce disfunción contráctil y fibrosis de los vasos, implicados en la aparición de hipertensión arterial de difícil control e insuficiencia cardiaca[5].

- Los fármacos que actúan sobre la vía de HIF-VHL afectan a la angiogénesis tumoral y a la proliferación de las células tumorales. Algunos productos de los genes activados por HIF son mediadores fisiológicos de la respuesta del miocardio a la isquemia aguda o crónica, la remodelación del miocardio, la vascularización postinfarto y la permeabilidad vascular[6].

El control y bloqueo del proceso de angiogénesis ha permitido la introducción en la clínica de fármacos dirigidos a su inhibición, consiguiendo un incremento en la eficacia del tratamiento de tumores hematológicos y sólidos. Con el uso en expansión de estos agentes, se reconoce cada vez más que están asociados con un amplio espectro de toxicidades que en un pequeño número de casos puede ser fatal. Dado que estos agentes se dirigen principalmente a la vasculatura tumoral en lugar de a las propias células tumorales, muchas de sus toxicidades son únicas y no se observan típicamente con agentes citotóxicos convencionales.

Los efectos adversos de clase de la inhibición del eje VEGF/VEGFR, tanto por el bloqueo del VEGF mediante AcMo como por ITK de su receptor (VEGFR), incluyen efectos cardiovasculares (hipertensión, tromboembolismo, disfunción ventricular izquierda) y efectos no cardiovasculares (proteinuria, sangrado, cicatrización tardía, perforación gastrointestinal, astenia y disfonía). Otros efectos de clase raros de la inhibición del eje VEGF/VEGFR incluyen la leucoencefalopatía posterior reversible, la osteonecrosis de la mandíbula y la hemólisis microangiopática. Algunos de estos efectos secundarios pueden reflejar la promiscuidad de los inhibidores de quinasa, que inhiben otros múltiples receptores además de los VEGFR.

Los ITK con acción antiangiogénica tienen efectos secundarios adicionales de clase, incluyendo episodios gastrointestinales (diarrea, náuseas), disfunción tiroidea, estomatitis, mielosupresión y el síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar. Además, se han observado toxicidades hepáticas graves y ocasionalmente fatales con sunitinib, sorafenib, pazopanib y ponatinib. Los efectos adversos raros incluyen elevaciones de enzimas pancreáticas, hipoglucemia, mialgias/miositis y prolongación de intervalo QTc.

Varios metaanálisis han demostrado un pequeño aumento del riesgo de eventos adversos fatales (riesgo relativo [RR] 1,5 a 2,2) tanto con los fármacos antiangiogénicos ITK como con los AcMo frente al VEGF (bevacizumab o aflibercept) o al VEGFR-2 (ramucirumab)[7-9]. En uno de los análisis, bevacizumab se asoció con un mayor riesgo de eventos fatales cuando se usó en combinación con taxanos o platinos (RR 3,49), pero no en combinación con otros agentes citostáticos (RR 0,85)[7]. En dos metaanálisis[8,9], la hemorragia fue el evento adverso fatal más común con ambas clases de agentes antiangiogénicos. Otras causas de muerte relacionadas con el tratamiento fueron: perforación cardiaca y gastrointestinal, disfunción hepática, infección y eventos cerebrovasculares. En otro metaanálisis que examinó los eventos fatales con ITK antiangiogénicos[9], las muertes por insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar, insuficiencia hepática, perforación intestinal y neumonía/insuficiencia respiratoria fueron numéricamente superiores en los brazos de tratamiento con ITK. En este estudio, el aumento del RR de muerte con los ITK fue estadísticamente significativo para los pacientes con carcinoma de células renales (CACR), pero no para aquellos con cáncer de pulmón. Sin embargo, el aumento del riesgo observado en los pacientes tratados por CCR puede atribuirse en parte al aumento del tiempo de exposición al ITK antiangiogénico en los pacientes con CACR con respecto a aquellos con cáncer de pulmón.

En esta revisión nos centraremos solo en un efecto adverso cardiovascular de los agentes antiangiogénicos: ETE. No está definido de forma clara el mecanismo que subyace a una mayor predisposición de complicaciones tromboembólicas venosas (ETV) o arteriales (ETA), como resultado de la terapia anti-VEGF. La inhibición farmacológica de las funciones fisiológicas del VEGF, que incluyen el mantenimiento y protección del endotelio normal (*órgano dinámico con capacidad regulatoria* sobre funciones biológicas), la producción de mediadores vasoactivos o la expresión de componentes implicados en las rutas de coagulación y trombosis, puede derivar en una disfunción endotelial que lleve asociados efectos adversos vasculares como complicaciones ETA o ETV[1]. Se ha descrito también un aumento de la producción de eritropoyetina y de otros estímulos activadores, como citoquinas, que incrementan el estrés oxidativo, asociado a la inhibición de la función del VEGF. Todo ello favorece un entorno de hipercoagulabilidad, por la acción directa sobre la viscosidad sanguínea mediante el incremento del hematocrito, y puede además derivar en la activación de las células endoteliales y las plaquetas, permitiendo un entorno que favorezca la aparición de procesos tromboembólicos e inflamatorios, incrementando de esa forma el riesgo cardiovascular[1].

Por otra parte, existe una relación clara dual entre el cáncer y la trombosis[10]. Aproximadamente el 20% de los pacientes que presentan un episodio de ETV idiopático se diagnosticará de cáncer en los meses sucesivos. Entre los pacientes ya diagnosticados de cáncer, las complicaciones tromboembólicas son más frecuentes que en la población general y presentan una peor evolución, con un incremento significativo de la morbilidad y la mortalidad. El riesgo de evento tromboembólico es 4,1 veces superior en los pacientes oncológicos, llegando a multiplicarse por 7 durante el tratamiento con quimioterapia. Horsted *et al.*[11], a partir de los datos recopilados de 38 estudios individuales de cohortes, han estimado una incidencia anual de ETV entre el 0,5 y el 20%, dependiendo del tipo

de tumor y de los riesgos basales. Los tumores cerebrales y de páncreas se asociaron con el mayor riesgo de ETV. El carácter multifactorial de la ETE hace que diferentes factores de riesgo puedan interactuar en el mismo paciente, dependiendo de sus características individuales, el tipo y la extensión de su enfermedad y de las intervenciones terapéuticas que se realicen[12].

En este complejo contexto, la incidencia y el impacto clínico de las complicaciones tromboembólicas en el curso de los tratamientos antiangiogénicos no siguen claramente una relación causal y se definen a partir de los resultados de los diferentes estudios que justifican su utilidad en la clínica asistencial y de los metaanálisis publicados.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIANGIOGÉNICOS Y SU REPERCUSIÓN EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

En el tratamiento de los tumores sólidos disponemos en la actualidad de tres AcMo con actividad antiangiogénica que, según las diferentes indicaciones, pueden ser utilizados en monoterapia o en combinación con quimioterapia (**tabla I**).

Los estudios pivotales describieron la aparición de ETA y ETV, y de episodios hemorrágicos como toxicidades significativas asociadas a la terapia anti-VEGF. El uso de los mismos en una población cuya patología y tratamiento implica ya, de forma basal, un incremento del riesgo de desarrollo de estos eventos hace

Tabla I. Fármacos anti-factor de crecimiento del endotelio vascular solubles aprobados para el tratamiento de tumores sólidos (*Food and Drug Administration/European Medicines Agency*).

Fármaco	Nombre comercial	Formulación	Mecanismo de acción	Tumores con indicaciones aprobadas (FDA o EMA)
Bevacizumab	Avastin®	AcMo humano	Inhibe la isoforma VEGF-A del VEGF, y su interacción con el VEGFR-2	CCRm, CMm, CNMP, CA ovario, CACR, glioblastoma cerebral
Aflibercept	Zaltrap®	Proteína recombinante de fusión	Bloquea la actividad VEGF-A, VEGF-B y PlGF	CCRm
Ramucirumab	Cyramza®	AcMo humano	Antagonista del VEGFR 2 (receptor del VEGF-A)	ADC gástrico o de la UEG CNMP

AcMo: anticuerpo monoclonal; ADC: adenocarcinoma; CA: carcinoma; CACR: carcinoma de células renales; CCRm: cáncer colorrectal metastásico; CMm: cáncer de mama metastásico; CNMP: cáncer no microcítico de pulmón; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; PlGF: factor de crecimiento placentario; UEG: unión esofagogástrica; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

necesario un cuidadoso análisis, en cuanto a su incidencia y manejo, tanto profiláctico como terapéutico.

¿EL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIANGIOGÉNICOS INCREMENTA DE FORMA SIGNIFICATIVA EL RIESGO DE ETV O ETA?

Bevacizumab

Bevacizumab (BV), Avastin®, primer AcMo anti-VEGF con indicación en el tratamiento de tumores sólidos, forma parte del arsenal terapéutico asistencial en cáncer colorrectal metastásico (CCRm), cáncer de mama avanzado (CMm), carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), tumores de ovario (CO), carcinoma de células renales (CACR) y glioblastoma cerebral.

Los resultados de seguridad de los estudios pivotales plantearon la relación entre el tratamiento con BV y un incremento en la aparición de ETV y ETA. Esta relación se ha mantenido de forma consistente para los ETA[13]. Sin embargo, en cuanto a la aparición de ETV durante el tratamiento con BV, no se ha podido confirmar una asociación causal en la mayoría de los metaanálisis publicados e incluso se ha descrito en algún estudio una tendencia al descenso en el riesgo de ETV en los pacientes tratados con BV frente al placebo[14].

La incidencia de ETA atribuible al tratamiento con BV se sitúa de forma consistente en un 2-3%, en diferentes estudios, incrementándose de forma significativa al doble la incidencia de ETA observada en los pacientes tratados solo con quimioterapia.

El primer análisis de datos de incidencia de ETV y BV fueron los obtenidos de los *estudios AVF2107G*[15] y *AVF2192G*[16], analizados en conjunto y comunicados por Novotny *et al*. en *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2004. No se confirmó el incremento de incidencia en la tasa de ETV esperado entre los pacientes afectos de CCRm tratados con la combinación de quimioterapia y BV[17]. Sin embargo, en el ensayo fase III pivotal en CCRm, AVF2107G[15], se describió un aumento de ETA en el brazo de BV (3,3 *versus* el 1%). También el estudio fase II AVF2192G[16], en pacientes con CCRm no óptimos para quimioterapia con irinotecán, detectó un incremento en la tasa de ETA para los pacientes asignados a BV (10 *vs*. el 5%).

Hurwitz y Saini[18] realizaron en 2006 una revisión del perfil de seguridad de BV en CCRm, describiendo una incidencia baja de ETA, pero superior en las ramas con BV.

El primer metaanálisis publicado y realizado por Scappaticci *et al.*[13], a partir de datos de seguridad, recogidos de forma prospectiva en cinco estudios aleatorizados, no confirmó un incremento significativo de ETV con BV, pero sí de la incidencia de ETA. Se incluyeron datos de 1.745 pacientes afectos de CCRm, CMm y CNMP, todos ellos tratados en primera línea con quimioterapia combinada con BV, frente a quimioterapia sola. La tasa de ETV, grado 3-4, para los pacientes tratados con quimioterapia y BV fue del 9,97% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 8,08-11,86). Entre los pacientes del grupo control la tasa fue del 9,85% (IC 95% 7,76-11,93). La incidencia global de ETA, en los pacientes tratados con BV, fue del 3,8 frente al 1,7%, en el grupo control con un RR de 2 ($p = 0{,}031$) y un incremento de la tasa de ETA por 100 pacientes/año de 5,5 en el grupo de pacientes tratados con BV y quimioterapia frente a 3,1 en el grupo tratado solo con quimioterapia ($p = 0{,}076$). No se encontraron diferencias entre los distintos estudios analizados. La mayoría de ETA consistió en isquemia miocárdica y accidentes cerebrales. La mortalidad por

ETA fue inferior al 1% en ambos grupos de tratamiento. En el análisis multivariante, la edad igual o superior a 65 años, una historia de ETA previo y la exposición a BV constituyeron factores de riesgo para desarrollar ETA. Sin embargo, estas variables no contraindican el uso de BV y se insiste en que BV disminuye el riesgo de muerte en todos los subgrupos.

Nalluri *et al.*[19] realizaron un segundo metaanálisis en el que incluyeron 15 estudios aleatorizados con BV, asociado o no a quimioterapia o citoquinas. De forma combinada se analizaron datos de un total de 7.956 pacientes, afectos de CCRm en seis, de CNMP en cuatro, de CMm en dos, y de cáncer de páncreas (CP), mesotelioma (Mt) y CACR, respectivamente, en los tres restantes. Los esquemas utilizados en las distintas localizaciones y para las distintas histologías fueron diferentes. La incidencia de ETV fue extraída a partir del perfil de seguridad de cada estudio. Los eventos se recogieron según la escala de toxicidad del *National Cancer Institute* (NCI), en sus versiones 2 o 3, y en algunos estudios solo se reportaron los ETV de alto grado, en la mayoría de forma combinada para los grados de 3 a 5. La incidencia de ETV para todos los grados del NCI, entre los pacientes que recibieron BV, abarcó un rango que oscila del 3 al 19,1%. Al agrupar los seis estudios que presentan disponibilidad para este dato, la incidencia global fue del 11,9% (IC 95% 6,8-19,9). En cuanto a los ETV de alto grado la incidencia varió, entre 13 estudios analizados, del 2 al 17%. Con la metodología utilizada para el metaanálisis la incidencia global de ETV de alto grado fue del 6,3% (IC 95% 4,8-8,3).

