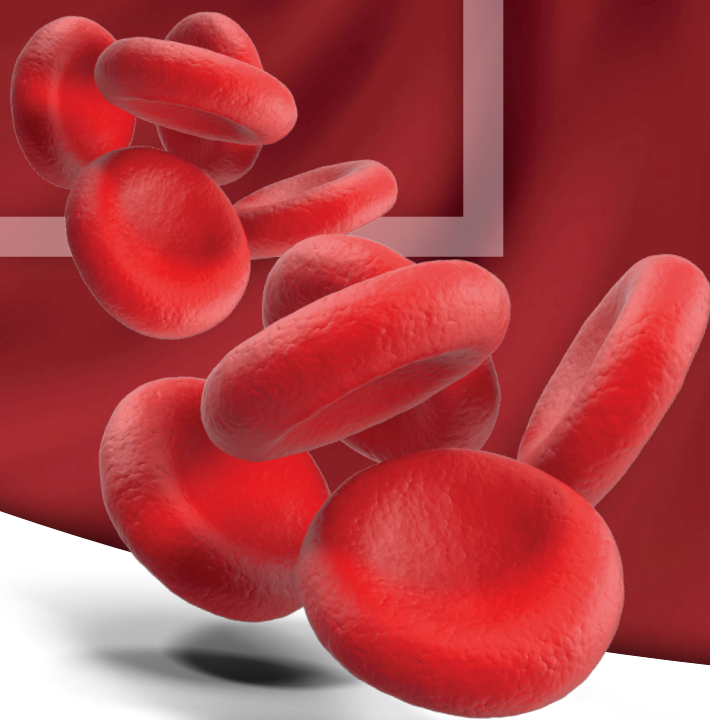


GUÍA GALLEGA DE MANEJO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER II EDICIÓN



Con el aval de:

SOG Sociedad Oncológica de Galicia





ISBN:

978-84-09-1419-4

Editores:

Dr. Alberto Rivera Gallego

Dr. Rafael López López

Autores:

Dra. Begoña Campos Balea

Dra. Elena Fernández Bouza

Dra. Cristina Barbagelata López

Dra. Elena M. Brozos Vázquez

Dra. Iria Carou Frieiro

Dra. Isaura Fernández Pérez

Dra. Leticia Iglesias Rey

Dra. María Quindós Varela

Dra. Marta Carmona Campos

Dra. Silvia Antolín Nóvoa

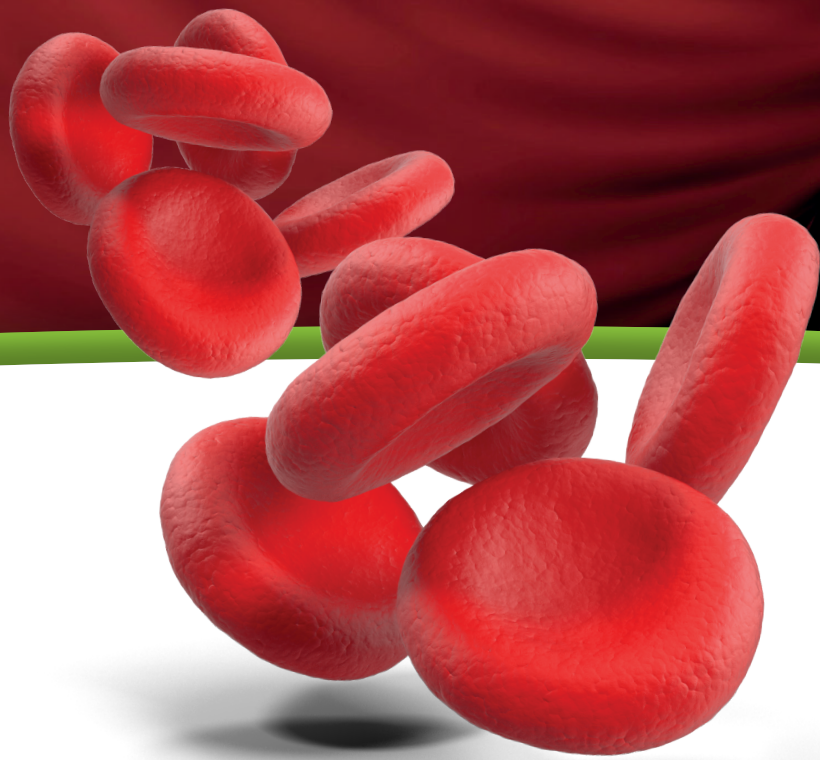
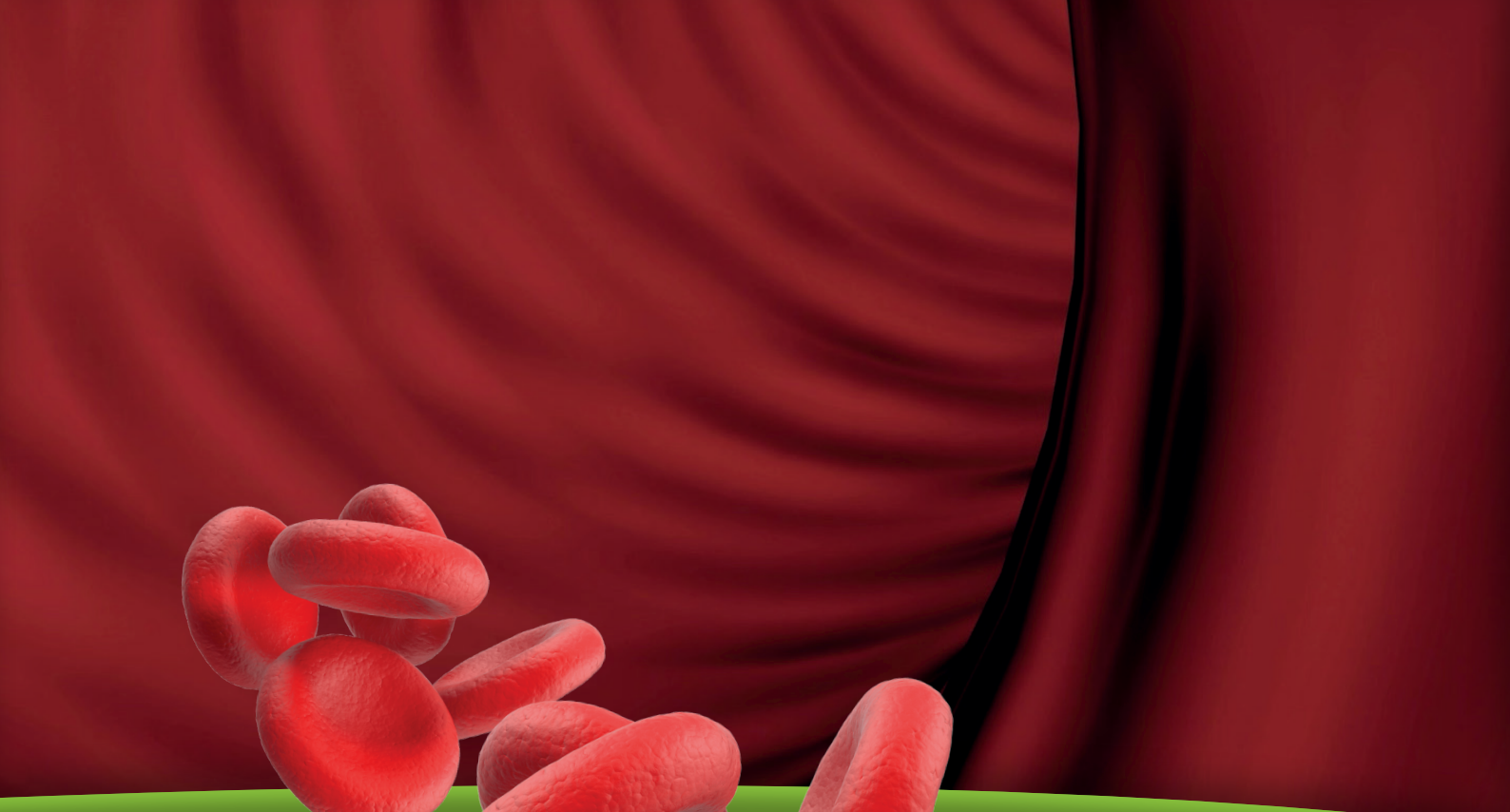
Patrocinado por:

LEO Pharma

Editorial: **Bubblegum Communication Services SL.**

Lugar de Publicación: **Barcelona**

Fecha de Publicación: **25 de octubre de 2019**



ÍNDICE

| | |
|--|----|
| PRÓLOGO | 6 |
| 1 Anticoagulación a largo plazo <i>Marta Carmona Campos / Begoña Campos Balea</i> | 8 |
| 2 Retrombosis y cáncer <i>Isaura Fernández Pérez / Leticia Iglesias Rey</i> | 12 |
| 3 Manejo de la anticoagulación en el paciente oncológico con trombocitopenia <i>Iria Carou Frieiro / Elena María Brozos Vázquez</i> | 16 |
| 4 Manejo de la anticoagulación en el paciente oncológico con sangrado <i>Iria Carou Frieiro / Elena María Brozos Vázquez</i> | 20 |
| 5 Enfermedad Tromboembólica Venosa e Insuficiencia Renal en pacientes oncológicos <i>Alberto Rivera Gallego</i> | 22 |
| 6 Trombosis asociada a catéter <i>Leticia Iglesias Rey / Isaura Fernández Pérez</i> | 26 |
| 7 Manejo de la trombosis en presencia de fármacos protrombóticos a largo plazo <i>María Quindós Varela / Sílvia Antolín Novoa</i> | 28 |
| 8 Enfermedad tromboembólica venosa incidental <i>Cristina Barbagelata López</i> | 34 |
| 9 Ajuste de anticoagulación en poblaciones especiales: edad avanzada <i>Elena Fernández Bouza</i> | 38 |
| 10 Anticoagulación en poblaciones especiales pesos extremos y cirrosis <i>Cristina Barbagelata López</i> | 42 |
| 11 Interacciones medicamentosas con anticoagulantes de acción directa <i>Elena María Brozos Vazquez / Isaura Fernández Pérez Begoña Campos Balea</i> | 46 |
| 12 Trombosis venosa superficial <i>Elena Fernández Bouza</i> | 48 |
| POSOLOGÍA ACODS ETV | 52 |

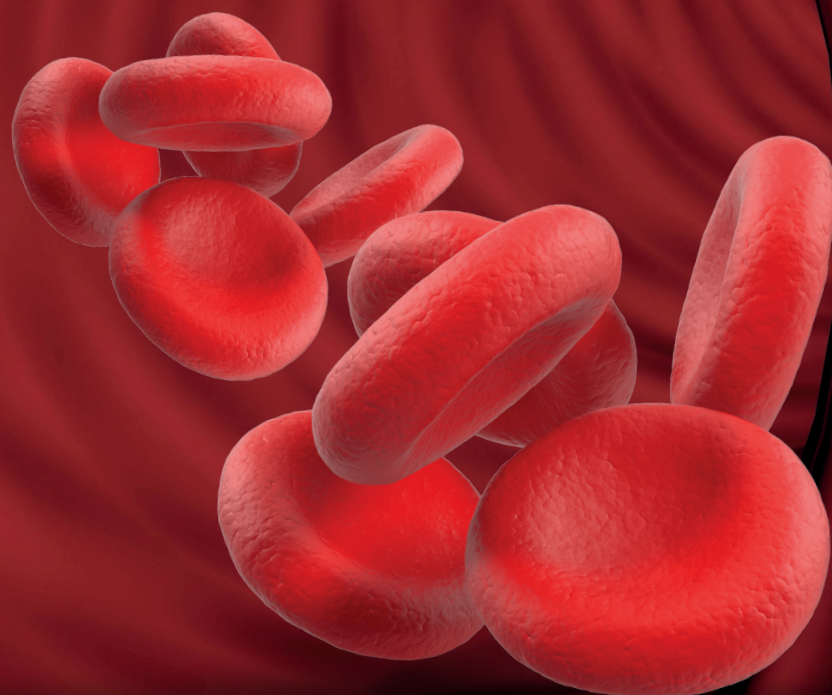
PRÓLOGO

-6-

Llega a la luz esta segunda edición de la **“guía gallega de manejo de la trombosis asociada al cáncer”** fruto de la constancia y el tesón de un grupo de clínicos interesados en ofertar homogeneidad en la toma de decisiones en esta frecuente patología.