Se determinó también el RR global, a partir de los 15 estudios aleatorizados seleccionados para confirmar la contribución específica de BV en el desarrollo de ETV, excluyendo la influencia de posibles factores de confusión (enfermedades subyacentes, movilidad, esquema de quimioterapia...). Para ello se combinaron los datos de ETV de cualquier grado con los de alto grado, si este era el único disponible. El metaanálisis mostró que el RR de ETV para el grupo tratado con BV frente al control fue de 1,33 (IC 95% 1,13-1,56; $p < 0{,}001$), por lo que los autores concluyen que el tratamiento con BV incrementaba en un 33% el riesgo de ETV respecto al grupo control. Esta significación se mantiene al analizar de forma separada los ETV de cualquier grado (RR 1,29; IC 95% 1,03-1,63; $p = 0{,}03$) y los ETV de alto grado (RR 1,38; IC 95% 1,12-1,7; $p = 0{,}002$).

Agrupando los datos de los estudios en los que se administraban dosis altas de BV, equivalente a 5 mg/kg/semana, y en los que la dosis administrada era la equivalente a 2,5 mg/kg/semana, dosis bajas, se demostró que el riesgo significativo de ETV era independiente de la dosis. Ambos niveles se asociaron significativamente con incremento en el riesgo de ETV, similar en los 11 estudios con dosis altas (RR 1,31; IC 95% 1,02-1,68; $p = 0{,}04$), y en los 7 en los que la dosis era baja (RR 1,31; IC 95% 1,08-1,60; $p = 0{,}007$). La incidencia y los RR para todos los grados de ETV y para los ETV de alto grado, en los pacientes tratados con BV, variaron en los diferentes tipos de tumores. La incidencia fue mayor, en ambos casos, en pacientes tratados por CCRm, seguido por pacientes con CNMP y con CMm. El RR fue superior, también en ambos análisis, para pacientes con CCRm.

En función de estos resultados, los autores recomiendan el uso de tratamiento profiláctico cuando estos pacientes sean tratados con BV. No obstante, existen varios puntos a tener en cuenta a la hora de interpretar los datos y las conclusiones del metaanálisis de Nalluri *et al.*:

- El análisis se basó en los datos de toxicidad publicados en los estudios incluidos en el metaanálisis, los cuales recogieron la incidencia de ETV por episodio registrado durante el tratamiento, sin relacionarlo con la duración del mismo. Teniendo en cuenta que los pacientes son tratados, en su mayoría, hasta la progresión, y que los efectos secundarios de los tratamientos se registran no más allá de 30 días tras la última administración del fármaco, se ha señalado como factor de confusión en este metaanálisis la mayor exposición al tratamiento (tanto a la quimioterapia como a BV) en los pacientes tratados en las ramas experimentales. Ello sería derivado de los datos de eficacia, en cuanto a mayores intervalos libres de progresión (ILP) en los pacientes tratados con BV[20-22].
- Un mayor tiempo de exposición a la quimioterapia, no solo a BV, podría ser el responsable de los incrementos referenciados en la ETV.
- En su réplica el doctor Chu[23] analizó los datos del metaanálisis, con corrección al tiempo de exposición, usando los datos de ILP de los estudios. Analizado de esta forma el RR de ETV obtenido en el metaanálisis es de 1,10 (IC 95% 0,89-1,36), por lo que se perdería la significación estadística en la asociación entre el tratamiento con BV y el desarrollo de ETV. Esto implicaría asumir que el tiempo de exposición es equivalente al ILP y que los episodios de ETV ocurren de forma homogénea en el tiempo; sin embargo, en una publicación posterior, Khorana *et al.*[24] describen que el riesgo de ETV no es homogéneo a lo largo del tiempo, siendo la incidencia superior en los tres primeros meses tras el diagnóstico del cáncer, reduciéndose posteriormente de forma significativa más allá de este periodo de tiempo.

El metaanálisis realizado por Ranpura *et al.*[7], con 16 estudios aleatorizados en diferentes tumores, muestra una incidencia similar de embolia pulmonar (EP) fatal en los pacientes tratados con BV (0,7%) frente a los controles (0,6%) (RR 1,10; $p = 0{,}88$).

Ranpura *et al.*[25] realizaron otro metaanálisis, con más de 12.000 pacientes, de 20 ensayos prospectivos aleatorizados, en distintos tipos tumorales, para analizar de forma específica los eventos cardiacos y los ETA. Encontraron que BV produce un incremento significativo de ETA con un RR de 1,44 ($p = 0{,}013$). Este incremento fue mayor en CCRm (RR 1,89) y en CACR (RR 3,72). En cinco estudios se realizó un análisis diferencial entre episodios de accidente isquémico cardiaco frente a los accidentes cerebrovasculares. Hubo un aumento significativo del riesgo de isquemia cardiaca de alto grado (RR 2,14, $p = 0{,}021$) y un incremento, no significativo, en el riesgo de isquemia cerebral (RR 1,37, $p = 0{,}39$), en posible relación con una mayor incidencia de arterioesclerosis y mayor dependencia de VEGF para mantener la integridad vascular de las arterias coronarias frente a las arterias cerebrales. No varió el riesgo de ETA en relación con la dosis de BV empleada, RR de 1,52 para dosis de BV de 2,5 mg/kg/semanal y de 1,5 para dosis de 5 mg/kg/semanal.

El metaanálisis de *Schutz et al.*[26] arroja resultados en el mismo sentido. Con más de 13.000 pacientes pertenecientes a 20 estudios aleatorizados, el RR global de ETA en el brazo de BV frente a la rama control fue de 1,46 (IC 95% 1,11-1,93; $p = 0{,}007$) y se observó un riesgo mayor en pacientes con CACR (RR 3,95; $p = 0{,}035$) y con CCRm (RR 1,88; $p = 0{,}001$). Tampoco se encontraron diferencias en relación con la dosis de BV utilizada.

Al evaluar la influencia del esquema de quimioterapia administrado con BV, encontraron que los esquemas basados en gemcitabina tenían un riesgo inferior para la aparición de ETA comparado con esquemas que no la contenían (RR 0,88; $p = 0{,}01$).

Tsai *et al.*[27] dirigieron un estudio observacional para determinar la incidencia de ETA, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva o parada cardiaca en los tres años siguientes al inicio de BV, en pacientes mayores de 65 años, sin historia previa de ETA. Con una media de edad de 73 años, el tratamiento con BV se asoció a un riesgo elevado de ETA, con RR 1,82, ($p < 0{,}001$). No se encontró ninguna asociación con el resto de los eventos analizados. El riesgo de ETA mostró resultados similares a los estudios aleatorizados y observacionales previos, los cuales incluyen poblaciones más jóvenes en su mayoría, por lo que los autores consideran que el tratamiento con BV es seguro respecto a la toxicidad ETA, independientemente de la edad, en pacientes sin antecedentes previos.

En 2011 Hurwitz *et al.*[28] describen la incidencia, no ajustada y ajustada a la exposición a BV, de ETV en la población global analizada y según el tipo de tumor, en función de datos individuales de 6.055 pacientes, procedentes de 10 estudios aleatorizados. En este metaanálisis se incluyeron estudios realizados en pacientes con CCRm, CMm, CNMP, CACR y CP. Se exploraron además los factores de riesgo basales relacionados con el desarrollo de ETV y su implicación o no en el posible incremento de ETV al añadir BV al esquema terapéutico. En función de la diferente duración del tratamiento en los distintos trabajos se calculó la incidencia ajustada a la exposición, expresada como tasa de eventos por cada 100 pacientes en un año. Los pacientes asignados a recibir BV tuvieron una exposición al tratamiento un 63% superior que aquellos pertenecientes al grupo control.

La incidencia no ajustada a la exposición para ETV de cualquier grado fue del 10,9% para el grupo con BV y del 9,8% para el grupo control, con RR 1,14 (IC 95% 0,96-1,35; $p = 0{,}13$). Para ETV de alto grado, NCI 3-5, fue del 6,4 frente al 6,3%, para el grupo tratado con BV y el control, respectivamente, con un RR de 1,05 (IC 95% 0,85-1,30; $p = 0{,}63$). También se encontraron diferencias según el tipo de tumor; la mayor incidencia de ETV se dio en pacientes con CP tratados en el grupo control o con BV, 18,1 y 14,5%, respectivamente, y la menor en pacientes afectos de CACR, 2,7 con BV y 1% en el grupo control.

Tras ajustar los datos a la exposición al tratamiento con BV, la tasa por cada 100 pacientes en un año de ETV fue del 18,5% en los pacientes tratados con BV y del 20,3% en el grupo control, con RR de 0,91 (IC 95% 0,77-1,06; $p = 0{,}23$). Al ajustar a la exposición la tasa de ETV, esta no varió dependiendo del tipo de tumor, excepto para el CP, en que fue menor para los pacientes tratados con BV. El riesgo de ETV no se vio afectado por la dosis empleada de BV y tampoco se encontraron diferencias en la severidad, el tipo o el tiempo hasta la aparición del evento entre los pacientes tratados con BV y el grupo control.

En el análisis multivariante se identificaron como factores de riesgo de desarrollo de ETV la edad mayor de 65 años, el estado general 1-2, según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncologic Group*), la existencia de antecedente previo de TVP, el tratamiento anticoagulante (TA) activo (protector) y la cirugía reciente. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de BV y el control en el efecto de cualquiera de los factores anteriores.

La conclusión de Hurwitz *et al.*[28] es que añadir BV a la quimioterapia no incrementa de forma significativa el riesgo de ETV, respecto al tratamiento con quimioterapia sola, similar a las conclusiones derivadas de los metaanálisis anteriores cuando la incidencia se ajusta al tiempo de administración del tratamiento (**tabla II**).

Patel *et al.*[14] han publicado los datos del análisis del riesgo de evento tromboembólico en 1.008 pacientes afectos de cáncer de próstata metastásico (CPr), refractario a hormonas y tratados tras aleatorización, con docetaxel/prednisona con o sin BV (CALGB [*Cancer and Leukemia Group B*] 90401). Sus resultados confirman que el riesgo de ETA se ve significativamente incrementado al añadir BV a docetaxel/prednisona (3,8 frente al 1,4%; RR 2,79). La tasa de ETV no fue significativamente diferente, aunque sí inferior (4,4 frente al 7,1%; RR 0,6), sugiriendo un potencial papel protector de BV en el desarrollo de ETV, posiblemente explicado por el mejor control de la enfermedad obtenido en estos pacientes.

Faruque *et al.*[29] realizaron una extensa revisión sistemática de la toxicidad asociada a la terapia antiangiogénica, incluyendo estudios realizados con AcMo e ITK. Los autores tampoco encuentran un aumento significativo de los ETV en global (RR = 1,14; IC 95% 0,87-1,5) ni

Tabla II. Bevacizumab y riesgo de enfermedad tromboembólica (metaanálisis de estudios controlados aleatorizados).

Metaanálisis	Año	Pacientes/ n.º estudios	Tipos de tumor	Riesgo de ETV
Scappaticci *et al.*[13] (*JNCI*)	2007	1.745/5	CMm, CCRm, CNMP	RR 0,89 (IC 95%: 0,66-1,20; *p* = 0,44)
Nalluri *et al.*[19] (*JAMA*)	2008	7.956/15	CMm, CCRm, CNMP, CACR, CP, Mt	RR 1,33 (IC 95% 1,13-1,56; *p* = 0,001) RR* 1,10 (IC 95% 0,89-1,36; *p* > 0,05)
Hurwitz *et al.*[28] (*JCO*)	2011	6.055/10	CMm, CCRm, CNMP, CACR, CP	RR 0,91 (IC 95% 0,77-1,06; *p* = 0,23)
Faruque *et al.*[29] (*PLoS One*)	2014	5.798/8	CMm, CCRm, CNMP, CAR, CP, Mt	RR 1,14 (IC 95% 0,87-1,59)
Zhang *et al.*[30] (*OncoT and Therapy*)	2016	13.436/23	CNMP	RR 0,94 (IC 95% 0,67-1,31; *p* = 0,71)
Alahmari *et al.*[31] (*Am Health Drug Benefits*)	2016	13.185/22	CCRm	RR 1,244 (IC 95% 1,091-4,15; *p* = 0,001)

CACR: carcinoma de células renales; CCRm: cáncer colorrectal metastásico; CMm: cáncer de mama metastásico; CNMP: cáncer no microcítico de pulmón; CP: cáncer de páncreas; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; Mt: mesotelioma; RR: razón de riesgo.

*Ajuste por tiempo de exposición al fármaco.

para las EP (RR = 1,18; IC 95% 0,51-2,73) frente al grupo control. Sí se confirma un incremento de ETA con RR de 1,80 (IC 95% 1,24-2,59).

Zhang *et al.*[30] analizaron la incidencia y el riesgo de los eventos tromboembólicos en 13.436 pacientes con CNMP incluidos en 23 ensayos aleatorizados, en los que se comparaba tratamiento quimioterápico con o sin terapia anti-VEGF incluyendo AcMo e ITK. No se observó incremento significativo del riesgo de desarrollo de ETV de cualquier grado (RR = 0,94; IC 95% 0,67-1,31; p = 0,71) ni de ETV de alto grado (RR = 0,95; IC 95% 0,73-1,22; p = 0,67) en los pacientes con CNMP avanzado que recibieron terapia anti-VEGF. Comparado con los controles sí se confirmó un incremento significativo en el riesgo de ETA de alto grado (RR = 1,44; IC 95% 1,00-2,07; p = 0,048), pero no cuando se consideran los ETA de cualquier grado (RR = 0,94; IC 95% 0,56-1,59; p = 0,82).

Un metaanálisis publicado recientemente por Alahmari *et al.*[31], con datos de 13.185 pacientes con CCRm incluidos en 22 ensayos clínicos aleatorizados, contradice los resultados anteriores y comunica un incremento significativo en el riesgo de ETV para los pacientes que reciben BV frente a los tratados solo con quimioterapia con un RR de 1,244 (IC 95% 1,091-1,415; p = 0,001). Sin embargo, en este estudio se analizan los datos de incidencia durante el tratamiento, no se ajusta en unidades de tiempo a la duración del mismo y tampoco se especifica si los ETV reportados son de alto o bajo grado. Todo esto puede debilitar las conclusiones de los datos obtenidos. De forma consistente el riesgo para la aparición de ETA fue superior de forma significativa en los pacientes tratados con BV (RR = 1,627; IC 95% 1,162-2,279; p = 0,005), al igual que en los metaanálisis previos (**tabla III**).

Aflibercept

Aflibercept (AF), Zaltrap®, es una proteína de fusión recombinante, que bloquea la actividad VEGF-A, VEGF-B, y del PlGF. Está indicado, con FOLFIRI, en la segunda línea de CCRm, tras progresión a oxaliplatino.

El estudio pivotal VELOUR[32] mostró un incremento no significativo en la incidencia de ETV (7,9 *vs.* 6,3%) y de EP (4,6 frente al 3,5%) en los pacientes tratados con la combinación de FOLFIRI/AF, respecto a los tratados con FOLFIRI/placebo. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de ETA grado 3-4 (1,8 *vs.* 0,5%).

Los estudios ASQoP (estudio internacional) y AFEQT (estudio francés) son estudios fase IIIb-IV multicéntricos, abiertos de un solo brazo, que evalúan la seguridad y la calidad de vida de la combinación FOLFIRI con AF, en el contexto asistencial. En el cuarto análisis interino de este estudio[33], la incidencia global de ETV fue del 6,5%, siendo en un 4,4% de grado 3-4. En cuanto a la incidencia de ETA, se comunica un 2% de forma global y de grado 3-4 en un 0,6%.

En la revisión realizada por Ruff *et al.*[34], acerca de la secuencia temporal en la aparición de la toxicidad y el beneficio en supervivencia global durante el tratamiento con AF en el estudio VELOUR, se evidenció que la mayoría de los efectos secundarios, de alto grado, se presentaba en los primeros cuatro ciclos de tratamiento y era en su mayoría reversible. Además, presentaban escasa tendencia a ser repetitivos en varios ciclos, comunicándose en su mayoría como evento único o en una pequeña proporción del total de los ciclos recibidos. Se comunicaron ETV en un 1,8% de los ciclos de FOLFIRI y en un 2,8% de los administrados en combinación con AF y ETA en un

Tabla III. Bevacizumab y riesgo de evento tromboembólico arterial (metaanálisis de estudios controlados aleatorizados).

Metaanálisis	Año	Pacientes /n.º estudios	Tipos de tumor	Riesgo de ETA
Scappaticci *et al.*[13] (*JNCI*)	2007	1.745/5	CMm, CCRm, CNMP	RR 2,0 (IC 95% 1,05-3,75; *p* = 0,031)
Ranpura *et al.*[25] (*Acta Oncol*)	2010	12.617/20	Tumores sólidos avanzados	RR 1,44 (IC 95% 1,08-1,91; *p* = 0,013)
Schutz *et al.*[26] (*Ann Oncol*)	2011	13.026/20	CMm, CCRm, CNMP, CACR, CP, MT	RR 1,46 (IC 95% 1,11-1,93; *p* = 0,007)
Faruque *et al.*[29] (*PLoS One*)	2014	5.798/8	CMm, CCRm, CNMP, CACR, CP, MT	RR 1,80 (IC 95% 1,24-2,59)
Zhang *et al.*[30] (*OncoT and Therapy*)	2016	13.436/23	CNMP	RR 1,44 (IC 95% 1-2,07; *p* = 0,048*)
Alahmari *et al.*[31] (*Am Health Drug Benefits*)	2016	13.185/22	CCRm	RR 1,627 (IC 95% 1.162-2.279; *p* = 0,005)

CACR: carcinoma de células renales; CCRm: cáncer colorrectal metastásico; CMm: cáncer de mama metastásico; CNMP: cáncer no microcítico de pulmón; CP: cáncer de páncreas; ETA: enfermedad tromboembólica arterial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MT: mesotelioma; RR: razón de riesgo.

* Evento tromboembólico arterial de alto grado.

0,4% de todos los ciclos en la rama control y en menos del 0,2% en la rama con AF. El patrón de aparición de toxicidad, descrito en este trabajo, es concordante con el análisis posterior realizado en el entorno asistencial, dentro del programa de uso expandido en España[35].

En el análisis[36] combinado de tres estudios aleatorizados fase III, en CCRm, CP y CNMP, se recopilaron los datos de seguridad de 1.333 pacientes tratados con AF con una intensidad de dosis similar (equivalente a 2 mg/kg/semana), permitiendo observar la presencia de efectos adversos poco frecuentes, pero con impacto clínico relevante. La incidencia de ETV fue del 6,1% para los pacientes tratados con AF y del 6,4% en los que recibieron placebo (RR 0,95; IC 95% 0,71-1,28), por lo que la adición de AF a quimioterapia no parece incrementar el riesgo de ETV. Lo que sí se detectó fue un incremento no significativo del riesgo de ETA, con RR 1,96 (IC 95% 0,85-3,34).

En abril de 2014, Wei-Xiang Qi *et al.*[37] publicaron un metaanálisis de diez estudios prospectivos, fase II y III, para determinar la incidencia global de los efectos secundarios asociados a muerte durante el tratamiento con AF, y la existencia o no de relación causal con los mismos. Un total de 950 pacientes, con CCRm, CP, CPr, sarcoma, CO, cáncer de endometrio, tumores de tiroides y CNMP, tratados con AF, con diferentes dosis y asociados a esquemas de quimioterapia variados, se incluyeron en el análisis.

La incidencia global de efectos tóxicos con resultado de muerte, asociados con AF, fue del 5,1%. Pacientes con diferentes tumores

tenían diferentes incidencias, probablemente debido a la biología tumoral basal y a los esquemas de tratamiento asociados. En los cuatro estudios aleatorizados incluidos, los eventos de EP con resultado fatal fueron tres en los pacientes tratados con AF y solo uno en los que recibieron quimioterapia como pauta estándar. Los eventos de ETA con resultado fatal fueron la mitad en los pacientes tratados con AF que en los de las ramas control, dos frente a cuatro. El escaso número de eventos y la heterogeneidad de la población analizada no permiten extraer conclusiones respecto a la asociación causal de AF en los mismos.

En el análisis de los datos de toxicidad de la combinación de AF con FOLFIRI dentro del programa de uso expandido en España en pacientes con CCRm[35], la incidencia de ETV de cualquier grado fue del 3,4%. No se registraron episodios de ETA.

Ramucirumab

Ramucirumab (RM), Cyramza®, es un AcMo humano, inmunoglobulina G1, que se une al dominio extracelular del VEGFR-2, y bloquea su activación al impedir la interacción con su ligando, el VEGF[2].

Se han reportado incidencias variables de ETV en pacientes tratados con RM. Los datos existentes son limitados y la asociación causal con el fármaco no está definida[38-41]:

- La incidencia de ETV de cualquier grado según la escala de toxicidad del NCI, o de grado superior a 3, no solo no se ve incrementada en los brazos de tratamiento con RM en cuatro estudios fase III aleatorizados, en diferentes tumores, sino que en dos de ellos se detecta, de forma significativa, una menor incidencia de ETV cuando los pacientes son tratados con RM frente a placebo[38], o cuando son tratados con RM/docetaxel frente a placebo/docetaxel[40].

También son dispares los datos de incidencia de ETA:

- El estudio REGARD[38] evalúa de forma aleatorizada y doble ciego la eficacia y seguridad de RM en monoterapia, frente a placebo, en segunda línea en pacientes afectos de adenocarcinoma gástrico (ADCG) o adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (AUEG). Un 2% de los pacientes tratados con RM presentó ETA, en un 1% de grado superior a 3, mientras que no hubo ETA en los pacientes asignados con placebo ($p = 0,55$).
- En una población similar, Wilke *et al.*[41] aleatorizaron a 656 pacientes a recibir paclitaxel en pauta semanal con o sin RM, no encontrando diferencia alguna en la incidencia de ETA, de grado igual o superior a 3, en las dos ramas del estudio.
- También se comunicó una incidencia similar de ETA en los pacientes afectos de CNMP y tratados en segunda línea con RM/docetaxel o con placebo/docetaxel, siendo de un 2% en ambos brazos[39].
- Mackey *et al.*[40] evaluaron el beneficio de añadir RM al tratamiento de primera línea con docetaxel en pacientes con CMm. La incidencia global de ETA fue similar, 1,1% para RM/docetaxel y 1,3% para placebo/docetaxel, mientras que la incidencia de ETA de grado 3 o superior fue discretamente superior para la rama que contenía RM, un 0,7 frente al 0,3%.

En la mayor parte de estos estudios no se permitía la inclusión si existía un antecedente previo de ETA en un periodo inferior a seis meses o de ETV en los tres meses anteriores (**tabla IV**).

Tabla IV. Ramucirumab e incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales (estudios controlados aleatorizados).

Estudio	Esquemas (n)	ETV (cualquier grado)	ETV grado ≥ 3	ETA (cualquier grado)	ETA grado ≥ 3
REGARD (2.ª línea ADCG/AUEG) Fuchs *et al.*[38]	RM (236)	4%	1%	2%	1%
	Placebo (115)	7%	4%	0%	0%
RAINBOW (2.ª línea ADCG/AUEG) Wilke *et al.*[41]	RM + paclitaxel (327)	4%	2,4%	1,5 %	0,9%
	Placebo + paclitaxel (329)	5,5%	3,3%	1,8%	0,9%
REVEL (2.ª línea CNMP) Garon *et al.*[39]	RM + docetaxel (627)	3%	2%	2%	1%
	Placebo + docetaxel (618)	6%	3%	2%	1%
ROSE/TRIO-12 (1.ª línea CMm) Mackey *et al.*[40]	RM + docetaxel (752)	2,4%	1,3%*	1,1%	0,7%
	Placebo + docetaxel (382)	4,2%	3,1%*	1,3%	0,3%

ADCG: adenocarcinoma gástrico; AUEG: adenocarcinoma de la unión esofagogástrica; CMm: cáncer de mama metastásico; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón; ETA: enfermedad tromboembólica arterial; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; RM: ramucirumab.

*$p < 0,05$.

Abdel-Rahman y ElHalawani[42] han publicado un metaanálisis de 11 estudios aleatorizados, que incluye datos de 5.694 pacientes con CCRm, CMm, CNMP, AUEG, CPr y carcinoma hepatocelular (HCC), centrado en revisar el riesgo de toxicidad cardiovascular cuando son tratados con RM. En 8 de los 11 estudios se recoge la incidencia de ETV, que oscila del 1 al 13%. Ni el RR de aparición de ETV (RR 0,83; IC 95% 0,52-1,35; $p = 0,46$) ni el de ETA (RR 0,97; IC 95% 0,62-1,52; $p = 0,91$) se vieron aumentados al añadir RM al esquema de quimioterapia.

¿EL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIANGIOGÉNICOS PUEDE INICIARSE O MANTENERSE EN PACIENTES CON NECESIDAD DE ANTICOAGULACIÓN O ANTIAGREGACIÓN?

Bevacizumab

La seguridad del tratamiento con BV, en pacientes con TA a dosis plenas, tras un episodio previo de ETV, ha sido un tema de controversia, ante el incremento en el riesgo de sangrados asociado a BV[43]. Además, una población no desdeñable de

pacientes oncológicos, susceptible de ser tratados con BV, tendrá patologías basales por las que siguen, de forma crónica, TA o antiagregante y no está representada en los ensayos clínicos, ya que normalmente se excluye de estos.

A partir de los datos de tres ensayos clínicos y de forma retrospectiva Leighl *et al.*[44] revisaron el riesgo de sangrado y la seguridad del uso concomitante de BV en pacientes que requerían TA a dosis plenas. Tras presentar un ETV, el paciente y el investigador decidían seguir o no con el tratamiento previo asignado, una vez que la dosis del TA estaba estable, con un mínimo de dos semanas de administración y siempre que no hubiese evidencia de hemorragia previa durante el tratamiento y que el tumor no invadiese o amenazase con invadir grandes vasos en las pruebas de imagen. Entre los tres estudios 194 pacientes recibieron TA y continuaron con el esquema asignado previamente, un 63% en las ramas que contenían BV frente a un 58% de los asignados a los brazos con placebo. El riesgo global estimado de sangrado severo fue del 4,1% para los pacientes tratados en los esquemas con BV frente al 4,2% en los pacientes asignados a las ramas de placebo. Ajustado al tiempo de exposición al tratamiento, la tasa global de sangrado severo fue de 9 por cada 100 pacientes/año para BV y de 10,5 por 100 pacientes/año para placebo. Con esta experiencia limitada, los autores sugieren que el tratamiento con BV en pacientes con dosis estables de TA no incrementa el riesgo de sangrado, por lo que podría iniciarse o continuarse según las condiciones previamente descritas.

El uso de medicación anticoagulante profiláctica, en pacientes afectos de cáncer, tratados con AcMo antiangiogénicos, no está indicado[12,45,46]. En el metaanálisis de Hurwitz *et al.*[28] se evaluaron también las tasas de sangrado que experimentaron los 633 pacientes que iniciaron TA a dosis terapéuticas, tras presentar ETV. De ellos, 377 continuaron tratamiento en la rama con BV y 256 lo hicieron en la rama control. La tasa de sangrado global en estos pacientes fue del 1,9% con BV y del 1,2% en la rama control, siendo similares las incidencias de sangrados grado 3-4, que fueron del 0,2% en ambos grupos. No se produjeron eventos grado 5.