Han surgido importantes avances desde la primera edición lo que nos ha llevado a reunirnos en diferentes ocasiones intercambiando conocimientos científicos y del día a día, con el único fin de ofertar la mejor toma de decisiones en los distintos escenarios.

Aunque mas amplia, no cambia la estructura ni el fin que no es otro que el de aportar de forma ágil una solución a este problema, reduciendo, en la manera de lo posible la variabilidad en el manejo en nuestra Comunidad y, a ser posible, reducir el impacto negativo que la trombosis presenta en nuestros pacientes con cáncer.



Estamos convencidos que trabajar de manera conjunta, coordinada y uniforme conduce a una reducción de la morbimortalidad, evita pruebas y tratamientos innecesarios y facilita la integración en los planes de salud de nuestra Comunidad Autónoma.

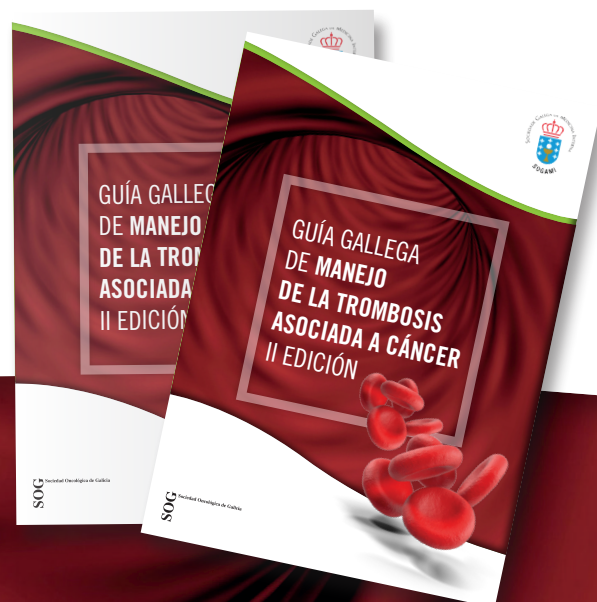
Nuestra pretensión es que esta guía sea práctica, sencilla y guíe el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con trombosis y cáncer

Rafael López López

*Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
de Compostela*

Alberto Rivera Gallego

*Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo*



Marta Carmona Campos¹; Begoña Campos Balea¹

¹ Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti

La **anticoagulación a largo plazo** es aquella que se establece más allá de los 7-10 primeros días desde el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Su objetivo es **completar el tratamiento de la fase aguda y prevenir nuevos eventos trombóticos**.

En la fase aguda, el tratamiento de elección es la **HBPM**.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) frente a anti-vitamina k (AVK)

Aunque los fármacos AVK son el tratamiento anticoagulante clásico a largo plazo en la población general, múltiples factores asociados al cáncer y sus tratamientos (malnutrición, vómitos, disfunción hepática, interacciones medicamentosas y trombocitopenias) hacen que no sea el tratamiento idóneo en estos pacientes. En este sentido, surgen las HBPM como una alternativa eficaz y segura.

Disponemos de cinco ensayos clínicos fase III que exploran la anticoagulación prolongada en términos de recurrencia, complicaciones y mortalidad de las HBPM frente a los derivados cumarínicos, presentando una menor tasa de recurrencia del episodio tromboembólico sin incremento en la tasa de complicaciones (hemorragias mayores y trombocitopenia)¹⁻⁵.

Esta superioridad de las HBPM frente a los AVK viene corroborada por varios metaanálisis⁶⁻¹⁰. Por este motivo, las HBPM se posicionan como fármaco de elección en el tratamiento a largo plazo en los pacientes con cáncer.

No existen ensayos clínicos comparativos entre las diferentes HBPM, por lo que no se dispone de evidencia para recomendar una heparina frente a otra.

Dosis óptima de HBPM:

En 2010 se publica un metaanálisis en el que se compara la eficacia en términos de reducción de tasa de retrombosis con HBPM a dosis altas, intermedias y bajas. Tanto las dosis

plenas como las intermedias demostraron una reducción de riesgo de retrombosis, no así las dosis profilácticas¹¹.

En la rama experimental del estudio CLOT se emplea un esquema con reducción de dosis de la Dalteparina tras el primer mes de tratamiento¹, y este esquema se utiliza en la actualidad como brazo comparador en muchos estudios¹²⁻¹⁴.

Tiempo de anticoagulación:

Los estudios fase III utilizaron el esquema de 3 o 6 meses, y no existen estudios que comparen la anticoagulación durante 3 meses frente a 6 meses, ni estudios aleatorizados que evalúen el papel de la HBPM más allá de 6 meses.

La evidencia para el tratamiento más allá de 6 meses es indirecta, en base a la evidencia de riesgo de recidiva persistente y a la recomendación de las guías clínicas, pues disponemos únicamente de dos estudios de seguridad que evalúan el papel de la HBPM entre 6 y 12 meses.^{15,16}

En el estudio DACUS, tras un periodo de anticoagulación con Nadroparina de 6 meses, se randomizó a los pacientes con trombosis residual a continuar anticoagulación hasta 12 meses u observación, sin detectarse diferencias en la tasa de retrombosis¹⁷.

Dos estudios recientes (TiCAT con tinzaparina y DALTECAN con dalteparina)^{15,16} evalúan la seguridad del tratamiento con HBPM más allá de 6 meses y concluyen que la anticoa-

gulación prolongada a 12 meses resulta segura en términos de sangrado, con una tasa de recidiva más allá de los 6 meses similar a la evidenciada en el primer semestre de tratamiento. Dado que son ensayos de una sola rama no comparan la eficacia entre 6 y 12 meses de anticoagulación^{15,16}. Por tanto, la anticoagulación más allá de los 6 meses para pacientes con cáncer activo debe evaluarse de forma intermitente para garantizar un perfil continuo favorable de riesgo-beneficio²⁰.

Ante la limitada evidencia científica, y de acuerdo con las principales guías clínicas y consenso de expertos (*SEOM, ESMO, NCCN, ASCO, CHEST, ISTH, FOTROCAN Delphi*)¹⁸⁻²⁴, de manera prácticamente unánime se recomienda anticoagulación durante 6 meses y prolongar el tratamiento en aquellos pacientes con cáncer activo y/o tratamiento activo oncológico, teniendo en cuenta y reevaluando periódicamente el riesgo de trombosis frente al riesgo de sangrado.

En este sentido, en una guía reciente en la que colaboran diferentes sociedades científicas españolas *SEMI-SEOM-SETH* se elabora una tabla que nos puede ayudar a decidir la continuación del tratamiento > 6 meses y la dosis de HBPM en función de determinados factores de riesgo.²⁵

Tabla 1. Dosis de HBPM > 6 meses²⁵.

| | HBPM A DOSIS PLENA | HBPM A DOSIS INTERMEDIA O DE PROFILAXIS | AUMENTAR 25% DOSIS |
|-------------------------------------|--|---|--|
| TIPO DE EVENTO | TEP sintomático de alto riesgo | - TEP incidental - TVP distal - Trombosis asociada a catéter | TEV recurrente a pesar de dosis plenas de HBPM |
| CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE | Obesidad, inmovilización, trombofilia, insuficiencia venosa, varices, síndrome posttrombótico | - Insuficiencia renal - Trombopenia | |
| TIPO DE NEOPLASIA | - Enfermedad metastásica - Compresión vascular por el tumor - Tumores de alto riesgo: esofagogástricos, páncreas, pulmón | Tumores de "bajo riesgo" como cáncer de mama, próstata | |
| TRATAMIENTO | - Quimioterapia - Hormonoterapia eritropoyetina | - Inmunoterapia - Terapias "diana" | |
| RIESGO DE SANGRADO | - Sin antecedentes - Bajo riesgo de sangrado | - Historia previa de sangrado - Sangrado tumoral - Fármacos antiplaquetarios o antiangiogénicos | |

Anticoagulantes orales de acción directa:

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) han sido evaluados en el tratamiento y prevención de la trombosis en varios estudios fase 3 en los que se incluyeron un bajo porcentaje de pacientes con cáncer (2.0–10.0%). En todos ellos la rama control fue un fármaco AVK. En el análisis del subgrupo de pacientes con cáncer de estos estudios se observó una eficacia de los ACODs al menos no inferior al AVK, sin incremento del riesgo de sangrado²⁶⁻³⁰. Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas de estos estudios confirman estos hallazgos³¹⁻³⁵.

Dos metaanálisis comparan de forma indirecta las 3 opciones de anticoagulación disponibles: HBPM, ACODs y AVK. En ambos se reporta una mayor disminución del riesgo de retrombosis de HBPM frente a AVK, siendo similar para ACODs frente a AVK, sin una diferencia estadísticamente significativa para el riesgo de sangrado^{12,36}.

Dos estudios de reciente publicación evalúan el papel de los ACODs en pacientes con cáncer activo diagnosticados de trombosis, comparados con HBPM:

- El **SELECT-D TRIAL** es un estudio piloto de Rivaroxabán frente a Dalteparina. No se encuentran diferencias significativas en cuanto a la tasa de retrombosis pero sí una mayor tasa de sangrados en la rama de Rivaroxabán, especialmente en los pacientes con diagnóstico de cáncer esofagógico¹³.
- El **HOKUSAI VTE CANCER TRIAL** es un estudio fase III de no inferioridad de Edoxabán frente a Dalteparina, positivo para su objetivo principal de no inferioridad en tasa de retrombosis o sangrado mayor.