Scappaticci *et al.*[13] evaluaron el papel de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) (el 11% de los pacientes del grupo control y el 14% de la rama de BV lo tomaban) como profilaxis de ETA, no pudiendo llegar a ninguna conclusión por el pequeño número de eventos detectados. Sí se apreció un leve incremento del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con AAS, que no fue estadísticamente significativo. Los pacientes que recibían tratamiento con AAS tenían más factores de riesgo cardiovascular basales, un 27,3% de ellos tenía historia previa de ETA comparado con el 5,6% de aquellos que no recibían este tratamiento.

A raíz de estos resultados, algunos autores recomiendan valorar el uso profiláctico, con dosis bajas de AAS, en pacientes con factores de riesgo (principalmente mayores de 65 años, historia previa de ETA, o CCRm/CACR) que vayan a recibir BV, aunque no se considera una práctica extendida.

Aflibercept

El estudio pivotal VELOUR[32] mostró un incremento de los episodios hemorrágicos grado 3-4 (2,9 *vs.* 1,7%) en la rama experimental con AF frente a la estándar. No constan publicadas pautas de recomendación para el uso de aflibercept en esta población específica.

Ramucirumab

La seguridad del TA concomitante con RM está poco definida. Solo en el estudio ROSE se incluyeron pacientes tras estabilización del mismo, siempre que no existiesen datos previos de sangrado ni condiciones patológicas que pudiesen incrementar el riesgo de que se produjese[40].

¿CUÁL ES EL MANEJO ÓPTIMO DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN UN EVENTO TROMBOEMBÓLICO VENOSO O ARTERIAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIANGIOGÉNICOS?

Manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes que reciben bevacizumab

Saif y Mehra[47] analizaron la incidencia y el manejo de la toxicidad en pacientes con CCRm tratado con BV. Los autores recomiendan discontinuar tratamiento con BV, si se produce un ETV grado 3, e iniciar TA. Tras la estabilización de la terapia con TA, en caso de no existir antecedente de sangrado asociado a BV y de que el tumor no invada vasos importantes, el tratamiento con BV podría ser reanudado. Si el ETV producido es grado 4, la terapia con BV debe suspenderse de forma definitiva.

Shord *et al*.[48] publicaron en 2009 una revisión exhaustiva sobre la toxicidad potencial de BV y el manejo de la misma. En este artículo también se comenta el manejo de la administración de BV en pacientes con antecedentes o con desarrollo de ETV durante el tratamiento, coincidiendo en su manejo con la publicación previa de Saif[2], pero recomendando un intervalo mínimo de seguridad, previo al inicio o a la reintroducción de BV, de dos semanas desde el inicio del TA.

Los pacientes que presenten un ETA durante el tratamiento activo con BV deben suspenderlo permanentemente, e iniciar el tratamiento médico indicado para cada tipo de evento[47,48].

Manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes que reciben aflibercept

Según la publicación de Saif *et al.*[49], en la que se establecen unas pautas de manejo para la toxicidad más frecuente durante el tratamiento con AF de pacientes con CCRm, las recomendaciones respecto a los ETV siguen pautas similares a las establecidas previamente por los autores para otros fármacos anti-VEGF[47].

Al no existir bibliografía suficiente que sustente el establecimiento de recomendaciones claras de manejo de los eventos tromboembólicos y del uso de AF, algunas de las guías específicas de tratamiento de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer soportan que la actuación en este sentido debe seguir las pautas establecidas en la ficha técnica del fármaco[50]. Según éstas, AF ha de ser interrumpido en caso de ETV grado 4 o de ETA. Ante un ETV grado 3, el tratamiento debe suspenderse e iniciar la pauta de anticoagulación que clínicamente esté indicada. Una vez estabilizado el TA, en ausencia de complicaciones hemorrágicas, el esquema de quimioterapia y AF podría reintroducirse. La recurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes correctamente anticoagulados debe conducir a la suspensión permanente del tratamiento con AF.

Manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes que reciben ramucirumab

No existen datos en la literatura que soporten el manejo de los ETA o ETV durante el tratamiento con ramucirumab (RM). Según la ficha

técnica RM debe ser suspendido en caso de producirse un ETA. En caso de que se presente un ETV, RM se suspenderá permanentemente si el episodio supone una amenaza vital (grado 4 o TP) o si un ETV de extremidades inferiores ocurre o empeora mientras el paciente sigue TA estable y RM.

INHIBIDORES ORALES DE LA TIROSINA QUINASA DE RECEPTORES CON ACTIVIDAD ANTIANGIOGÉNICA Y SU EFECTO EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

En los últimos años se han desarrollado múltiples ITK oralmente activos que bloquean la angiogénesis inhibiendo las acciones de VEGF y otros factores de crecimiento (por ejemplo, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR]), incluyendo sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, lenvatinib y regorafenib. Estos fármacos han recibido la aprobación para el tratamiento de una variedad de tumores, incluyendo el CACR, HCC, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de tiroides, tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET), sarcomas de tejidos blandos (STS), leucemia mieloide crónica refractaria y CCRm refractario tanto en EE. UU. como en Europa.

El impacto real de estos fármacos antiangiogénicos orales en el desarrollo de la ETE no está bien definido, y probablemente requiera de estudios prospectivos en poblaciones amplias (*real world evidence*). El hecho de que los estudios aleatorizados con estos agentes antiangiogénicos orales excluyeran a los pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos hace que, al trasladar su uso a la población asistencial general, deba tenerse más en cuenta la presencia de factores de riesgo de desarrollo de procesos tromboembólicos. Asimismo, no se dispone de datos de seguridad sobre el TA o antiagregante concomitante con estos agentes[51,52].

En la **tabla V** se exponen los diferentes ITK con acción antiangiogénica aprobados hasta la fecha, su mecanismo de acción, sus indicaciones y el riesgo de ETV y ETA.

Tabla V. Incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales según el inhibidor oral de tirosina quinasa con acción antiangiogénica.

Fármaco	Inhibición TK	Indicaciones	ETV (%)	ETA (%)	Ref.
Sunitinib	VEGFR-1, -2 y -3; PDGFRα y β; cKIT; FLT3 y RET	• GIST no resecables o metastásicos tras fracaso o intolerancia a imatinib • CCR avanzado o metastásico en primera línea • PNET bien diferenciados, no resecables o metastásicos en progresión	3%	1,3%	53, 79
Sorafenib	CRAF, BRAF y $BRAF^{V600E}$; VEGFR-2 y -3, PDGFR-β, cKIT, FLT3 y RET	• HCC avanzado • CCR avanzado o metastásico tras fracaso a terapia previa con INF-α o IL-2 • CDT (papilar/folicular/de células de Hürthle) localmente avanzado o metastásico, en progresión y resistente al yodo radiactivo	NR	2,7-4,9	54-56
Pazopanib	VEGFR-1, -2 y -3; PDGFR-α y β; y cKIT	• CCR avanzado o metastásico en primera línea • Determinados subtipos de STB que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia	2-5%	1-3%	57-59
Axitinib	VEGFR-1, -2 y -3	• CCR avanzado o metastásico tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas	2,8-3,9%	2,8-4,7%	60, 61
Vandetanib	VEGFR-2 y -3, EGFR y RET	• CMT no resecable o metastásico	NR	< 1%	62, 63
Cabozantinib	MET, VEGFR, AXL, cKIT y FLT3	• CMT no resecable o metastásico • CCR avanzado o metastásico previamente tratado con antiangiogénicos	5,6%	2,3%	64-67
Lenvatinib	VEGFR-1, -2 y -3; FGFR1, 2, 3 y 4; PDGFRα, cKIT y RET	• CDT (papilar/folicular/de células de Hürthle) localmente avanzado o metastásico, en progresión y resistente al yodo radiactivo • CCR avanzado o metastásico previamente tratado con antiangiogénicos, en combinación con everolimus	5,4% (grado 3-4: 3,8%)	5,4% (grado 3-4: 2,7%)	68-70
Regorafenib	VEGFR1, -2, -3; TIE2, cKIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR, $BRAF^{V600E}$, PDGFR, FGFR, cKIT	• CCRm previamente tratado con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR • GIST irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo	NR	1-2%	71-74

Tabla V. *Continuación.*

Fármaco	Inhibición TK	Indicaciones	ETV (%)	ETA (%)	Ref.
Everolimus	Inhibidor mTOR clase 1; reduce niveles VEGF	• CMm, Rh positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, tras progresión inhibidor de la aromatasa no esteroideo • PNET no resecables o metastásicos en progresión • Tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos • CCRM previamente tratado con antiangiogénicos	< 1%	< 1%	75, 76

AXL: receptor específico de detención del crecimiento GAS6; cKIT: receptor del factor de células madre; CCRM: carcinoma de células renales avanzado/metastásico; CCRm: cáncer colorrectal avanzado; CDT: carcinoma diferenciado de tiroides; CMm: cáncer de mama metastásico; CMT: carcinoma medular de tiroides; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ETA: evento tromboembólico arterial; ETV: evento tromboembólico venoso; FGFR: receptores del factor de crecimiento fibroblástico; FLT3: tirosina quinasa FMS tipo 3; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; HCC: carcinoma hepatocelular; HER2/neu: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano/neu; INF: interferón; IL: interleucina; MET: proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos o HGF; mTOR: diana de la rapamicina en los mamíferos; NR: no reportados; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; PNET: tumores neuroendocrinos pancreáticos; Ref.: referencias bibliográficas; RET: receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial; STB: sarcomas de tejidos blandos; TK: tirosina quinasa; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

SUNITINIB

Mecanismo de acción

Sunitinib es un ITK multidiana capaz de inhibir la proliferación de las células tumorales y de la neoangiogénesis mediante la inhibición de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3); de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα y PDGFRβ); del receptor del factor de células madre (cKIT); de la tirosina quinasa FMS tipo 3 (FLT3); del receptor del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET).

Indicaciones aprobadas

- GIST no resecables o metastásicos en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.
- Carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.
- PNET bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos observada en los ensayos de registro

En aproximadamente el 3% de los pacientes con tumores renales y GIST que recibió sunitinib dentro de los ensayos de registro se notificaron ETV relacionados con el tratamiento[53]. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal. Sin embargo, en el ensayo de registro para PNET no se observó un aumento significativo de trombosis venosas en la rama de sunitinib (1,2%) frente a placebo (6,1%)[53].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de ETA, en ocasiones mortales, asociados al tratamiento con sunitinib en un 3% de los pacientes. Los más frecuentes fueron el accidente cerebrovascular (1%), el accidente isquémico transitorio (1%) y el infarto cerebral (1%). Los factores de riesgo asociados a los casos de ETA fueron la edad mayor de 65 años, la hipertensión, la diabetes y la ETE previa[53].

SORAFENIB

Mecanismo de acción

Sorafenib inhibe en mayor o menor grado múltiples quinasas intracelulares (CRAF, BRAF y BRAF mutado V600E) y de membrana celular (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, cKIT, FLT3 y RET)[54]. Las RAF quinasas son quinasas serina/treonina.

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*, inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos y produce una reducción de la angiogénesis tumoral[54].

Indicaciones aprobadas

- HCC avanzado.
- CCRM en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.
- Carcinoma (CA) diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo (RAI).

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos de registro no se reportaron episodios de tromboembolismo venoso[54].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

Varios estudios han observado una mayor incidencia de isquemia cardiaca e infarto durante el tratamiento con sorafenib. En el ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con CACRm de Escudier *et al.*[55], la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca/infarto durante el tratamiento en el grupo con sorafenib (4,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%).

En el estudio de Connock *et al.*[56], en pacientes con HCC, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca/infarto durante el tratamiento fue del 2,7% en el grupo con sorafenib comparado con el 1,3% en el grupo con placebo. Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de estos ensayos.

PAZOPANIB

Mecanismo de acción

Pazopanib es un potente ITK que inhibe múltiples VEGFR (1, 2 y 3); inhibe los PDGFR (α y β), e inhibe el cKIT[57].

Indicaciones aprobadas

- CCRM en primera línea y en aquellos pacientes que han recibido tratamiento previo con citoquinas para la enfermedad avanzada[58].

- En determinados subtipos de sarcoma de tejidos blandos avanzado (STB) que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante o adyuvante[59].

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

En los estudios clínicos con pazopanib se han observado acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y EP mortal. Al observar los estudios en CCR y STB, la incidencia fue mayor en la población con STB (5%)[59] que en la población con CCR (2%)[58].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio (< 1%), accidente isquémico transitorio (< 1%) y accidente cerebrovascular isquémico (< 1%), algunos de ellos mortales[58,59].

AXITINIB

Mecanismo de acción

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina quinasa de los VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediadas por VEGF. Axitinib inhibió *in vivo* la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban la diana y produjo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer[60].

Indicaciones aprobadas

Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CCRM tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas[60].

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

En el estudio fase III de registro de axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR (N = 361), se notificaron ETV en el 3,9% de los pacientes que recibió axitinib, incluyendo EP (2,2%), trombosis/oclusión de la vena retiniana (0,6) y trombosis venosa profunda (TVP) (0,6%). Estos ETV fueron de grado 3-4 en el 1,7% de los pacientes. Un paciente presentó un EP mortal (0,3%)[61].

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) en pacientes con CCR, se observaron ETV en el 2,8% de los pacientes que recibieron axitinib. Estos ETV fueron de grado 3 en el 0,9% de los pacientes y de grado 4 en el 1,2%. Se notificaron ETV mortales en el 0,1% de los pacientes[60].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

En el estudio de registro de axitinib para pacientes con CCR, se observaron ETA en el 4,7% de los pacientes que recibió axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), accidente isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,6%). Estos ETA fueron de grado 3-4 en el 3,3% de los pacientes que recibió axitinib. Se notificó un infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal (0,3%)[61].

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos tromboembólicos arteriales en el 2,8% de los pacientes que recibió axitinib. Estos ETA fueron de grado 3 en el 1,2% de los pacientes y de grado 4 en el 1,3%. En el 0,3% de los pacientes los ETA resultaron mortales[60].

VANDETANIB

Mecanismo de acción

Vandetanib es un potente inhibidor de las tirosinas quinasas del VEGFR-2, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor de RET (*rearranged during transfection*). Vandetanib es también un inhibidor submicromolar de la tirosina quinasa del VEGFR-3[62].

Vandetanib inhibe la migración, proliferación y supervivencia celular endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos *in vitro* de angiogénesis. Además, inhibe la proliferación celular EGFR dependiente y la supervivencia celular *in vitro*. Vandetanib también inhibe ambas formas activadas del RET, tipo salvaje y la mayoría de las mutadas, e inhibe significativamente la proliferación celular de las líneas celulares del carcinoma medular de tiroides (CMT). *In vivo*, la administración de vandetanib redujo la angiogénesis inducida por células tumorales, la permeabilidad de los vasos del tumor y la densidad de los microvasos del tumor, e inhibió el crecimiento tumoral de un rango de modelos de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos. También inhibió el crecimiento de xenoinjertos tumorales del CMT *in vivo*. Se desconoce el mecanismo de acción preciso de vandetanib en el CMT localmente avanzado o metastásico[62].

Indicaciones aprobadas

- Vandetanib está indicado para el tratamiento del CMT agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica.
- Para pacientes en los que la mutación del oncogén reorganizado durante la transfección (RET) no se conoce o es negativa, antes de la decisión individual de tratamiento se debe tener en cuenta un posible beneficio menor.

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

En el estudio de registro con 331 pacientes con CMT localmente avanzado o metastásico tratados con vandetanib, no se observaron ETV[63].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

En el mismo estudio de registro se notificó un evento de isquemia cerebrovascular en 10 pacientes tratados con vandetanib (0,03%) y en cuatro pacientes que recibieron placebo[63].

CABOZANTINIB

Mecanismo de acción

Cabozantinib inhibe varios receptores tirosina quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica y la progresión metastásica del cáncer. Inhibe el receptor de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos o HGF) y del VEGFR. Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosina quinasas, como RET, el receptor específico de detención del crecimiento GAS6 (AXL), el cKIT y la FLT3[64]. Se desconoce el mecanismo de acción preciso de cabozantinib en el CMT localmente avanzado o metastásico.

Indicaciones aprobadas

- CMT progresivo, irresecable, localmente avanzado o metastásico. Antes de adoptar una decisión de tratamiento individual, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que los beneficios sean menores para los pacientes cuyo estado de mutación de RET sea desconocido o negativo[64].
- CACR avanzado en pacientes que han recibido tratamiento previo con antiangiogénicos[65].

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

Un total de 214 pacientes fueron expuestos a cabozantinib durante su desarrollo clínico, basado en un estudio fase III en CMT, XL184-301 (estudio EXAM: *Efficacy of XL184 in Advanced Medullary Thyroid Cancer*), considerado el ensayo pivotal[66]: Un 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib presentó una trombosis venosa frente al 2,8% de los pacientes con placebo (un 2,3% era EP y un 3,3% trombosis venosa profunda [TVP]).

En otro ensayo fase III de cabozantinib en pacientes con CACR avanzado o metastásico, no se ha publicado ningún dato referente a ETV o ETA[67].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

Se han observado eventos de tromboembolismo arteriales en el 2,3% de los pacientes con cabozantinib frente al 0% de los pacientes con placebo[66].

LENVATINIB

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de múltiples quinasas que ha mostrado principalmente propiedades antiangiogénicas *in vitro* e *in vivo*, y también se observó inhibición directa del crecimiento tumoral en modelos *in vitro*[68].

Lenvatinib es un ITK que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los VEGF (VEGFR-1 [tirosina quinasa FMS tipo 1, FLT1], VEGFR-2 [KDR] y VEGFR-3 [tirosina quinasa FMS tipo 4, FLT4]), además de otras tirosina quinasas receptoras (RTK) relacionadas con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) (FGFR1, 2, 3 y 4), el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (PDGFRα), cKIT y RET[68].

Indicaciones aprobadas

- Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al RAI[68].
- La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en mayo de 2016 el uso de lenvatinib en combinación con everolimus para el tratamiento del CACR avanzado previamente tratado con agentes antiangiogénicos[69].

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

En el ensayo pivotal fase 3 SELECT, se observaron ETV en el 5,4% de los pacientes que recibió lenvatinib (de ellos, el 3,8% era de grado 3-4). Un 2,7% de los pacientes tratados con lenvatinib tuvo una EP frente a un 1,5% en el grupo placebo, algunos de ellos con desenlace mortal[70].

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

En el mismo ensayo SELECT, se notificaron ETA en el 5,4% de los pacientes tratados con

lenvatinib y en el 2,3% de los pacientes del grupo de placebo. De estos ETA, el 2,7% era grado 3-4: accidente cerebrovascular (1,1%), accidente isquémico transitorio (0,7%) e infarto de miocardio (0,9%); alguno de ellos con desenlace mortal[70].

REGORAFENIB

Mecanismos de acción

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR-1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (cKIT, RET, RAF-1, BRAF, $BRAF^{V600E}$) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). En concreto, regorafenib inhibe el cKIT mutado, un importante controlador oncogénico en los GIST, y, por lo tanto, bloquea la proliferación celular tumoral. En los estudios preclínicos, regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en una amplia gama de modelos tumorales, incluidos modelos tumorales colorrectales y del estroma gastrointestinal, mediada por sus efectos antiangiogénicos y antiproliferativos[71].

Indicaciones aprobadas

- Pacientes con CCRm que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o que no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Estas incluyen quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR[71].
- GIST irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo[71].

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos

El perfil de seguridad global de regorafenib se basa en los datos obtenidos de más de 1.200 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos los datos del fase III pivotal en 505 pacientes con CCR metastásico cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con las terapias estándar (estudio CORRECT)[72]; el estudio fase III CONCUR realizado en 136 pacientes asiáticos con CCR metastásico que habían presentado una progresión de la enfermedad tras el fracaso de la quimioterapia basada en fluoropirimidinas[73]; y el ensayo GRID con 133 pacientes con GIST tras progresión a imatimib y sunitinib[74]. En estos estudios no se comunicaron ETV.

Incidencia de eventos tromboembólicos arteriales

Regorafenib se ha asociado a un incremento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio (< 1%) en los estudios fase I y II. Por este motivo, los pacientes con angina inestable o de nueva aparición (en los tres meses previos al inicio del tratamiento con regorafenib), infarto de miocardio reciente (en los seis meses previos al inicio del tratamiento) e insuficiencia cardiaca grado 2 o mayor de la *New York Heart Association* (NYHA) fueron excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados en fase III. Los ETA observados en los ensayos fase III fueron poco frecuentes, con una incidencia del 1-2%, siendo más frecuente la isquemia y el infarto de miocardio.

EVEROLIMUS

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en

diferentes cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR clase 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucolisis. Se cree que S6K1 fosforila el dominio de activación 1 del receptor estrogénico, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando.

Everolimus reduce los niveles del VEGF, que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células tumorales, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glucolisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*[75].

Indicaciones aprobadas

- Tratamiento del CMm, con receptor hormonal positivo, HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres posmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.
- Tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (grado 1 o grado 2), en pacientes adultos con enfermedad en progresión.
- Tratamiento de pacientes con CACR avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF.

Incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales

El perfil de seguridad está basado en datos agrupados de 2.672 pacientes tratados con everolimus en 10 ensayos clínicos, que consisten en cinco ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, y cinco ensayos abiertos fase I y fase II, relacionados con las indicaciones autorizadas. En estos estudios se observó una frecuencia baja de ETV < 1%, tanto de trombosis venosas profundas como de embolismos pulmonares[75].

En el estudio BOLERO-2 en mujeres posmenopáusicas con CMm, receptor estrogénico positivo y HER2/neu negativo, en recidiva o progresión tras un tratamiento previo con letrozol o anastrozol, se notificó una muerte atribuida a un accidente cerebrovascular isquémico[76].

¿EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES TIROSINA QUINASA CON ACCIÓN ANTIANGIOGÉNICA AUMENTA EL RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS?

Riesgo de eventos tromboembólicos venosos

El análisis de toxicidad de los ensayos fase III aleatorizados de los diferentes ITK con acción antiangiogénica muestra incidencias variables de patología tromboembólica venosa, que en muchos casos fue similar a la que se describe en los grupos control (**tabla V**). Sorafenib, vandetanib y regorafenib no se asociaron con un aumento de la incidencia de ETV.

Se han publicado varios metaanálisis de ensayos clínicos fase II y III para determinar el RR de ETV asociado con el uso de inhibidores de tirosina quinasa con acción antiangiogénica (ITK anti-VEGFR) y ninguno de ellos ha encontrado un aumento del riesgo de ETV (**tabla VI**):

- En el metaanálisis de Sonpavde *et al.*[77], se incluyeron 17 ensayos clínicos (ocho en fase II y nueve en fase III) con un total de 7.441 pacientes, 4.228 en el grupo ITK y 3.192 en el grupo control, con diferentes tumores sólidos: melanoma avanzado (n = 1), CACR (n = 1), cáncer urotelial (n = 1), GIST (n = 1), carcinoma cabeza y cuello (CCC) (n = 1), CNMP (N = 1), cáncer de mama (CM) (n = 1), cuello uterino (n = 1) y STB (n = 1). Cuando se examinó por agente, sunitinib se investigó en tres ensayos, sorafenib en cuatro ensayos, pazopanib en tres ensayos, vandebanib en cinco ensayos y axitinib en dos ensayos. Los ensayos no incluían típicamente pacientes con comorbilidades cardiovasculares basales significativas ni ETV dentro de los 6-12 meses previos. En los diferentes estudios se consideraron ETV, TVP o superficial, la EP, la tromboflebitis y el embolismo venoso. Tras el análisis de datos, no se observó un aumento significativo del RR de desarrollar un ETV de cualquier grado (RR = 1,10; IC 95% 0,73-1,66; p = 0,64) ni de ETV grado 3-4 (RR = 0,85; IC 95% 0,58-1,25; p = 0,41) en los pacientes tratados con ITK anti-VEGFR frente al control. No se observaron tampoco diferencias en la incidencia de ETV de cualquier grado ni de grado 3-4 en el análisis estratificado según el tumor primario subyacente (RCC *vs*. no RCC), la edad o el diseño del estudio.
- En el metaanálisis de Qi *et al.*[78], se incluyeron 14 ensayos clínicos (seis fase III y ocho fase II) con un total de 4.430 pacientes, 2.140 asignados a la rama de ITK y 1.896 en el grupo placebo o control, con CMm (n = 3), CP (n = 2), próstata (n = 2), glioblastoma (n = 1), sarcomas partes blandas (N = 1), CCC (n = 1) y pulmón (n = 1). Los agentes antiangiogénicos utilizados fueron pazopanib, sunitinib, sorafenib y vandetanib. La incidencia de ETV relacionada con los ITK anti-VEGFR fue del 3% (IC 95% 1,7-5,1) y no hubo un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de ETV en los pacientes tratados con ITK anti-VEGFR frente a los controles en la población general (RR = 0,912; IC 95% 0,617-1,348; p = 0,643). En el análisis de subgrupos, no se encontró tampoco un aumento significativo en el riesgo de ETV entre los diferentes agentes ITK anti-VEGFR o el tipo de tumor primario.
- En otro metaanálisis conducido por Faruque *et al.*[29], incluyeron 72 estudios con 38.078 pacientes con diferentes tumores, que comparaban un total de 11 diferentes agentes antiangiogénicos, tanto AcMo (bevacizumab) como ITK orales (sorafenib, sunitinib, vandetanib, axitinib, pazopanib, valatanib y cediranib), con un grupo control (quimioterapia o placebo). Los autores no encontraron un aumento del riesgo de ETV (RR = 1,14; IC 95% 0,87-1,50) ni de EP (RR = 1,18; IC 95% 0,51-2,73) en los pacientes tratados con antiangiogénicos frente al grupo control.
- En un metaanálisis publicado recientemente por Zhang y Zhang Xi[30], se incluyeron 13.436 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado procedentes de 23 ensayos controlados aleatorios. Los pacientes fueron tratados con anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab, ramucirumab y aflibercept) o ITK anti-VEGFR (sunitinib, sorafenib, vandetanib y axitinib). La incidencia de ETV de cualquier grado fue del 3,4% (IC 95% 2,0-5,9) y de grado 3-4 del 1,8% (IC 95% 1,1-2,9). No se observó un aumento del riesgo de ETV de cualquier grado o de alto grado (*odds ratio* [OR] = 0,94; IC 95% 0,67-1,31; p = 0,71 y OR = 0,95; IC 95% 0,73-1,22, p = 0,67, respectivamente), en pacientes con carcinoma de pulmón avanzado que recibieron ITK anti-VEGF.

Tabla VI. Riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales durante la terapia antiangiogénica con inhibidores orales de tirosina quinasa.