Aunque la tasa de retrombosis fue inferior para la rama asignada a Edoxabán, no alcanzó significación estadística. La tasa de sangrado mayor fue superior para el grupo de Edoxabán, estadísticamente significativo. El incremento en la tasa de sangrados se asoció al mayor número de hemorragias digestivas, predominantemente de tracto superior, en pacientes con cáncer gastrointestinal^{14,37}.

Ambos estudios se incluyen en un reciente metaanálisis que compara la eficacia y seguridad de los ACODs frente a las HBPM. De forma consistente con los estudios previos, los ACODs presentan una tasa de retrombosis inferior, aunque no estadísticamente significativa, y un tasa de sangrado mayor superior que alcanza significación estadística. Destaca una mayor duración de la anticoagulación en los pacientes en tratamiento con ACODs, lo cual podría explicar en parte estos resultados³⁸.

En base a estos datos, recientemente se han actualizado las principales guías clínicas y destacan que para el tratamiento anticoagulante a largo plazo se pueden utilizar HBPM, edoxaban, o rivaroxaban durante al menos 6 meses. También hacen referencia a que hay un aumento en el riesgo de hemorragia mayor con ACODs, particularmente observado en tumores gastrointestinales y posiblemente en los genitourinarios. También recomiendan precaución con ACODs en otras situaciones con alto riesgo de sangrado^{20,23}.

En nuestra opinión, los ACODs son una alternativa a las HBPM para pacientes seleccionados, debiendo evitarse en pacientes con lesiones en tracto digestivo y urinario, con compromiso de la función renal y hepática y prestando especial interés a las interacciones medicamentosas.

Bibliografía:

1. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146.
2. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119(12):1062.
3. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1729.
4. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(4):389.
5. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 Aug;314(7):677-86.
6. Orio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1:1906-1913.
7. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006;130:1808-1816.
8. Noble SI, Shelley MD, Coles B et al. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9(6):577.
9. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006650.
10. Laporte S, Bertolotti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res* 2012;130:853-8.
11. Romera-Villegas A, Cairois-Castellote MA, Vila-Coll R et al. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonist in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surgery* 2010 Nov;24:628-63.
12. Posch F, Königsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136: 582-89.
13. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 May 10;JCO2018788034. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034
14. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-624.
15. Luis Jara-Palomares a, Aurora Solier-Lopez, Teresa Elias-Hernandez et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thrombosis Research* 157 (2017) 90-96.
16. C. W. Francis, C.M. Kessler, S.Z. Goldhaber et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 1028-1035.
17. Mariasanta Napolitano, Giorgia Saccullo, Alessandra Malato et al. Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Related Deep Vein Thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3607-12.
18. Vanessa Pachón Olmos, María José Ramos Gallo, Maite Antonio Rebollo et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. *Consenso SEACV-SEOM*. *Med Clin (Barc)* 2015;144(Suppl 1):3-15.
19. M. Mandala, A. Falanga, F. Roila. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Suppl 6):vi85-vi92, 2011.
20. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>.
21. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2. 2018.
22. Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352.
23. Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer *Lancet Oncol* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).
24. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A., Calderon C. et al. FOTROCAN Delphi consensus statement regarding the prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in areas of uncertainty and low quality of evidence. *Clin Transl Oncol*. 2017 Aug;19(8):997-1009.
25. Vanessa Pachón, Javier Trujillos-santos, Pere Domenech et al. Cancer-Associated Thrombosis:beyond Clinical Practice Guidelines-A multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) expert Consensus. *TH Open* 2018;2:e373-e383.
26. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.
27. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015; 114: 150-57.
28. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2187-91.
29. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15.
30. Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol* 2016;3: e379-87.
31. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147: 475-83.
32. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Lecumberri R et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 774-82.
33. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968-75.
34. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1116-20.
35. Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, Rasmussen LH, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014; 9: e114445.
36. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 1214-19.
37. Kraaijiapoel N, Di Nisio M, Mulder FI et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. 2018 Aug;118(8):1439-1449.
38. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018 Mar 2. pii: S0049-3848(18)30216-0.

2

Retrombosis y cáncer

Isaura Fernández Pérez¹; Leticia Iglesias Rey²

¹ Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

² Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

La evolución de la ETV en el paciente con cáncer es más agresiva, con un riesgo de recidiva hasta 3 veces superior¹. Riesgo que además aumenta en estadios avanzados de la enfermedad.

Los **factores de riesgo de retrombosis en pacientes con cáncer están poco establecidos**. Una revisión sistemática encontró los siguientes factores: estadio IV, cáncer de pulmón, edad joven, diagnóstico de cáncer reciente (<3 meses) y el adenocarcinoma².

El análisis de los datos del **estudio RIETE** encuentra como **principales factores de riesgo de retrombosis en pacientes con cáncer**: la edad <65 años (RR 3.0), el diagnóstico de TEP (RR 1.9) y el diagnóstico reciente de cáncer en los últimos 3 meses (RR 2.0)³.

Se ha publicado un score que valora el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer (**score de OTTAWA**) que incluye **5 variables independientes y predictivas de riesgo**: sexo femenino (+1 punto), antecedentes de ETV previo (+1 punto), cáncer de pulmón (+1 punto), cáncer de mama (-1 punto) y estadio I (-2 puntos). La puntuación total puede oscilar entre -3 y +3. El modelo fue validado de forma inicial utilizando datos de los **ensayos CLOT y CANTHANOX** n=819, y posteriormente en 2012 utilizando una cohorte retrospectiva n=543, pero no ha sido totalmente reproducible. Los pacientes se estratificarían como de bajo riesgo de recurrencia de ETV (puntuación ≤0, 4.5% riesgo de recidiva) y alto riesgo (puntuación de ≥1, 19% riesgo de recidiva). Los estudios de validación externa que utilizan el modelo de estratificación de riesgos de **OTTAWA** son contradictorios; quizás porque el modelo de **OTTAWA** es demasiado reduccionista. Se necesitan estudios aleatorizados de validación más amplios, con una población más diversa e introducir nuevos marcadores moleculares para evaluar mejor esta escala o crear nuevas escalas que puedan implementarse en la práctica clínica^{4,5,17}.

Un análisis de biomarcadores antes de iniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes incluidos en el **estudio CATCH**, encuentra como factores de riesgo de retrombosis la compresión venosa y el diagnóstico de tumores hepatobiliares, y como biomarcadores el factor tisular elevado (FT) >65pg/ml y la elevación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) >75mg/l⁶.

En cuanto a seleccionar **grupos de riesgo de reTVP**, el **estudio DACUS** publicado en 2014⁷, en 347 pacientes con cáncer y **TVP tratados** durante 6 meses **con HBPM**, encuentra que los pacientes sin trombosis residual

tras 6 meses de tratamiento constituyen un grupo de bajo riesgo de recaída, pero este estudio también mostró que prolongar el tratamiento con HBPM hasta 1 año en aquellos con trombosis venosa residual (TVR) no reducía significativamente la tasa de recidiva de ETV al retirar la anticoagulación.

Algunos **biomarcadores (Dímero D, hs-PCR)** podrían ser de utilidad para **identificar pacientes con cáncer activo** (pero controlado) con bajo riesgo de recurrencia, en los que sería seguro retirar la anticoagulación tras 6 meses¹⁸. En el **estudio Hispalis** niveles elevados del Dímero D (>600 ng/mL) y hs-CRP (>4.5 mg/L) a los 21 días después de la interrupción de la anticoagulación se asoció con el riesgo de recurrencia de ETV en pacientes con cáncer activo¹⁸.

HBPM VS AVK:

Los estudios que comparan AVK con las diferentes HBPM encuentran que la tasa de retrombosis es menor durante el tratamiento con HBPM que con AVK. En 2 metanálisis se encuentra una reducción relativa del riesgo de retrombosis del 53 y del 47% respectivamente frente al tratamiento con AVK^{8,9}.

Manejo de la retrombosis:

Las recomendaciones para el tratamiento del tromboembolismo venoso relacionado con el cáncer (TEV) en pacientes que ya reciben tratamiento anticoagulante se basan en evidencias de baja calidad.

1.

Ajuste de dosis o inicio de fármaco alternativo: un estudio retrospectivo (Carrier et al.) (n=70) en pacientes con cáncer y ETV recidivada mostraba que aumentar a dosis terapéuticas (si dosis inadecuadas), aumentar un 25% la dosis (si la dosis era correcta) y cambiar a HBPM si estaba con AVK, conseguía que solo el 8.5% de los pacientes recidivaran, con un riesgo de hemorragia bajo (4.6%)¹¹.

La posibilidad de sesgo de selección y confusión limita las inferencias de todos estos estudios retrospectivos. Por lo que las guías ASCO

comentan que actualmente no hay datos que evalúen si la alteración de dosis es útil en este contexto¹⁶. En base a este pequeño estudio, las principales guías^{10,16} sugieren tratar la retrombosis siguiendo el siguiente esquema:

- *Si el paciente está a tratamiento con dosis de HBPM reducidas: aumentar a dosis terapéutica.*

- *Si está con dosis plena: aumentar un 25% la dosis siempre que el grado de insuficiencia renal lo permita- (las guías ACCP recomiendan incrementar entre el 25-30% la dosis, grado de recomendación 2C, y ASCO entre el 20-25%, sin establecer grado de recomendación).*

- *Si se produce recidiva en pacientes con AVK con INR en el rango subterapéutico: se debe tratar con HBPM o HNF hasta que INR alcance el rango terapéutico e investigar las posibles causas como pueden ser las interacciones medicamentosas, el incumplimiento o el aumento de la ingesta de vitamina K.*

- *Si se produce recidiva en pacientes con AVK en el rango terapéutico: cambiar a HBPM a dosis terapéuticas.*

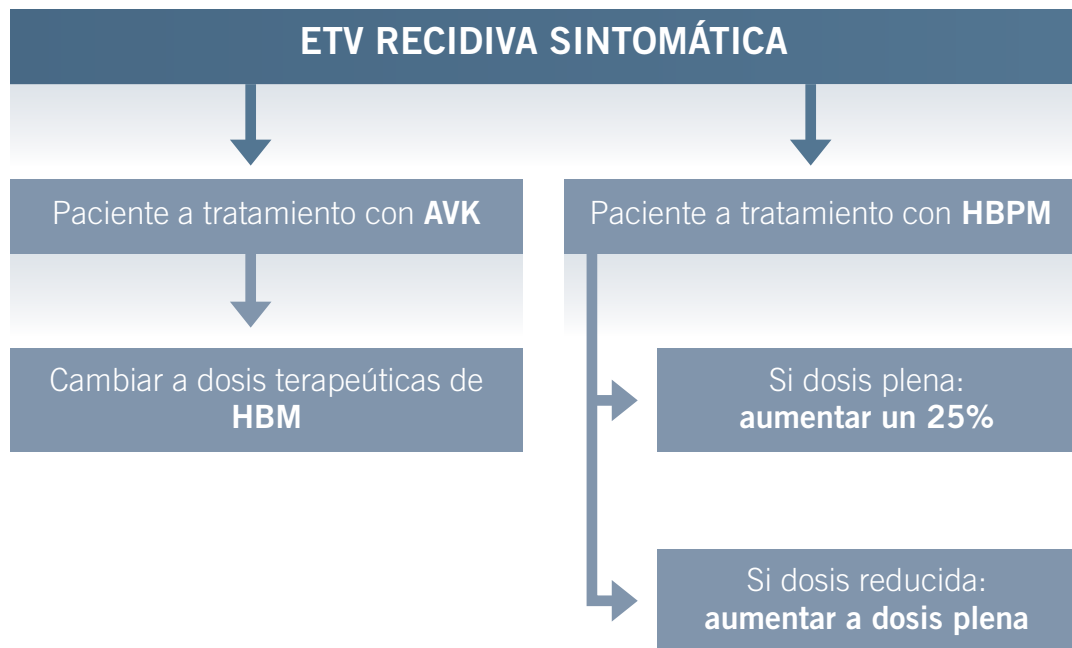
2.