Metaanálisis	N.º EC/n.º pts.	Tipo tumores	Tipo ITK antiangiogénico	Riesgo ETV	Riesgo ETA
Choueiri *et al.*[79] (*J Clin Oncol* 2010)	10 EC (fase II, fase III, uso expandido) con 10.255 pts.	ETA, CNMP, hepatocelular, gastrointestinal, neuroendocrinos	Sorafenib y sunitinib	NC	RR = 3,03 (IC 95% 1,25-7,37)
Sonpavde *et al.*[77] (*Crit Rev Oncol Hematol* 2013)	17 EC (8 fase II y 9 fase III) 7.441 pts. (4.228 con ITK)	Melanoma, CACR, urotelial, GIST, CCC, CNMP, CM, útero, STB	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandebanib, axitinib	Todos los grados: RR = 1,10 (IC 95% 0,73-1,66) Grado 3-4: RR = 0,85 (IC 95% 0,58-1,25)	NC
Qi *et al.*[78] (*Int J Cancer* 2013)	14 EC (6 fase III y 8 fase II) 4.430 pts. (2.140 con ITK)	CM, páncreas, próstata, STB, glioblastoma, CCC, CNMP	Sunitinib, sorafenib, pazopapnib y vandetanib	RR = 0,91 (IC 95% 0,62-1,35)	NC
Faruque *et al.*[29] (*PLoS One* 2014)	72 EC con 38.078 pts.	Todos los tumores	AcMo (bevacizumab) como ITK orales (sorafenib, sunitinib, vandetanib, axitinib, pazopanib, valatanib y cediranib)	RR = 1,14 (IC 95% 0,87-1,50)	RR = 1,80 (IC 95% 1,24-2,59)
Zhang *et al.*[30] (*Onco Targets Ther* 2016)	23 EC con 13.436 pts.	CNMP	AcMo (bevacizumab, ramucirumab y aflibercept) o ITK anti-VEGFR (sunitinib, sorafenib, vandetanib y axitinib)	Todos los grados: OR = 0,94 (IC 95% 0,67-1,31) Grado 3-4: OR = 0,95 (IC 95% 0,73-1,22)	Todos los grados: OR = 0,94 (IC 95% 0,56-1,59) Grado 3-4: OR = 1,44 (IC 95% 1,00-2,07)
Jang *et al.*[80] (*Cancer* 2016)	670 pts. > 65 años Base de datos SEER Medicare	Todos los tumores	Sorafenib, sunitinib	NC	HR = 1,38 (IC 95% 1,02-1,87)

AcMo: anticuerpo monoclonal; CACR: carcinoma de células renales; CCC: carcinoma cabeza y cuello; CM: cáncer de mama; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón; EC: ensayo clínico; ETA: eventos tromboembólicos arteriales; ETV: eventos tromboembólicos venosos; GIST: tumores del estroma gastrointestinal; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ITK: inhibidores orales de la tirosina quinasa; NC: no consta; OR: *odds ratio*; pts.: pacientes; RR: riesgo relativo; SEER: *Surveillance, Epidemology and End Results*; STB: sarcoma de tejido blando; VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

El problema de este tipo de estudios es que pueden infraestimar el número real de eventos debido a sesgos de inclusión y de recogida de información: los ensayos clínicos en los que se basan excluyen de forma sistemática a los pacientes con comorbilidades e historia previa de ETV, lo que hace que este no sea el escenario real en la práctica clínica asistencial; con frecuencia solo se recopilan los ETV sintomáticos y no se informa de aquellos efectos adversos de cualquier grado que ocurren en menos del 5% de los pacientes, ni de los eventos de alto grado que ocurren en menos del 1% de los pacientes y ocasionan suspensiones precoces del tratamiento debido a la toxicidad.

Riesgo de eventos tromboembólicos arteriales

El análisis de toxicidad de los ensayos fase III aleatorizados de los diferentes ITK con acción antiangiogénica muestra un pequeño aumento de la incidencia de ETA sobre todo de alto grado (isquemia aguda o infarto miocárdico, isquemia aguda o infarto cerebral y trombosis arterial en otros territorios) (**tabla V**). Además, varios metaanálisis publicados han observado también un aumento del riesgo de ETA en pacientes que reciben ITK con acción antiangiogéncia frente a los controles (**tabla VI**):

- El riesgo de ETA asociado al tratamiento con sorafenib y sunitinib fue evaluado por Choueiri *et al.*[79], en un metaanálisis realizado con 10 estudios que incluían datos procedentes de programas de uso expandido, ensayos fase II y fase III, en 10.255 pacientes con CACR avanzados, HCC, tumores gastrointestinales, CNMP y tumores neuroendocrinos. La incidencia global de ETA, analizada en 9.387 pacientes, fue del 1,4% (IC 95% 1,2-1,6; $p = 0,159$). No hubo diferencias significativas en la incidencia de ETA entre los estudios con sorafenib *versus* sunitinib ($p = 0,35$); CACR *versus* pacientes con cáncer de células no renales ($p = 0,71$); fase II *versus* fase III *versus* programas de acceso expandido ($p = 0,23$). En este metaanálisis se evaluó también el RR de ETA, basándose en tres ensayos fase III con 1.857 pacientes: en comparación con los controles, sorafenib o sunitinib se asociaron con un riesgo significativamente mayor de desarrollar ETA (RR = 3,03; IC 95% 1,25-7,37; $p = 0,53$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos cuando se estratificó por tipo tumoral subyacente ($p = 0,46$) o por tipo de fármaco ($p = 0,89$).
- Jang *et al.*[80] realizaron un metaanálisis para valorar la toxicidad cardiovascular de la terapia antiangiogénica en pacientes mayores de 65 años con CACR avanzado. Los investigadores identificaron un total de 670 pacientes procedentes de la base de datos *Surveillance, Epidemology and End Results* (SEER)-*Medicare*, de Estados Unidos, tratados con sorafenib o sunitinib entre 2000 y 2009. Se consideró evento cardiovascular la insuficiencia cardiaca y la cardiomiopatía (IC-CM), el infarto agudo de miocardio, los ictus y las muertes por causa cardiovascular. La incidencia de eventos cardiovasculares fue del 25,5%. La tasa de eventos cardiovasculares por 1.000 personas-día fue de 0,14 tanto para infartos cardiacos como ictus. Este grupo de pacientes se comparó con 788 pacientes diagnosticados de cáncer renal entre 2007 y 2009 que no recibieron tratamiento con ninguno de los dos fármacos. Se observó un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares global en los pacientes tratados con sunitinib

o sorafenib, con un *hazard ratio* (HR) de 1,38 (IC 95% 1,02-1,87), siendo el riesgo más alto para el ictus (HR = 2,84; IC 95% 1,52-5,31) que para el infarto de miocardio (HR = 1,65; IC 95% 0,92-2,94). En el análisis de subgrupos, los pacientes que tenían entre 66 y 74 años de edad al diagnóstico tenían el mayor riesgo de accidente cerebrovascular asociado con el uso de uno o ambos fármacos.

- En el metaanálisis de Faruque *et al.*[29], comentado con anterioridad, con 72 ensayos que incluían tratamientos con AcMo anti-VEGF e ITK anti-VEGFR, se observó un aumento significativo del riesgo de ETA (RR = 1,80; IC 95% 1,24-2,59) y de infartos de miocardio (RR = 3,54; IC 95% 1,61-7,80). El aumento absoluto en el riesgo de tromboembolismo arterial fue relativamente bajo (diferencia de riesgo del 1%, riesgo del grupo control = 2%). La magnitud absoluta del exceso de riesgo de infarto de miocardio también fue relativamente baja: la diferencia de riesgo fue del 0,8% (riesgo del grupo control = 0,3%) y el número necesario para dañar fue de 125.
- En el metaanálisis de Zhang *et al.*[30], comentado también más arriba, en pacientes con CNMP tratados con agentes antiangiogénicos, se objetivó una incidencia global de ETA del 2,1% (IC 95% 0,7-6,0), siendo la incidencia para los ETA de grado 3-4 del 1,8% (IC 95% 1,2-2,7). También se observó un aumento significativo del riesgo de desarrollar ETA de grado 3-4 (OR 1,44; IC 95% 1,00-2,07; $p = 0,048$), pero no para el global de los ETA de todos los grados (OR 0,94; IC 95% 0,56-1,59; $p = 0,82$), en comparación con los controles.

En resumen, el uso de agentes ITK antiangiogénicos aumenta la incidencia y el riesgo de ETA. Los pacientes con edad avanzada poseen un mayor riesgo, sobre todo de accidentes cerebrovasculares.

¿EL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR ORAL DE LA TIROSINA QUINASA CON ACCIÓN ANTIANGIOGÉNICA PUEDE INICIARSE O MANTENERSE EN PACIENTES CON NECESIDAD DE ANTICOAGULACIÓN O ANTIAGREGACIÓN? ¿Y EN PACIENTES QUE PRESENTAN UN RIESGO AUMENTADO DE HEMORRAGIA?

Una población no desdeñable de pacientes oncológicos susceptible de ser tratada con ITK con acción antiangiogénica presenta o presentará patologías basales por las que tendrá que iniciar un TA o antiagregante; y además, esta población no está representada en los ensayos clínicos, ya que normalmente se excluía de estos. En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con sorafenib, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos de la *international normalised ratio* (INR)[54].

La falta de datos de seguridad para estos pacientes hace que tengamos que basar nuestras recomendaciones en las fichas técnicas de los diferentes productos. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (warfarina, acenocumarol, heparinas, etc.), antiagregantes (AINE, antiplaquetarios, etc.) u otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragias deben ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), parámetros de la coagulación (PT, IQ, INR) y examen físico[53,54,57,60,62,64,68,71].

Los ITK antiangiogénicos no han sido estudiados en pacientes con evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o con hemorragia gastrointestinal o pulmonar activa reciente, por lo que no deberían ser utilizados en estos casos. Tampoco se han estudiado los ITK en pacientes con enfermedades que predispongan a sufrir hemorragias ni en pacientes que han tenido un antecedente de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6-12 meses. En estos casos, los ITK antiangiogénicos se deben utilizar con precaución y monitorizar periódicamente el recuento sanguíneo, los parámetros de coagulación y el examen físico[53,54,57,60,62,64,68,71].

En caso de hemorragia grave que precise intervención médica urgente, en el transcurso de un tratamiento con ITK, debe plantearse la suspensión permanente del tratamiento antiangiogénico[53,54,57,60,62,64,68,71].

¿CUÁL ES EL MANEJO ÓPTIMO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES TIROSINA QUINASA CON ACTIVIDAD ANTIANGIOGÉNICA?

Manejo de los eventos tromboembólicos venosos

No hay suficiente información disponible para recomendar o contraindicar el uso de anticoagulación de rutina para prevenir el ETV en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben o están a punto de recibir terapia con ITK antiangiogénicos. La mayoría de las guías clínicas no considera el uso de ITK con actividad antiangiogénica como un factor de riesgo para el ETV en pacientes con cáncer y sugieren estratificar las recomendaciones de tromboprofilaxis en pacientes con cáncer según la presencia o ausencia de otros factores de riesgo de ETV[10-12].

Al no existir bibliografía suficiente que sustente el establecimiento de recomendaciones claras en el manejo de la ETV durante el tratamiento con agentes ITK antiangiogénicos, algunas de las guías específicas de tratamiento de la ETE en pacientes con cáncer soportan que la actuación en este sentido debe seguir las pautas establecidas en la ficha técnica del fármaco[50]. A modo de resumen, la mayoría de las fichas técnicas de los ITK con actividad antiangiogénica recomienda la interrupción definitiva del fármaco en caso de un ETV grado 4 que amenace la vida del paciente. Ante un ETV grado 3, el tratamiento debe suspenderse e iniciar la pauta de anticoagulación que clínicamente esté indicada. Una vez estabilizado el TA tras dos semanas mínimo y en ausencia de complicaciones hemorrágicas, el agente ITK antiangiogénico podría reintroducirse con seguridad. La recurrencia o progresión del ETV en pacientes correctamente anticoagulados debe conducir a la suspensión permanente del tratamiento antiangiogénico con ITK.

Manejo de los eventos tromboembólicos arteriales

Tanto la prevención como el tratamiento precoz de un ETA son críticos:

- Antes de iniciar la terapia con ITK antiangiogénicos, los factores de riesgo cardiovascular predisponentes (hipertensión, hiperlipidemia y diabetes) deben ser manejados adecuadamente y estar controlados.
- Una historia previa de ETA dentro de los 6 a 12 meses no debería representar una contraindicación absoluta al uso de agentes ITK antiangiogénicos. Se sugiere mantener

precaución y vigilancia estrecha, dado que estos pacientes eran excluidos de los ensayos pivotales y no disponemos de datos de seguridad.

- La profilaxis con aspirina en dosis bajas es razonable tanto en pacientes de alto riesgo como en aquellos con un ETA previo[81,82].

Al igual que para el manejo de los ETV, ante la falta de datos de seguridad en este escenario y de recomendaciones claras en las guías clínicas, debemos recurrir de nuevo a las fichas técnicas de estos fármacos:

- Los pacientes que desarrollan un ETA mientras reciben un ITK antiangiogénico deben interrumpir el tratamiento e iniciar el manejo del episodio de tromboembolismo arterial de acuerdo con los estándares habituales de atención clínica.
- La reintroducción del agente se puede considerar con cautela en casos seleccionados para pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas y que se benefician claramente de la terapia antiangiogénica y aquellos que están dispuestos a aceptar la incertidumbre del riesgo de continuar usando el ITK en este contexto.