Filtro de cava (FVC): no hay evidencia respecto al uso de FVC en pacientes con cáncer.

En general se asocia a mayor riesgo de recidiva¹²⁻¹⁵, por lo cual se debería plantear solo en casos de contraindicación a la anticoagulación o ante EP recurrente a pesar de una correcta anticoagulación.

Como medida adicional para ajustar la dosis óptima de HBPM se pueden medir en suero los niveles de factor anti-Xa, aunque no existe en la actualidad suficiente evidencia para su uso rutinario en la clínica.

Algoritmo:



Bibliografía:

1. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent Venous Thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-88.
2. Louzada et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22:86-9.
3. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:435.
4. Martha L, Louzada, Marc Carrier, Alejandro Lazo-Langner et al. Development of a clinical Prediction Rule for risk stratification Of Recurrent venous Thromboembolism in patients with cancer-associated venous Thromboembolism. *Circulation* 2012;126:448-54.
5. Den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous Thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013 may;11(5):998-1000.
6. Khorana AA et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism (VTE) in cancer patients from a randomized trial of long-term tinzaparin vs warfarin for treatment The CATH study. *J Clin Oncol* 33,2015 (suppl;abstr 9621).
7. Napolitano M, Saccullo G, Malato A et al Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J. Clin. Oncol* 2014 ;32 (32): 3607–3612.
8. Andras A, Sala tenna A, Crawford F . Vitamin K antagonists or low weight heparin for the long term treatment or symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database sys Rev* 2012;10:CD002001.
9. Kearon C et al. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (2 sup):e419S.
10. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352.
11. Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7 (5):760.
12. Prepic study group. Eight years follow up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC randomized study. *Circulation* 2005;112 (3):416.
13. Wallace MJ et al. Use of inferior vena cava filters and survival in patients with malignancy. *Cancer* 2004;101 (8):1902-7.
14. Eltings LS et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164 (8):1653.
15. Matsuo K et al. Inferior vena cava filter placement and risk of haematogenous distant metastasis in ovarian cancer. *Am j clin Oncol* 2013;36 (4):362.
16. Key NS, Gary H. Lyman, Kari Bohlke, Alok A. Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol* 33:654-656 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>.
17. Carmona-Bayonas A., Sánchez-Cánovas, M., Plasencia, J.M. et al. Key points to optimizing management and research on cancer-associated thrombosis. *Clin Transl Oncol* (2018) 20: 119.
18. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T et al. D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein levels to predict venous thromboembolism recurrence after discontinuation of anticoagulation for cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2018 Oct;119(8):915-921. doi: 10.1038/s41416-018-0269-5.



3

Manejo de la anticoagulación en el paciente oncológico con trombocitopenia

Iria Carou Frieiro¹; Elena María Brozos Vázquez²

¹ Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

² Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

La **trombocitopenia** se define como un **recuento de plaquetas por debajo de 150.000 por μL** . La terapia antitrombótica en el contexto de la trombocitopenia es un problema común que se observa en hasta el 45% de los pacientes con cáncer. Las tasas de hemorragia en pacientes con trombosis venosa asociada a cáncer oscilan entre el 7 y el 33%. La anticoagulación durante la trombocitopenia severa presenta una tasa más alta de hemorragia clínicamente significativa.

En las últimas **guías del ISTH sobre el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer**, comentan que en una revisión sistemática de pacientes con trombosis y trombocitopenia asociada al cáncer se observó un alto riesgo de ETV recurrente (32 [27%] de 119 pacientes) y hemorragia (18 [15%] de 119 pacientes), pero los datos disponibles no respaldan una estrategia de tratamiento sobre otra para tratar la trombosis asociada al cáncer en pacientes con trombocitopenia. Por lo que sugieren que las decisiones sobre el tratamiento y la dosificación deben tomarse caso por caso con la máxima precaución y valorando la **relación beneficio/riesgo**.

En los pacientes con cáncer, trombocitopenia y ETV el ajuste de dosis del tratamiento anticoagulante depende del recuento de plaquetas:

Si $>50.000/\mu\text{L}$ y no evidencia de sangrado \rightarrow dosis completas de anticoagulante.

Entre 25.000 y 50.000/ μL se debe tener en cuenta si:

- ETV aguda (dentro de los primeros 30 días) y alto riesgo de progresión de trombosis \rightarrow dosis completas de anticoagulante (HBPM / HNF) con soporte de transfusión de plaquetas para mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$.

- ETV aguda y bajo riesgo de progresión de trombosis \rightarrow reducción al 50% o dosis profilácticas.

- ETV establecida (más allá de los primeros 30 días) \rightarrow reducción al 50% o dosis profilácticas.

$< 20.000/\mu\text{L}$ \rightarrow suspender anticoagulación temporalmente para reducir los efectos adversos. Valorar reanudar la dosis completa de HBPM cuando el recuento de plaquetas sea superior a 50.000/ μL sin soporte transfusional.

Se debe tener en cuenta el riesgo de progresión de la trombosis.

Pacientes con alto riesgo de progresión de la trombosis:

- ETV en los 30 días anteriores
- TVP extremidad inferior proximal
- EP segmentario o grande
- ECOG (PS) 3-4
- Cáncer activo y/o que reciban tratamiento con quimioterapia
- Trombofilia de alto riesgo (déficit factor V Leiden o déficit de antitrombina).

Pacientes con bajo riesgo de progresión de la trombosis:

- ETV que ocurrió hace más de 30 días
- TVP distal aislada
- EP subsegmental aislado (con ultrasonido bilateral negativo)
- TVP asociada con un factor de riesgo transitorio que ha sido eliminado.

En la trombocitopenia prolongada y grave (<50.000 / μ L) en la que no se puede lograr la anticoagulación con transfusión de plaquetas se debe valorar la inserción de un filtro de vena cava inferior.

Los tumores hematológicos tienen un mayor riesgo de trombocitopenia y por consiguiente de sangrado por lo que se aumenta el umbral para la transfusión profiláctica de plaquetas por encima del valor estándar establecido en 10.000 / μ L.

En relación a la profilaxis de la ETV en pacientes con cáncer y trombocitopenia las guías del ISTH sugieren que si el recuento de plaquetas > 80.000/ μ L, se puede utilizar la profilaxis farmacológica; si el recuento de plaquetas es inferior a 80.000/ μ L, la profilaxis farmacológica solo se puede considerar caso por caso y se recomienda una monitorización cuidadosa y valorando la relación beneficio/riesgo.

La trombocitopenia inducida por heparina (ocurre en 1 de cada 5.000 pacientes hospitalizados, con gran variabilidad según la población estudiada) es un desorden protrombótico mediado por IgG y se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. Cursa con una trombocitopenia brusca (inicio entre los 5 y 10 días del inicio de la heparina), y se caracteriza por un descenso del 50% en el recuento plaquetario con respecto al basal. Si la causa de la trombocitopenia es la heparina, las transfusiones plaquetarias están contraindicadas y se debe suspender la administración de heparina y sustituirla por fondaparinux u otro inhibidor potente de la trombina como la lepirudina, el argatrobán o la danaparoida. Por tanto es aconsejable controlar periódicamente la cifra de plaquetas durante las 2 primeras semanas de administración de heparina.

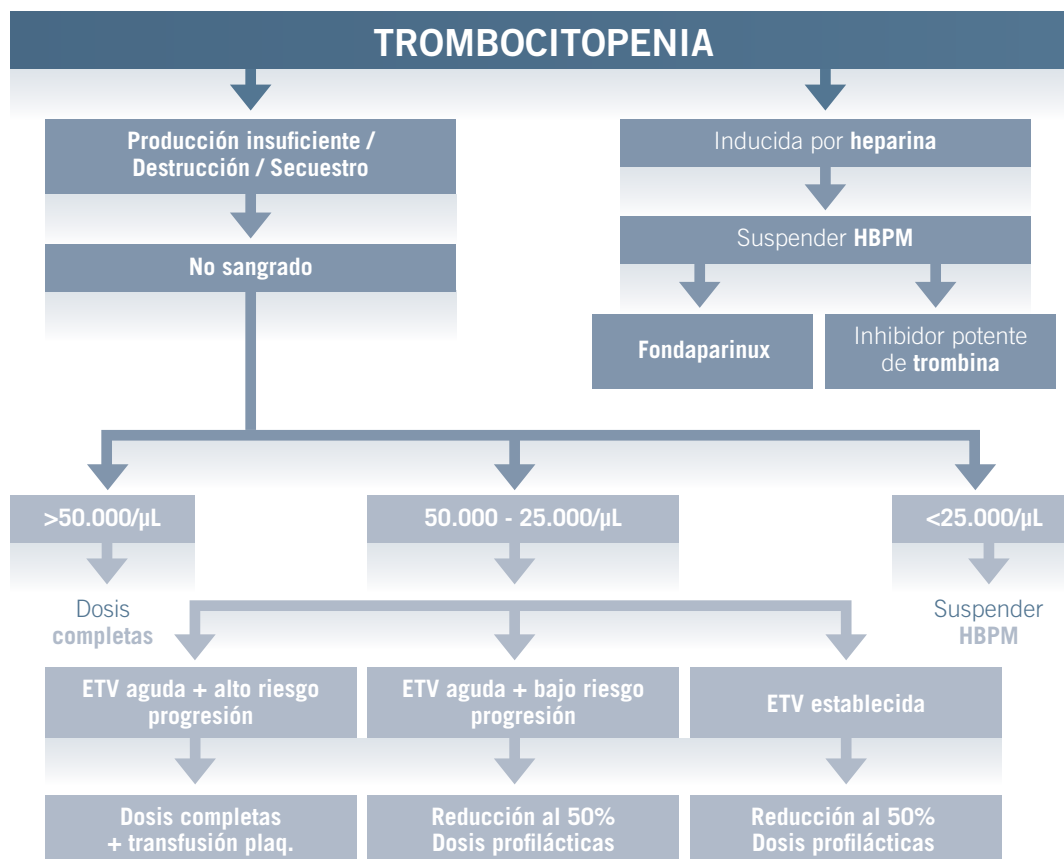
En los pacientes es importante distinguir la causa de la trombocitopenia ya que implica cambios en la actitud terapéutica. Ante la sospecha clínica el sistema de puntuación de las 4 T (tabla 1) permitiría establecer la probabilidad pretest de trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