CONCLUSIONES

- La ETE es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer y su incidencia se ve incrementada durante el tratamiento quimioterápico activo.
- La inhibición farmacológica de las funciones fisiológicas del eje VEGF-VEGFR, como el mantenimiento y protección del endotelio normal, podría contribuir a una mayor predisposición en la aparición de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas.
- Los datos publicados en la literatura no evidencian una clara relación causal entre el uso de AcMo antiangiogénicos y la aparición de un incremento en el riesgo de ETV cuando estos se ajustan a la duración, por unidades de tiempo, de la administración del fármaco. Tampoco se ha observado un aumento del riesgo de ETV con el uso de agentes orales ITK de receptores con acción antiangiogénica.
- El uso de terapia antiangiogénica, tanto AcMo como ITK orales, aumenta la incidencia y el riesgo de ETA; además, los pacientes con edad avanzada poseen un mayor riesgo, sobre todo de accidentes cerebrovasculares.
- Una historia previa de ETE dentro de los 6 a 12 meses no debería representar una contraindicación absoluta al uso de agentes antiangiogénicos. Sin embargo, la asociación entre el aumento del riesgo de sangrado y la terapia antiangiogénica hace necesario un control estricto del paciente.
- No hay suficiente información disponible para recomendar o contraindicar el uso de anticoagulación de rutina para prevenir un ETV en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben o están a punto de recibir una terapia antiangiogénica.
- En pacientes con historia previa o alto riesgo de ETA, sería razonable la profilaxis con aspirina en dosis bajas.
- Antes de iniciar un tratamiento antiangiogénico, los factores de riesgo cardiovascular predisponentes (hipertensión, hiperlipidemia y diabetes) deben ser manejados adecuadamente y estar controlados.
- Los pacientes que presentan un ETV grado 4, amenazante para la vida, o un ETA durante el transcurso del tratamiento antiangiogénico deberían interrumpir el mismo de forma permanente.

- Ante un ETV grado 3, se recomienda suspender el tratamiento antiangiogénico e iniciar la pauta de anticoagulación o antiagregación que clínicamente esté indicada. Una vez estabilizado el TA o antiagregante durante más de dos semanas y en ausencia de complicaciones hemorrágicas, el agente antiangiogénico podría reintroducirse con cautela.
- La reintroducción del agente antiangiogénico tras un ETA se puede considerar con cautela en casos seleccionados: pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas y que se están beneficiando claramente de la terapia antiangiogénica.
- La recurrencia, progresión o aparición de un nuevo episodio tromboembólico venoso o arterial en pacientes correctamente anticoagulados o antiagregados debe conducir a la suspensión definitiva del tratamiento antiangiogénico.

ABREVIATURAS

AF: aflibercept

BV: bevacizumab

CACR: carcinoma de células renales

CCC: carcinoma cabeza y cuello

CCRm: cáncer colorrectal metastásico

CMm: cáncer de mama avanzado o metastásico

CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón

CO: carcinoma de ovario

CP: cáncer de páncreas

EP: embolia pulmonar

ETA: eventos tromboembólicos arteriales

ETE: enfermedad tromboembólica

ETV: eventos tromboembólicos venosos

ILP: intervalos libres de progresión

ITK: inhibidores orales de la tirosina quinasa

NCI: *National Cancer Institute*

RM: ramucirumab

RR: riesgo relativo

TA: tratamiento anticoagulante

TVP: trombosis venosa profunda

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8(1):102-13.
2. Saif MW. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): are they all alike? Cancer Manag Res. 2013;5:103-15.
3. Zachary I, Gliki G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. Cardiovasc Res. 2001;49(3):568-81.
4. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer. 2007;96(12):1788-95.
5. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. J Clin Invest. 2005;115(8):2108-18.
6. Parisi Q, Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Santini D, Vasaturo F, Scarpa S, et al. Hypoxia inducible factor-1 expression mediates myocardial response to ischemia late after acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2005;99(2):337-9.
7. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA. 2011;305(5):487-94.
8. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30(8):871-7.
9. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ Jr, Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2012;38(7):919.
10. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011; 22 Suppl 6:vi85-92.
11. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):1-19.
12. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2014;16(12):1079-90.
13. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J Natl Cancer Inst. 2007;99(16):1232-9.
14. Patel JN, Jiang C, Hertz DL, Mulkey FA, Owzar K, Halabi S, et al. Bevacizumab and the risk of arterial and venous thromboembolism in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90401 (Alliance). Cancer. 2015;121(7):1025-31.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23): 2335-2342.
16. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2005;23(16):3697-705.
17. Muñoz M, Salgado M, Castellón V, Luque R, Martín M. Antiangiogenic treatment with bevacizumab and risk of venous and arterial thromboembolic disease. Eur J Clin Med Oncol. 2012. Disponible en: http://www.ejcmo.tv/wp-content/uploads/2012/12/Antiangiogenic_Treatment_With_Bevacizumab_and_Risk_of_Venous_and_Arterial_Thromboembolic_Disease.pdf
18. Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. Semin Oncol. 2006;33(5 Suppl 10):S26-34.
19. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients. A meta-analysis. JAMA. 2008;300(19):2277-85.
20. Minor DR. Risk of venous thromboembolism with bevacizumab in cancer patients. JAMA. 2009;301(14):1434; author reply 1435-6.
21. Cortes J, Saura C, Atzori F. Risk of venous thromboembolism with bevacizumab in cancer patients. JAMA. 2009;301(14):1434-5; author reply 1435-6.

22. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. J Clin Oncol. 2003;21(18):3542; author reply 3543.
23. Chu D. Risk of venous thromboembolism with bevacizumab in cancer patients—Reply. JAMA. 2009;301:1434-6.
24. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer. 2013;119(3):648-55.
25. 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.
26. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. Ann Oncol. 2011;22(6):1404-12.
27. Tsai HT, Marshall JL, Weiss SR, Huang CY, Warren JL, Freedman AN, et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study. Ann Oncol. 2013;24(6):1574-9.
28. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, 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.
29. Faruque LI, Lin M, Battistella M, Wiebe N, Reiman T, Hemmelgarn B, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. PLoS One. 2014;9(7):e101145.
30. Zhang D, Zhang Xi ZC. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-VEGF agents in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis and systematic review. Onco Targets Ther. 2016;9:3695-704.
31. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic events associated with bevacizumab plus chemotherapy for patients with colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heal Drug Benefits. 2016;9(4):221-32.
32. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506.
33. Frassineti L, Di Bartolomeo M, Heinemann V, Thomas AL, Taieb J, Lledo G, et al. Aflibercept + FOLFIRI for treatment of metastatic colorectal cancer after oxaliplatin failure: 4th Interim Safety Data From the Global Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program (ASQoP/AFEQT Studies). Ann Oncol. 2014;25(4):iv167-209.
34. Ruff P, Ferry DR, Lakomỳ R, Prausová J, Van Hazel GA, Hoff PM, et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. Eur J Cancer. 2015;51(1):18-26.
35. Salgado Fernández M, Pérez Hoyos MT, Díaz de Corcuera I, Vidal Arbués A, García de la Torre M. Aflibercept for metastatic colorectal cancer: safety data from the Spanish named patient program. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(8):1171-9.
36. Tabernero J, Allegra CJ, Rougier PR, Scagliotti G, Philip PA LR, Ramlau R, et al. Meta-analysis of anti-VEGF class adverse events from three double-blind (db), placebo (pbo)-controlled phase III trials with IV afl ibercept (Afl). J Clin Oncol. 2012;30(Suppl):3579.
37. Qi WX, Tang L-N, Shen Z, Yao Y. Treatment-related mortality with aflibercept in cancer patients: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(4):461-7.
38. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-9.
39. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.

40. Mackey JR, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, McCarthy N, Krasnozhon D, Semiglazov V, et al. Primary Results of ROSE/TRIO-12, a Randomized Placebo-Controlled Phase III Trial Evaluating the Addition of Ramucirumab to First-Line Docetaxel Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2014;33(2):141-8.
41. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-35.
42. Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with ramucirumab: A meta analysis and summary of other VEGF targeted agents. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;102:89-100.
43. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, 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.
44. Leighl NB, Bennouna J, Yi J, Moore N, Hambleton J, Hurwitz H. Uand remained on study. Br J Cancer. 2011:413-8.
45. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood. 2013;122(14):2310-7.
46. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. Thromb Res. 2012;129(3):353-9.
47. Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):553-66.
48. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. Am J Health Syst Pharm. 2009;66(11):999-1013.
49. Saif MW, Relias V, Syrigos K, Gunturu KS. Incidence and management of Zlv-aflibercept related toxicities in colorectal cancer. World J Clin Oncol. 2014;5(5):1028-35.
50. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). II Consenso SEOM Sobre la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. Esmon Publicidad; 2013.
51. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J Clin Oncol. 2009;27(29):4865-73.
52. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F. Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8(1):102-13.
53. Ficha técnica de Sunitib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
54. Ficha técnica de Sorafenib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
55. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125-34.
56. Connock M, Round J, Bayliss S, Tubeuf S, Greenheld W, Moore D. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Health Technol Assess. 2010;14(Suppl 1):17-21.
57. Ficha técnica de Pazopanib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
58. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061-8.
59. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;379(9829):1879-86.
60. Ficha técnica de axitinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf
61. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-9.

62. Ficha técnica de vandetanib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf

63. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(2):134-41.

64. Ficha técnica de cabozantinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf

65. Documento EPAR para la aprobación de Cabozantinib para carcinoma renal avanzado. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/004163/human_med_002018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

66. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.

67. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1814-23.

68. Ficha técnica de lenvatinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003727/WC500188674.pdf

69. Food and Drug Administration approved drugs. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501070.htm

70. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621-30.

71. Ficha técnica de regorafenib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

72. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-12.

73. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619-29.

74. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):295-302.

75. Ficha técnica de everolimus: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf

76. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(6):520-9.

77. Sonpavde G, Je Y, Schutz F, Galsky MD, Paluri R, Rosenberg JE, et al. Venous thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(1):80-9.

78. Qi WX, Min DL, Shen Z, Sun YJ, Lin F, Tang LN, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2013;132(12):2967-74.

79. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Clin Oncol. 2010;28(13):2280-5.

80. Jang S, Zheng C, Tsai HT, Fu AZ, Barac A, Atkins MB, et al. Cardiovascular toxicity after antiangiogenic therapy in persons older than 65 years with advanced renal cell carcinoma. Cancer. 2016;122(1):124-30.

81. Patrono C, Coller B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3Suppl):234S-64S.

82. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA. 2004;292(15):1867-74.

CASO CLÍNICO 1

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS ANTIANGIOGÉNICOS

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Mujer de 65 años.

Médicos

- Hipercolesterolemia en tratamiento dietético.
- Hipertensión arterial en tratamiento médico con valsartán.
- Insuficiencia venosa crónica. No antecedentes de enfermedad tromboembólica.

Tratamiento habitual

- Valsartán 80 mg cada 24 horas. Venoruton® 1 sobre cada 24 horas.

Vida basal

- Autónoma para las actividades de la vida diaria 100%. No deterioro cognitivo.

Antecedentes familiares

- Madre diagnosticada de adenocarcinoma de colon a los 86 años.

HISTORIA ONCOLÓGICA

Presenta en los últimos dos meses alteración del hábito intestinal con incremento del ritmo deposicional y diarrea ocasional sin productos patológicos. En el último mes se asocia fatiga. No refiere pérdida ponderal. Se inicia valoración y estudio en el Servicio de Digestivo.

Exploración física

Estado funcional (PS) 1. Peso 62 kg. Talla 151 cm. Tensión arterial (TA) 120/60. Saturación O_2 (Sat.O_2) (basal) 93%. Eupneica. Consciente y orientada. No adenopatías patológicas palpables. No edemas periféricos. *Auscultación respiratoria:* murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos. *Auscultación cardiaca:* rítmico a 75 latidos por minutos. No soplos. *Abdomen:* semiología ascítica II/IV, hepatomegalia dura, de dos traveses de dedo, discretamente dolorosa a palpación. Resto sin hallazgos relevantes.

Exploraciones complementarias

- *Endoscopia digestiva baja:* en colon ascendente se objetiva una masa mamelonada y excrecente, que ocupa toda la circunferencia,

de aspecto neoplásico, que reduce la luz intestinal. Se toman biopsias.

- *Anatomía patológica biopsia de colon:* adenocarcinoma de tipo intestinal moderadamente diferenciado. *KRAS* mutado.
- *Tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominopélvico: a nivel torácico*, numerosas adenopatías de tamaño patológico, localizadas fundamentalmente a nivel paratraqueal (la mayor de 20 × 17 mm), prevascular, en región carinal y subcarinal, y a nivel hiliar, fundamentalmente en el lado derecho. Incontables nódulos pulmonares en todos los lóbulos y segmentos, los mayores de diámetro de 20 a 22 mm.

A nivel abdominal: incontables lesiones hepáticas en todos los lóbulos y segmentos. Las mayores en los segmentos VI y VII con diámetro mayor de 40 mm. Nodularidad suprarrenal bilateral de etiología incierta. Numerosas adenopatías de tamaño patológico a nivel del ligamento gastrohepático, adyacentes al tronco celíaco, intercavoaórticas y mesentéricas. Conglomerado adenopático paraórtico izquierdo de 22,5 × 16 mm. Líquido libre intraperitoneal en todos los recesos y entre asas. Presencia de múltiples implantes peritoneales difusos y bilaterales, el mayor subhepático de 46 mm. Engrosamiento mural, circunferencial en colon derecho, que engloba el ciego, con una extensión de 60 mm. Cambios degenerativos difusos en la columna visualizada.

- *Analítica: hemograma:* plaquetas 318.000/mm^3, leucocitos 8.500 × 10^3/µL con 6.500 neutrófilos; hemoglobina 11 g/dL. Coagulación: sin alteraciones. *Bioquímica:* creatinina 0,6 mg/dL, alanina transaminasa (ALT) 22 UI/L; aspartato transaminasa (AST) 28 UI/L; bilirrubina total 0,6 mg/dL, gamma-glutamiltransferasa (GGT) 99 UI/L; fosfatasa alcalina (FA) 109 UI/L. Lactato-deshidrogenasa (LDH) 698 UI/L.
- *Marcadores tumorales:* antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9): 587 UI/mL, antígeno carcinoembrionario (CEA) 297 µg/L.

Diagnóstico

Adenocarcinoma (ADC) moderadamente diferenciado, de colon derecho, *KRAS* mutado, estadio IV, con localización metastásica a nivel hepático, pulmonar, ganglionar y peritoneal.