3. Manejo de la anticoagulación en el paciente oncológico con trombocitopenia

Tabla 1. Sistema de puntuación de las 4 T

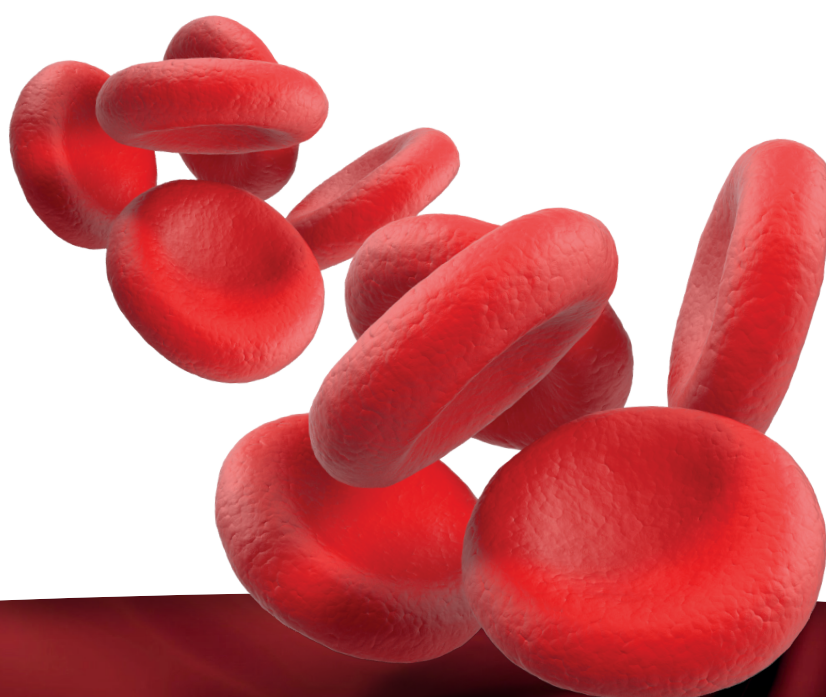
| | 2 PUNTOS | 1 PUNTOS | 0 PUNTOS |
|------------------------------------|--|---|---|
| TROMBOPENIA | Descenso > 50% o nadir 20-100 x 10 ⁹ /l | Descenso 30-50% o nadir 10-19 x 10 ⁹ /l | Descenso < 30% o nadir <10 x 10 ⁹ /l |
| INICIO HEPARINA TROMBOPENIA | 5-10 días o < 1 día si exposición a heparina 30 días previos | > 10 días o < 1 día si exposición 30-100 días previos | < 1 día (sin exposición reciente) |
| TROMBOSIS | Confirmada | Dudosa | No |
| TROMBOPENIA DE OTRA CAUSA | No | Dudosa | Confirmada |

TIH 6-8: probabilidad alta; TIH 4-5: probabilidad intermedia; TIH 0-3: probabilidad baja



Bibliografía:

1. Key NS, Gary H, Lyman, Kari Bohlke, Alok A. Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol 33:654-656 2019: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>. 2. Mandala 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. 3. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Lee AY on behalf of the subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SCC of the ISTH: a reply to a rebuttal. J Thromb Haemost 2014;12:116-17. 4. Farge D, Frere C, Connors JM Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5) 2016; 17: e452-66. 5. Linkins LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e495S-530S. 6. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2009;7Suppl1:9-12. 7. Damon E, Houghton, Nigel S, Key, Neil A, Zakai, Jeffrey P, Laux, Thomas C, Shea & Stephan Moll (2017): Analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism during severe thrombocytopenia in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort, Leukemia & Lymphoma, 2017. 8. Vinholt PJ, Alnor A, Nybo M, Hvas A. Prediction of bleeding and prophylactic platelet transfusions in cancer patients with thrombocytopenia. Platelets. 2016;27(6):547-554. 9. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(3):283-299.



4

Manejo de la anticoagulación en el paciente oncológico con sangrado

Iria Carou Frieiro¹; Elena María Brozos Vázquez²

¹ Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

² Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Las hemorragias mayores pueden suceder entre el 3 y el 8% de los pacientes con **eventos tromboembólicos en tratamiento anticoagulante** durante 3-6 meses. Debemos tener en cuenta que la hemorragia clínicamente significativa se asocia con una supervivencia reducida.

Los factores que aumentan el riesgo de sangrado son: **inmovilidad, metástasis, sangrado reciente, edad avanzada o fallo renal** (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Ante un paciente con un sangrado activo, la decisión clínica debe ser tomada tras identificar y controlar la causa del sangrado, su severidad y su reversibilidad.

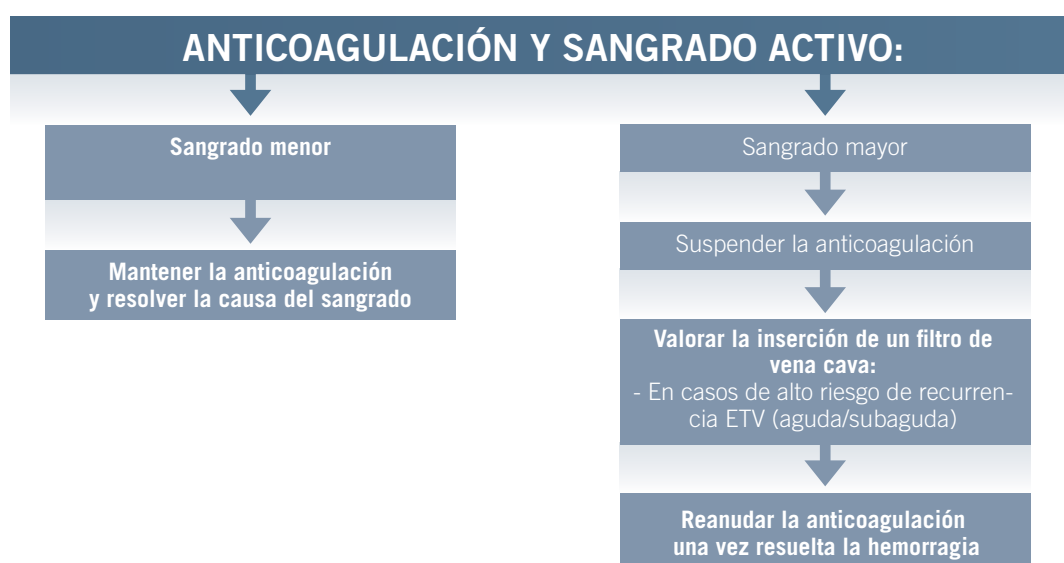
-20-

Si se trata de un sangrado menor (ej. epistaxis) → se mantiene anticoagulación y las medidas van encaminadas a resolver el sangrado.

Si se trata de un sangrado mayor que amenaza la vida del paciente → se debe retirar la anticoagulación, así como implantar medidas para detener el sangrado (intervención quirúrgica, transfusión de hematíes o plaquetas si coexiste trombocitopenia y valorar medidas de reversión de la anticoagulación).

Si el paciente presenta un alto riesgo de recurrencia del evento tromboembólico (trombosis aguda o subaguda) → valorar la posibilidad de un filtro de vena cava inferior.

Una vez que el sangrado se haya resuelto y el riesgo haya desaparecido → la anticoagulación debe ser reanudada (se recomienda dentro del primer mes) valorando reducción de dosis y se debe retirar el filtro de vena cava inferior si está insertado previamente. Si la causa permanece deberemos individualizar cada caso y ajustar la dosis



Bibliografía:

1. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1. 2016. **2.** Javier Trujillo-Santos, José Antonio Nieto, Gregorio Tiberio, Andrea Piccioli, Pierpaolo Di Micco, Paolo Prandoni, Manuel Monreal. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:435-439. **3.** Agnes Y. Y. Lee and Erica A. Peterson. Treatment of cancer-associated thrombosis. October 3, 2013. *Blood* 122 (14). **4.** Carrier M, Khorana AA, Swicker I et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH.

Enfermedad Tromboembólica Venosa e Insuficiencia Renal en pacientes oncológicos

Alberto Rivera Gallego¹

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

La **prevalencia de la insuficiencia renal** en pacientes con cáncer se estima en torno al 12% alcanzando el 23% en aquellos mayores de 75 años¹. Esta misma insuficiencia renal **incrementa el riesgo tanto de sangrado como de trombosis**². La mayoría de los fármacos anticoagulantes se eliminan por vía renal, existiendo diferencias en su bioacumulación entre e intraclases en la insuficiencia renal³.

La evidencia científica en cuanto al uso de anticoagulación es limitada en aquellos pacientes con trombosis venosa asociada a cáncer (TAC) e insuficiencia renal moderada-severa.

Para aclaramiento de creatinina (Clcr) mayor de 30 mL/min las recomendaciones son las mismas que en aquellos pacientes con función renal normal, aconsejando **ajuste de dosis según ficha técnica**.

Aclaramiento creatinina entre 20-30 mL/min

Las HBPM tienen diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas siendo su eliminación fundamentalmente por vía renal por lo que los datos sobre acumulación en la insuficiencia renal no deben trasladarse de una HBPM a otra existiendo una relación inversa entre el peso molecular y el aclaramiento renal^{4,5}. Tinzaparina parece una alternativa segura en pacientes con Clcr mayor de 20 ml/min no teniendo que variar dosis⁶; en un análisis de pacientes con Clcr<60 ml/min del CATCH tampoco existieron diferencias en recurrencias o sangrado mayor entre Tinzaparina y AVK⁷. En un subanálisis del CLOT la Dabigatran fue más eficaz en la prevención de recurrencias con los mismos efectos adversos

que la antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min, aunque en el subgrupo de paciente con aclaramiento menor de 30 mL/min no fue concluyente⁸, no existiendo recomendación de ajuste de dosis. Sí se recomiendan ajuste de dosis para Enoxaparina en ficha técnica (50% reducción, 1 mg/kg/día), aunque parece existir un incremento de sangrado (RR 1.67; IC 95%: 1.12-2.5; p=.01) con respecto a otros anticoagulantes (heparina no fraccionada, Fondaparinux y Tinzaparina) en pacientes con filtrado glomerular <60 mL/min⁹. Con respecto a bemiparina se recomienda un 25% reducción, 82,6 UI/kg/día¹⁰.

Con respecto a los anticoagulantes orales directos (ACOD) reseñar que los pacientes con enfermedad renal terminal no se incluyeron

en los ensayos clínicos y no existen estudios randomizados controlados para aquellos con $\text{Clcr} < 30$ ml/min salvo apixaban que incluyó pacientes hasta 25 ml/min. La ficha técnica de apixaban fue modificada por parte de la FDA en 2014 recomendando el uso de dosis de 5 mg/12 horas incluyendo paciente con enfermedad renal terminal (ver mas abajo, apartado insuficiencia renal terminal^{11,12}). Edoxaban está recomendado en dosis de 30 mg/día en las siguientes situaciones: Clcr entre 15 y 50 ml/min, peso corporal < 60 kg o tratamiento concomitante con inhibidor fuerte de la glicoproteína P. Lo anterior se basa en subanálisis del estudio ENGAGE AF-TIMI¹³ y en un estudio de seguridad en 93 pacientes¹⁴. En el estudio HOKUSAI VTE Cancer, aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min (pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 mL/min fueron excluidos) en tratamiento con edoxaban presentaron mayores sangrados que los tratados con dalteparina¹⁵. Rivaroxaban está aprobado para dosis de 15 mg/día en aquellos pacientes con Clcr entre 15 y 50 ml/min.

Aclaramiento de creatinina < 20 mL/min y enfermedad renal terminal

Los pacientes en hemodiálisis presentan por sí mismo elevado riesgo de trombosis¹⁶ y de sangrado^{17,18}. Cuando se administra un fármaco a pacientes con enfermedad renal en estadio final además de su eliminación renal se deben tener en cuenta otras variables que influyen en su actividad como pueden ser mayor absorción intestinal, disminución de

albúmina, disminución del metabolismo vía citocromo P450, etc¹⁹.

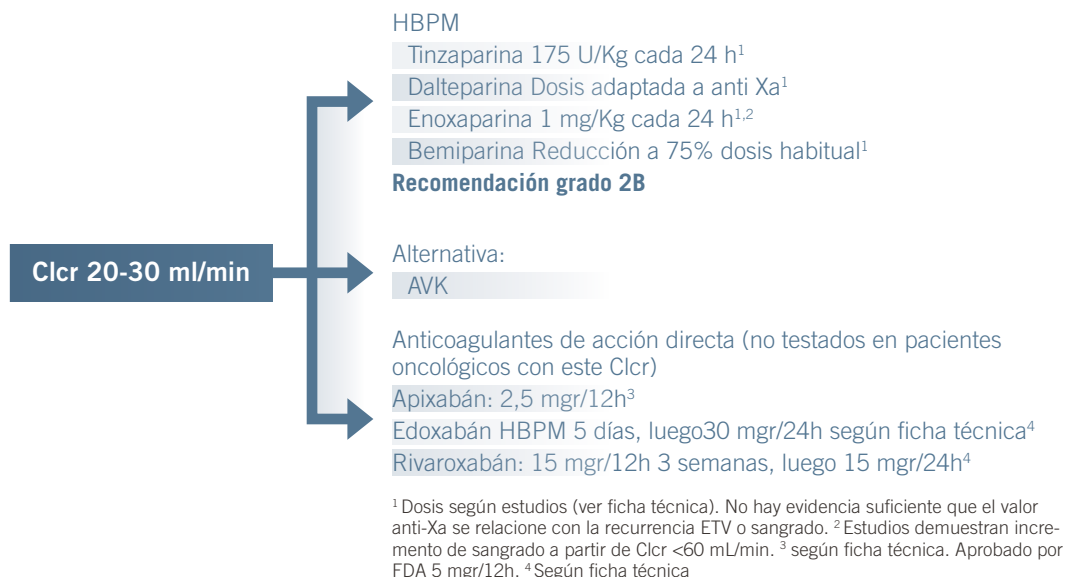
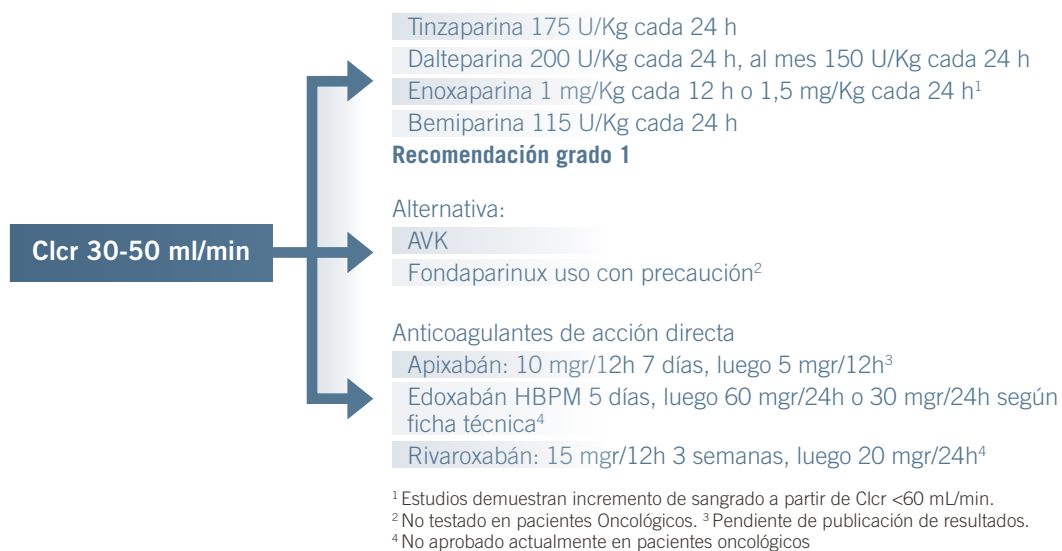
Tradicionalmente las guías clínicas de manejo de la fibrilación auricular (AHA, ACC, HRS) recomiendan los anti-vitamina K como los anticoagulantes de elección en presencia de enfermedad renal crónica o terminal. Sin embargo, su perfil de eficacia/seguridad no está claro, incluyendo un metanálisis en donde no se ofrece protección trombótica existiendo un incremento de sangrado²⁰. A lo anterior habría que añadir la probabilidad, aunque rara, de desarrollo de arteriopatía urémica calcificante con una mortalidad del 50% a corto plazo¹⁸.

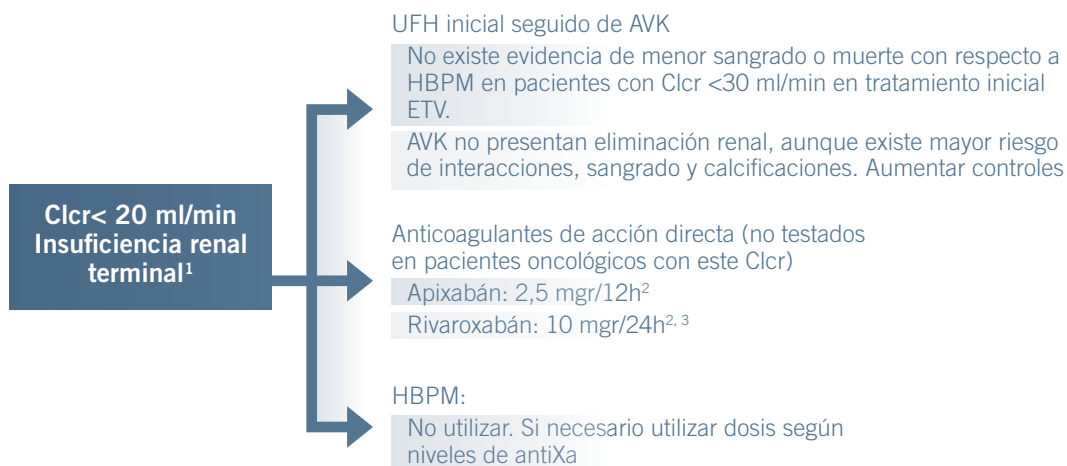
Con respecto a los anticoagulantes directos, apixaban en base a estudios farmacocinéticos ha recibido la aprobación por parte de la FDA para su utilización en esta población en dosis de 5 mgr/12 horas¹¹ y presenta un estudio poblacional en pacientes con fibrilación auricular en donde presenta menores sangrados con no diferencia en eventos trombóticos comparado con anti vitamina K, aunque no presenta estudios en pacientes con ETV y cáncer¹²; el uso de dabigatran y rivaroxaban en vida real no ha obtenido buenos resultados²¹, aunque rivaroxaban está aprobado para su uso por la FDA en dosis de 10 mgr/24h²².

No existen datos suficientes para emplear las HBPM en este grupo de pacientes a dosis terapéuticas^{4,5} por lo que en caso de necesidad imperiosa remitimos a ficha técnica y en todo caso utilizar la medición de anti factor Xa para adaptar su dosificación aunque es necesario

5. Enfermedad Tromboembólica Venosa e Insuficiencia Renal en pacientes oncológicos

internacionales como recomendaciones de autor y las fichas técnicas de los diferentes fármacos lo apuntan no ha demostrado ser eficaz en cuanto a mejor pronóstico hemorrágico o trombótico²³.





¹ No datos en población oncológica. ² Aprobado por FDA. ³ Posible incremento sangrados

Bibliografía:

- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. *Cancer*. 2007;110(6):1376-1384. doi:10.1002/cncr.22904.
- Jalal D, Chonchol M, Targher G. Disorders of Hemostasis Associated with Chronic Kidney Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(01):034-040. doi:10.1055/s-0030-1248722.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. *Chest*. 2012;141(2):e24S-e43S. doi:10.1378/chest.11-2291.
- Schmid P, Fischer AG, Willemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(31-32):438-452. doi:smw-11284.
- Atiq F, Van Den Bemt PMLA, Leebeek FWG, Van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):921-929. doi:10.1007/s00228-015-1880-5.
- Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: The Innohep® in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res*. 2011;128(1):27-34. doi:10.1016/j.thromres.2011.03.002.
- Bauersachs R, Lee A, Kamphuisen P, et al. Renal Impairment, Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding in Cancer Patients with Acute Venous Thromboembolism—Analysis of the CATCH Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(05):914-921. doi:10.1055/s-0038-1641150.
- Woodruff S, Feugère G, Abreu P, Heissler J, Ruiz MT, Jen F. A post hoc analysis of dalteparin versus oral anticoagulant (VKA) therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (rVTE) in patients with cancer and renal impairment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):494-504. doi:10.1007/s11239-016-1386-8.
- Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):757-765. doi:10.1007/s00228-011-1149-6.
- Rico S, Antonijuan RM, Ballester MR, et al. Pharmacodynamics assessment of Bemiparin after multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thromb Res*. 2014;133(6):1029-1038. doi:10.1016/j.thromres.2014.03.038.
- Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):628-636. doi:10.1002/jcph.628.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138(15):1519-1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
- Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
- Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. *Circ J*. 2015;79(7):1486-1495. doi:10.1253/circj.CJ-14-0942.
- Raskob GE, van Es N, Segers A, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(8):e379-e387. doi:10.1016/S2352-3026(16)30057-6.
- Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Net Clinical Benefit of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2471-2482. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.051.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3):A7-A8. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
- Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Buetti J. The intersection of risk and benefit: Is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest*. 2009. doi:10.1378/chest.09-0730.
- Velenosi TJ, Urquhart BL. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(8):1131-1143. doi:10.1517/17425255.2014.931371.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Open Hear*. 2016;3(1). doi:10.1136/openhrt-2016-000441.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972-979. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
- De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, et al. Dose-Finding Study of Rivaroxaban in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):91-98. doi:10.1053/j.ajkd.2015.01.022.
- Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *Oncologist*. 2017;22(2):199-207. doi:10.1634/theoncologist.2016-0214

Leticia Iglesias Rey¹; Isaura Fernández Pérez²

¹ Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

² Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

La colocación de un catéter venoso central (CVC) se asocia a un **aumento de la incidencia de episodios tromboembólicos localizados en extremidades superiores**. La incidencia de trombosis venosa asociada a catéter (TAC) varía según las series¹. Representan más del 80% de las TVP de miembros superiores, pero ocurren en menos del 2% de los pacientes con cáncer que llevan CVC, aunque en dos tercios de los casos suelen ser silentes; una revisión publicada de **Klerk et al. la incidencia de trombosis sintomática se sitúa entre el 0% y el 28%**².