Evolución

La paciente se diagnostica de un ADC de colon estadio IV, con gran carga tumoral y no resecable. *KRAS* mutado. Se propone tratamiento quimioterápico.

- Ante la no aceptación de implantación de reservorio por parte de la paciente se inicia 1.ª línea de quimioterapia con el esquema CAPOX (capecitabina/oxaliplatino) en combinación con bevacizumab. Tras la administración de cuatro ciclos se objetiva respuesta bioquímica (CEA 35, CA 19-9 176), clínica (PS0) y radiológica (respuesta parcial de todas las localizaciones metastásicas en TAC).
- Tras el 5.º ciclo acude al Servicio de Urgencias por dolor, edema y tumefacción en extremidad inferior izquierda (EII).
  - *Ecografía venosa de EII:* signos ecográficos de TVP en el sector venoso profundo femoropoplíteo y troncos distales izquierdos, asociado a signos de tromboflebitis superficial en el tercio distal de la vena safena mayor.
  - *Coagulación:* tiempo de protrombina (TP) 15,3"; *international normalised ratio* (INR) 1,34; dímero D 38.938 mg/L.
  - La paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de TVP e inicia tratamiento anticoagulante con HBPM en dosis terapéuticas.

Tras el alta se remite a Consulta de Oncología para valorar tratamiento oncológico posterior.

- Tras 15 días de tratamiento anticoagulante, una vez estabilizada, en ausencia de complicaciones y tras revisión de pruebas de imagen, que descartan riesgo de sangrado derivado de la proximidad de la enfermedad tumoral a grandes vasos y confirman la respuesta parcial tras 5 ciclos, la paciente reinicia tratamiento con el mismo esquema, CAPOX/bevacizumab.
- Tras el 8.º ciclo se suspende oxaliplatino y se inicia mantenimiento con capecitabina y bevacizumab. Tres meses después se objetiva progresión de enfermedad en TAC (intervalo libre de progresión 11 meses).
- Tras la implantación de catéter *port-a-cath* la paciente inicia segunda línea de quimioterapia con el esquema FOLFIRI/aflibercept, dentro de ensayo clínico. La paciente continuaba con tratamiento anticoagulante activo.
- Se mantuvo tratamiento con HBPM durante el periodo en que la paciente mantuvo qumioterapia/aflibercept sin que presentase complicaciones hemorrágicas ni nuevos episodios tromboembólicos. Recibió un total de 14 ciclos, con progresión de su enfermedad (intervalo libre de progresión a segunda línea de 7 meses) y deterioro clínico posterior, por lo que se inició tratamiento sintomático (supervivencia global: 21 meses).

CUESTIONARIO 1

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

1. En la primera línea de tratamiento de una paciente con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en estadio IV, KRAS mutado y con datos clínicos de insuficiencia venosa, ¿cuál de las siguientes aseveraciones es correcta?
a. El elevado riesgo tromboembólico contraindica el uso de quimioterapia.
b. El elevado riesgo tromboembólico contraindica el uso de terapia antiangiogénica.
c. No existe contraindicación para el uso de quimioterapia asociada a bevacizumab.
d. Se recomienda la realización de ecografía venosa de extremidades inferiores antes de asociar bevacizumab a la quimioterapia.

2. Tras la aparición de evento tromboembólico venoso (ETV) durante tratamiento quimioterápico asociado a bevacizumab, ¿qué debe hacerse respecto al tratamiento oncológico en curso?
a. Suspender de forma definitiva el tratamiento oncológico activo.
b. Continuar el tratamiento quimioterápico sin bevacizumab.
c. Iniciar tratamiento con HBPM y reiniciar quimioterapia/bevacizumab, si no hay riesgo inminente de sangrado, tras un descanso mínimo de dos semanas.
d. Iniciar tratamiento con HBPM y reiniciar quimioterapia/bevacizumab de forma inmediata si hay beneficio clínico o respuesta radiológica demostrada.

3. En la segunda línea de tratamiento de una paciente con CCRm en estadio IV, KRAS mutado, en progresión a quimioterapia/bevacizumab, en tratamiento anticoagulante activo, ¿cuál es correcta?
a. El riesgo de sangrado contraindica mantener el bloqueo antiangiogénico, por lo que solo se administrará quimioterapia.
b. No hay contraindicación para mantener terapia anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab) asociada a quimioterapia en 2.ª línea, en ausencia de sangrado o complicaciones.
c. Solo se asociará anti-VEGF al tratamiento quimioterápico tras completar el tratamiento anticoagulante.
d. En segunda línea hay que cambiar el fármaco anti-VEGF para disminuir el riesgo de retrombosis.

4. ¿Cuánto tiempo ha de mantenerse el tratamiento con HBPM en una paciente que presenta un episodio de TVP durante tratamiento quimioterapia/anti-VEGF activo?
a. Se suspende a los seis meses.
b. Se suspende a los tres meses por el alto riesgo de sangrado.
c. Se suspende a las dos semanas y después se completan tres meses con anticoagulantes orales.
d. En ausencia de sangrado se recomienda mantener tratamiento con HBPM durante el tratamiento quimioterápico activo.

CASO CLÍNICO 2

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTE CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO EN TRATAMIENTO 2.ª LÍNEA CON AXITINIB

ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 59 años.

Alérgicos: No alergias medicamentosas conocidas

Hábitos tóxicos: Ex fumador desde hace 11 años. No hábito alcohólico.

Médicos

- Hipertensión arterial (HTA).
- No diabetes mellitus.

Quirúrgicos: Nefrectomía radical izquierda en 1996 por CCR.

Sociolaborales: Ha trabajado con metales preciosos durante > 25 años.

Tratamiento habitual

- Enalapril 10 mg al día.

HISTORIA ONCOLÓGICA

- Nefrectomía radical izquierda en 1996 por carcinoma de células renales pT3 pN0.
- En 2002 presentó metástasis cerebral única en lóbulo parietal derecho que fue tratada con exéresis quirúrgica de la lesión y radioterapia sobre el lecho quirúrgico.
- Posteriormente, en el mismo año 2002, se diagnostica de metástasis pulmonares que se trataron con interferón alfa, consiguiendo una respuesta parcial de enfermedad.
- En noviembre de 2008 presenta progresión de los nódulos pulmonares y aparición de adenopatías mediastínicas y un nódulo pancreático sugestivo de metástasis:
  - En enero de 2009 inicia tratamiento con sunitinib con criterios de respuesta parcial tras el 4.º ciclo.
  - El tratamiento se suspende en junio de 2011 por aparición de HTA grado III y estabilidad de las lesiones pulmonares.
- En TAC de diciembre de 2013 se observa crecimiento de las adenopatías mediastínicas y de los nódulos pulmonares múltiples bilaterales:
  - Se decide retratar con sunitinib obteniendo una respuesta parcial tras 3 ciclos.
  - El tratamiento se suspende en julio de 2014 por toxicidad cardiaca (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [FEVI] 38,3%), con estabilización de las lesiones tumorales.

ENFERMEDAD ACTUAL

- En la revisión de julio de 2015 se observa nueva progresión pulmonar, aparición de una nueva lesión cerebral en región núcleo caudado izquierdo y una metástasis gástrica (biopsia 14/7/15):
  - El 18/9/15 se realiza radiocirugía sobre la lesión cerebral en cabeza-cuerpo del núcleo caudado izquierdo.
  - Posteriormente, se decide iniciar tratamiento 2.ª línea con axitinib 5 mg/12 h que empieza el 1/10/2015.
- En la primera valoración de respuesta tras dos meses de tratamiento (TAC 4/12/2015) se observa una reducción de tamaño de los nódulos pulmonares, así como de la lesión en pared gástrica, considerándose una respuesta parcial al tratamiento.
- El 17/4/2016 acude a Urgencias por dolor intenso en pantorrilla izquierda de varios días de evolución que le impide el descanso nocturno y aumento de volumen de la pierna e impotencia funcional. No disnea, no dolor torácico, no síncope ni hemoptisis.

Exploración física

- Constantes vitales: temperatura axilar 36,1 ºC; TA 163/104 mm Hg; frecuencia cardiaca (FC) 78 lat/min; Sat.O_2 98% (sin oxígeno). Peso 65 kg.
- Auscultación cardiaca (AC): rítmica sin soplos.
- AP: murmullo vesicular conservado. No ruidos sobreañadidos.
- Miembros inferiores (MMII): miembro inferior izquierdo edematoso, dolor a la palpación en región gemelar. Pulso pedio, tibial posterior y femoral presentes y simétricos respecto a miembro contralateral.

Pruebas complementarias

- Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal a 70 lpm. Eje 30º. Conducción auriculoventricular (AV) normal. QRS estrecho. Repolarización normal. No S1Q3T3. Sin cambios respecto a previos.
- Bioquímica: glucosa 112 mg/dL; creatinina 0,78 mg/dL; AST/GOT (glutamato-oxalacetato transaminasa) 28 U/L; ALT/GPT (glutamato-piruvato transaminasa) 43 U/L; LDH 282 U/L; proteína C reactiva 6,0 mg/L.
- Hemograma: hematíes 5,26 × 10^6/µL; hemoglobina 13,1 g/dL; hematocrito 41,7%; leucocitos 7,64 × 10^3/µL; neutrófilos 5,99 × 10^3/µL; linfocitos 1,12 × 10^3; plaquetas 127 × 10^3/µL.
- Hemostasia: tiempo de protrombina 12,0 segundos; índice de Quick 100,0%; INR 1,00; tiempo de tromboplastina parcial activada 27,4 segundos; fibrinógeno calculado 414 mg/dL; dímeros D 1.111 ng/mL.
- Radiografía (Rx) de tórax: pulmones sin consolidaciones ni signos de edema. Nódulo conocido en lóbulo inferior izquierdo (LII) de 14 mm (campo inferior pulmón izquierdo). Mediastino centrado normal. No derrame pleural.
- Ecografía doppler de miembro inferior izquierdo (14/4/16): se observa la vascularización superficial y profunda de miembro inferior izquierdo. TVP en vena poplítea izquierda, que se extiende distalmente por tronco tibioperoneo, tibiales anterior y posterior y peroneas, hasta canal retromaleolar, afectando también a safena menor.

Actitud diagnóstica-terapéutica y evolución

El paciente se diagnostica de una TVP en vena poplítea izquierda y, dado que no presenta contraindicaciones para un tratamiento ambulatorio, se decide pautar HBPM a dosis terapéuticas (ajustadas a su peso), media de compresión elástica ascendente y se remite a consultas externas de Oncología para su seguimiento.

- Tras dos semanas de tratamiento con HBPM se observa una mejoría clínica importante con desaparición del dolor y del edema en la pierna izquierda, por lo que se decide reiniciar el tratamiento con axitinib a la misma dosis de 5 mg/12 h, mantener la HBPM a dosis terapéuticas y solicitar una ecografía doppler de seguimiento.

CUESTIONARIO 2

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

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la enfermedad tromboembólica en este paciente es falsa?:
a. Los datos publicados en la literatura no evidencian un aumento del riesgo de ETV con el uso de inhibidores orales de la tirosina quinasa (ITK) de receptores con acción antiangiogénica.
b. El uso de ITK con acción antiangiogénica aumenta la incidencia y el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (ETA).
c. Sería recomendable la profilaxis antitrombótica con HBPM dado el alto riesgo de ETV.
d. Antes de iniciar un tratamiento antiangiogénico, los factores de riesgo cardiovascular predisponentes (hipertensión, hiperlipidemia y diabetes) deben ser manejados adecuadamente y estar controlados.

2. ¿Cuál sería su próxima maniobra diagnóstica-terapéutica?
a. Se trata de una TVP poplítea izquierda, por lo que iniciaría tratamiento con HBPM.
b. Realizaría una ecografía doppler de miembro inferior izquierdo para confirmar sospecha de TVP e iniciaría tratamiento con HBPM si se confirma el diagnóstico.
c. Realizaría una ecografía doppler de miembro inferior izquierdo para confirmar la TVP; una angio-TAC torácica para descartar un tromboembolismo pulmonar incidental asociado e ingresaría al paciente para iniciar tratamiento con heparina no fraccionada intravenosa.
d. Realizaría una ecografía doppler de miembro inferior izquierdo para confirmar la TVP; una angio-TAC torácica para descartar un tromboembolismo pulmonar incidental asociado e ingresaría al paciente para la colocación de un filtro de vena cava dado el alto riesgo de sangrado que presenta el paciente.

3. Respecto al tratamiento con axitinib, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera?
a. Ante un ETV se debe suspender el tratamiento con axitinib de forma permanente.
b. El episodio de TVP en vena poplítea que ha presentado el paciente no tiene relación con el tratamiento con axitinib, por lo que no se debe suspender su administración.
c. Sería recomendable suspender axitinib, mantener la HBPM y, una vez estabilizado el tratamiento anticoagulante durante un mínimo de dos semanas y en ausencia de complicaciones hemorrágicas, reintroducir axitinib con cautela.
d. Ante una recurrencia, progresión o aparición de un nuevo ETV no sería necesario suspender de forma definitiva el tratamiento con axitinib: se interrumpiría de forma momentánea mientras se resuelve el episodio y posteriormente se reintroduciría pero con una reducción de dosis.

Formación Médica Continuada

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

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

www.springerhealthcareacademy.com

Siga estos pasos para completar el registro:

1. Haga clic en **Registrarse** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **crear cuenta**.
2. Recibirá un email con un enlace para la confirmación del registro.
3. Una vez confirmado, entre de nuevo en la plataforma e introduzca su email y la contraseña elegida en el momento del registro, pudiendo así acceder como usuario confirmado.
4. Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos 2017**. 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.

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

© 2017 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2017 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.

ROVEZZ4330

Depósito legal: M-XXXXX-2017

Con la colaboración de:

Investigamos para crecer en salud