Atendiendo al factor tiempo **podemos clasificar los catéteres venosos centrales (CVC) en 3 categorías: de corta duración** (1-14 días) como son las vías centrales (subclavia, yugular y femoral), **de corta-media duración** (semanas-meses) como los catéteres centrales insertados periféricamente conocidos comúnmente como PICCs, y los **de larga duración** (meses-años): catéteres tunelizados o los dispositivos de acceso venoso totalmente implantados (el más conocido de todos ellos el **Port-a-Cath**[®]).

Existen tres tipos de eventos trombóticos asociados a CVC:

1

Extraluminal: Formación de una vaina de fibrina rodeando al catéter; es muy frecuente (75-89%), no predice TV y aparece precozmente tras la colocación del mismo.

2

Intraluminal: Formación del trombo dentro de la luz del catéter. Que genera "obstrucción": imposibilidad de extraer sangre: no predice trombosis presentando muy baja especificidad. Se puede tratar con urokinasa, estrep-toquinasa...

3

Trombosis venosa: Formación de trombo alrededor del catéter o trombo mural con oclusión completa o parcial del vaso venoso.

Se ha encontrado una asociación entre varios factores y un mayor riesgo de trombosis aso-

ciada a catéter (TAC); según Saber et al. las variables de mayor riesgo fueron: punto de inserción en vena subclavia frente a la vena yugular, antecedentes de TVP, mala posición del catéter en aurícula derecha (AD) frente al punto de unión de VCS-AD y/o la colocación en lado izquierdo. Detectó además una disminución del riesgo relativo con el uso del catéter totalmente implantado.³

En el diagnóstico de la TAC, la ecografía doppler con compresión, al no ser invasiva es la prueba más utilizada y recomendada en la actualidad con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96%.⁴ Actualmente aunque la venografía sigue considerándose la prueba gold standard, hoy en día se reserva para los casos en los que la sospecha clínica es alta y la eco doppler es negativa.

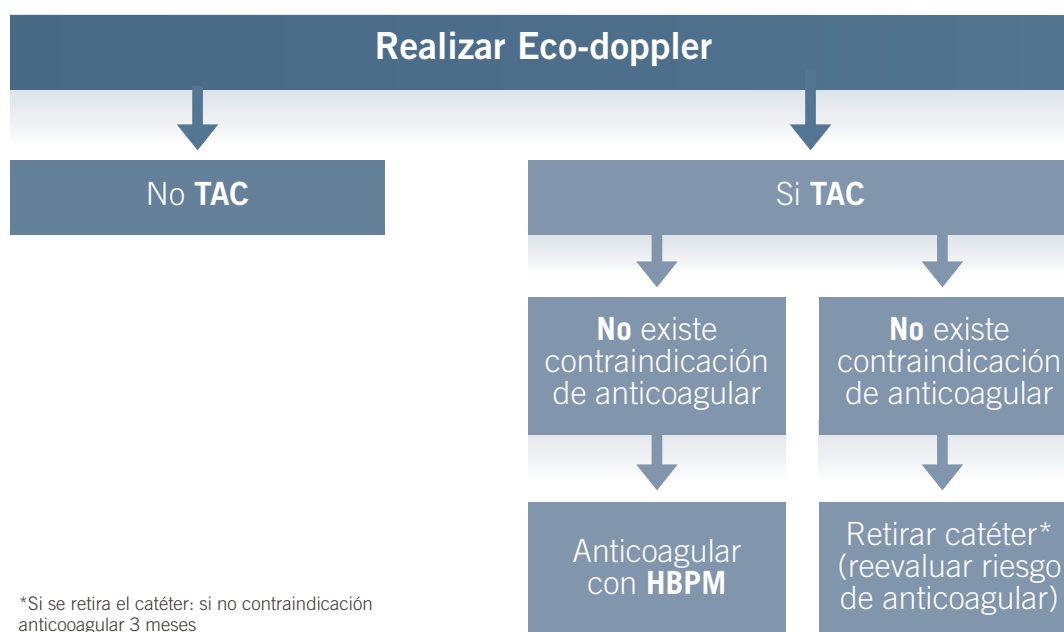
En cuanto a la prevención de la TAC, en el momento actual y en base a los datos disponibles de la literatura el tratamiento profiláctico no está recomendado.⁵

Como tratamento, aunque no se han realizado estudios aleatorizados específicos, en base a los datos de los estudios disponibles, se podría concluir que en casi el 50% de los pacientes es posible conservar el catéter tras el inicio de una terapia con anticoagulantes⁵. Se desconoce el tiempo de duración de la terapia tras la retirada del catéter. Las guías de trombosis recomiendan anticoagulación con HBPM durante el tiempo que el catéter está en su lugar. En caso de necesidad de retirar

el catéter se debería iniciar la anticoagulación en los 5-7 días previos para evitar el desprendimiento de trombos, y mantener la anticoagulación al menos durante 3 meses tras la retirada del catéter⁶⁻⁸.

Se debe considerar la posibilidad de retirar el catéter cuando los síntomas persisten o empeoran, el catéter es disfuncional o ya no es necesario su uso^{6,7,8}.

Algoritmo: **Sospecha de TVP relacionada con el catéter**



*Si se retira el catéter: si no contraindicación anticoagular 3 meses

Bibliografía:

1. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*.2003;21:3665-75. 2. Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163:1913-21. 3. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, agnelli G, couban s, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost*. 2011;9:312-9. 4. Linnemann B. Management of complications related to central venous catheters in cancer patients an uptodate. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:382-94. 5. Brandao LR, Shah N, Shah Ps, Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheterization-related thrombosis in children. *Cochrane Database syst rev*. 2014;3:CD005982. 6. Zwicker JI, Connolly g, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AY, Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:796-800. 7. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Tromb Haemost*. 2012;11:71-80. 8. Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism inpa tients with cancer *Lancet Oncol* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).

7

Trombosis asociada a tratamiento oncológico

María Quindós Varela¹; Sílvia Antolín Novoa¹

¹Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Khorana estableció diferentes factores que pueden **predecir el riesgo de desarrollar ETV en los pacientes con cáncer** según parámetros propios del paciente y valores de laboratorio. Estratificando a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto para desarrollar ETV³. (Figura 1)

Posteriormente se han publicado diferentes modelos predictivos que añaden otros biomarcadores como los Dímeros D, P-selectina entre otros marcadores de inflamación y procoagulantes⁴⁻⁶.

Se sabe desde hace décadas que la **quimioterapia puede favorecer el desarrollo de ETV en pacientes con cáncer** pero sigue siendo un factor de riesgo que no se ha incluido de forma rutinaria en las guías.

En esta revisión, analizamos el papel que tienen la **hormonoterapia y los tratamientos antiangiogénicos como factores de riesgo para el desarrollo de ETV**⁷.

Figura 1. Modelo Predictivo de Khorana para TV en pacientes con cáncer

| CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | PUNTOS |
|---|--------|
| Localización del tumor primario | 2 |
| Muy alto riesgo: estómago y páncreas | 1 |
| Alto riesgo: pulmón, linfomas, ginecológico, vejiga, testículo | 1 |
| Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$ | 1 |
| Hemoglobina $< 10\text{g/dl}$ o uso de agentes eritropoyéticos | 1 |
| Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$ | 1 |
| IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ | 1 |

Alto riesgo ≥ 3 / Riesgo intermedio 1-2 / Bajo riesgo 0

Hormonoterapia

Tamoxifeno

La relación entre el Tamoxifeno y la ETV se conoce desde el primer uso del fármaco en la década de los 70⁸⁻⁹.

Los primeros estudios de adyuvancia en cáncer de mama precoz establecían un riesgo relativo (RR) de desarrollar ETV de 4.0-6.0 en los 5 primeros años y de 3.25 a partir de ese momento¹⁰⁻¹¹.

Tras el análisis de 7 estudios en adyuvancia sabemos también que mujeres premenopáusicas que reciben Tamoxifeno y quimioterapia tienen un riesgo mayor de desarrollar trombosis venosa y arterial que las pacientes que reciben sólo quimioterapia (2,8% vs 0.8%, 1.6% vs 0.0%, respectivamente)¹².

El mayor riesgo de sufrir una trombosis ocurre en los dos primeros años de tratamiento adyuvante (RR: 3.8)¹³.

Inhibidores de Aromatasa

Los inhibidores de Aromatasa (IA), Anastrozol, Letrozol y Exemestano, no han demostrado ser un riesgo para el desarrollo de ETV, si bien, los datos de los que disponemos en el contexto adyuvante se limitan a compararlos con Tamoxifeno.

En el estudio ATAC el RR de desarrollar ETV fue de 2.2 con la combinación Tamoxifeno-Anastrozol frente a Anastrozol solo y un RR de 1.7 con Tamoxifeno frente a Anastrozol, lo que sugiere que el riesgo de trombosis se relaciona más con Tamoxifeno¹⁴.

En los estudios de “switch”, donde las pacientes comenzaban con Tamoxifeno y posteriormente cambiaban a Inhibidor de Aromatasa, no se observó un mayor riesgo de trombosis durante el tratamiento con el inhibidor. Esto apoya que los IA no se relacionan con un mayor riesgo tromboembólico^{15,16}.

Antiangiogénicos

Bevacizumab

Fue el primer antiangiogénico aprobado por la FDA y actualmente tiene indicación en diferentes tumores sólidos como cáncer de colon, pulmón, mama, ovario y glioblastoma.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del VEGF-A (factor de crecimiento del endotelio vascular) consiguiendo eliminar la formación de nuevos vasos tumorales y por lo tanto evitando el crecimiento celular.

Desde que se utiliza Bevacizumab ha habido discrepancias en cuanto a la toxicidad asociada del fármaco en relación a la trombosis. Estudios individuales y metaanálisis nos hablan de un mayor riesgo de trombosis arteriales con Bevacizumab, con un riesgo relativo de 1.5-2 respecto a los que no lo reciben, fundamentalmente en mayores de 65 años y con episodios previos de trombosis arterial¹⁷⁻²⁴. De forma consistente en todos los metaanálisis el riesgo no varía en relación con la dosis empleada de Bevacizumab. La isquemia cardíaca y cerebral son los eventos más frecuentes.

El riesgo de ETV está menos claro. Dos metaanálisis de datos agregados informan de un mayor riesgo de trombosis venosa asociada a

Bevacizumab^{25,26}. Sin embargo, en un metaanálisis de datos individuales y en el que se ajusta el riesgo de trombosis al tiempo de exposición no se encuentra dicha asociación²⁷. Por este motivo parece que el mayor riesgo de ETV asociado inicialmente a Bevacizumab se corresponde a un mayor tiempo de exposición a los fármacos, esquema de quimioterapia incluido, y una mayor supervivencia, y no directamente asociado al antiangiogénico.

Otros antiangiogénicos

Aflibercept

*La incidencia de ETV con el fármaco en los diferentes estudios es contradictoria. Un metaanálisis de diez estudios prospectivos en diferentes patologías no permite establecer una relación causal con el aumento de ETV o arterial*²⁸.

Ramucirumab

*La incidencia de ETV y arterial asociada al fármaco son dispares en la literatura. Un metaanálisis de 11 estudios aleatorizados que incluyen 5694 pacientes nos muestra que Ramucirumab no aumenta el riesgo de ETV ni arterial*²⁹.

Inhibidores de tirosin quinasa

Los Inhibidores Tirosin-Kinasa (ITK) son pequeñas moléculas que inhiben de forma simultánea varias proteinquinasas, entre las cuales se encuentran los receptores del VEGF y por tanto la angiogénesis. Actualmente disponemos en la clínica de Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Vandetanib, Axitinib, Everolimus, Cabozantinib, Levantinib y Regorafenib, con diferentes indicaciones.

La incidencia de ETV con los inhibidores de

ITK utilizados en diferentes patologías es baja, oscilando entre el 1-5.6%. Si la comparamos con otros fármacos antineoplásicos no se asocian a un mayor riesgo de trombosis venosa. Varios metaanálisis publicados recientemente presentan un riesgo relativo de 0.91 y 1.1 en comparación con los brazos de tratamiento sin ITK,^{30,31,32}. Sin embargo estos estudios pueden infraestimar el riesgo, ya que no incluyen pacientes con riesgo o historia de ETV previa, solo incluyen ETV sintomáticos y no informan de los efectos adversos de cualquier grado que ocurren en <5% de casos ni de alto grado que ocurren en <1% de casos y que ocasionan suspensiones precoces del tratamiento.

Aunque no se haya descrito un mayor riesgo de ETV con estos inhibidores de ITK lo que parece que ocurre con estos fármacos es que pueden retrasar la resolución del trombo³³.

Sin embargo sí se ha visto, en diferentes metaanálisis, una mayor incidencia de trombosis arteriales con los ITK que con Bevacizumab^{20, 32,34}.

Profilaxis

No hay estudios que definan el beneficio de la profilaxis de ETV en pacientes oncológicos en tratamiento activo con fármacos que aumentan el riesgo de desarrollarla.

Existen varios ensayos clínicos que avalan el papel de la profilaxis en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia (PROTECT, SAVE-ONCO, CASSINI y AVERT)³⁵⁻³⁸. Sin embargo no existe ningún fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento profiláctico de las ETV en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia³⁹. Según las guías de ASCO, la

tromboprofilaxis farmacológica de rutina no se debe ofrecer a todos los pacientes ambulatorios con cáncer^{39,40}.

En las últimas guías internacionales³⁹⁻⁴¹, se recomienda considerar la tromboprofilaxis en pacientes muy seleccionados con elevado riesgo, ya sea este motivado por el propio tumor, el tratamiento dirigido o factores relacionados con el propio paciente. En base a los estudios de prevención de la ETV publicados recientemente, en las últimas guías se considera a los pacientes ambulatorios de alto riesgo con cáncer como aquéllos con puntuación de Khorana de 2 o más antes de comenzar un nuevo régimen de quimioterapia sistémica. A estos pacientes se les puede ofrecer tromboprofilaxis con apixabán, rivaroxabán o heparina de bajo peso molecular (HBPM) siempre que no existan factores de riesgo significativos para el sangrado y no existan interacciones farmacológicas.

El conocer los riesgos trombóticos que se asocian a los diferentes tratamientos oncológicos nos permite un diagnóstico precoz de la trombosis e instaurar de forma rápida un tratamiento. No obstante, las propias guías de ASCO reconocen que los factores de riesgo individuales, incluidos los biomarcadores o el sitio del cáncer, no identifican de manera confiable a los pacientes con cáncer con alto riesgo de ETV³⁹. Recientemente se han publicado otras escalas de riesgo que no han sido todavía validadas. Estas son el COMPASS-CAT que se desarrolló únicamente en pacientes con cáncer de mama, pulmón, colon y ovario, el ONKOTEV que se basa en la escala de Khorana de > 2 , luego agrega enfermedad metastásica, tromboembolismo

venoso previo y compresión vascular o linfática y el TIC-Onco que combina factores genéticos y clínicos⁴⁰.

Manejo durante el tratamiento con fármacos protrombóticos

Dado que no existe bibliografía que sustente de forma clara el manejo de los efectos tromboembólicos en estos pacientes, se recomienda seguir las pautas establecidas en la ficha técnica⁴².

Los pacientes que desarrollasen una ETV grado 4, amenazante para la vida o una trombosis arterial durante el tratamiento antiangiogénico deberían interrumpir el mismo de forma permanente.

Si la ETV es grado 3, se recomienda suspender el tratamiento antiangiogénico, iniciar la pauta de anticoagulación o antiagregación indicada. Una vez estabilizado el paciente durante más de dos semanas y en ausencia de complicaciones hemorrágicas, el agente antiangiogénico podría reintroducirse con cautela^{43,44}.

En cuanto a las trombosis arteriales, el haber tenido un episodio dentro de los 6-12 meses previos no debería ser una contraindicación absoluta para el uso de ITK. La profilaxis con aspirina en dosis bajas es razonable para estos pacientes⁴⁵.

Los pacientes que desarrollen una trombosis arterial mientras reciben tratamiento con ITK deben interrumpir el tratamiento e iniciar el manejo de la misma según los estándares de atención clínica.



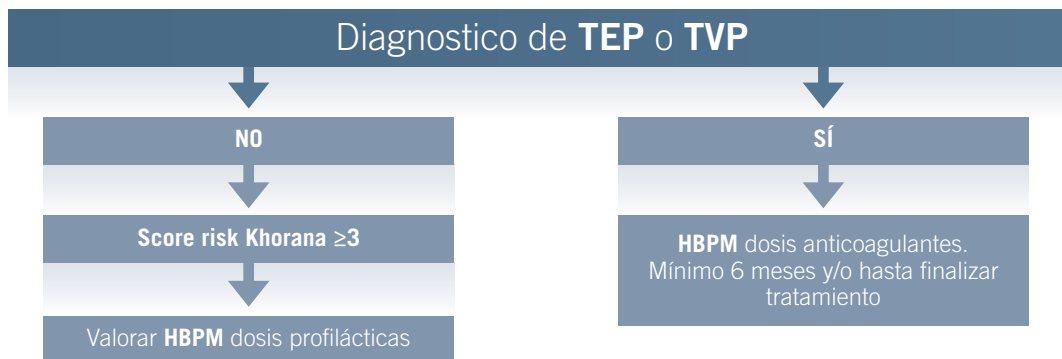
7. Trombosis asociada a tratamiento oncológico

| ADVERSE EVENT | GRADE | | | | |
|---|--|--|---|--|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| THROMBOEMBOLIC EVENT | Venous thrombosis (e.g., superficial thrombosis) | Venous thrombosis (e.g., uncomplicated deep vein thrombosis), medical intervention indicated | Thrombosis (e.g., uncomplicated pulmonary embolism (venous), non-embolic cardiac mural (arterial) thrombus), medical intervention indicated | Life-threatening (e.g., pulmonary embolism, cerebrovascular event, arterial insufficiency); hemodynamic or neurologic instability; urgent intervention indicated | Death |
| Definition: A disorder characterized by occlusion of a vessel by a thrombus that has migrated from a distal site via the blood stream. | | | | | |

CTCAE vs 4.June 14,2010. National cancer Institute.

-32-

Tratamiento antiangiogénico u hormonal en paciente oncológico



Bibliografía:

1. Khorana A, et al Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:81–91.
2. Cronin-Fenton DP, Sndergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947–953.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2829.
4. Thaler J, Cihan A, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients – Risk score and recent randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1042–1048.
5. Cihan A, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–5382.
6. Pabinger I, Thaler J, Cihan A. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013; 122: 2011–2018.
7. Otten HM, Mathijssen J, Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164: 190–194.
8. Nevasaari K, Heikkinen M, Taskinen PJ. Tamoxifen and thrombosis. *Lancet* 1978; ii: 946–947.
9. Jungi WF, Alberto P, Wagenknecht L, Cavalli F, Martz G, Brunner KW. [Antiestrogens: a new endocrine treatment possibility in metastasizing breast neoplasms. Experiences of the Swiss Cooperative Cancer Study Group with tamoxifen]. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 1317–1321.
10. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993–2000.
11. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529–1542.
12. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 286–294.
13. Hernandez RK, S.ensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009; 115: 4442–4449.
14. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131–2139.
15. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271.
16. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–462.
17. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1232–1239.
18. Patel NJ, Jiang C, Hertz DL, et al. Bevacizumab and the risk of arterial and venous thromboembolism in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90401 (Alliance). *Cancer*. 2015; 121: 1025–1031.
19. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. *Circulation* 2016; 133: 1272–89.
20. 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. *PLoSOne* 2014; 9(7): e101145.
21. Alahmari, Abdullah K et al. “Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. of Randomized Controlled Trials” *American health & drug benefits* vol. 9,4 (2016): 221-32.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Alahmari, Abdullah K et al. “Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials” *American health & drug benefits* vol. 9,4 (2016): 221-32.
27. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1757-1764.
28. Qi WX, Tang L-N, Shen Z, et al. Treatment related mortality with aflibercept in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(4): 461-7.
29. Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Risk of cardiovascular adverse events in patients with solid tumors treated with Ramucicirumab: A meta-analysis and summary of other VEGF targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102: 89-100.
30. Qi W-X, Min D-L, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 132: 2967–2974.
31. Sonpavde G, Je Y, Schutz F, 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: 80–89.
32. 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.
33. Evans CE, Grover SP, Humphries J, et al. Antiangiogenic therapy inhibits venous thrombus resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 565–570.
34. 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.
35. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, doubleblind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943–949.
36. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 601–609.
37. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al: Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711-719.
38. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al: Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 380:720-728, 2019.
39. Key NS, Gary H. Lyman, Kari Bohlke, Alok A. Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol* 33:654-656 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>.
40. Farge D, Frere C, Connors JM Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5); 17: e452–66.
41. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2. 2018.
42. Sociedad Española de Oncología Médica. II Congreso SEOM sobre la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. *Esmon Publicidad*; 2013.
43. Saif MW, Mehra R. Incidence and management of Bevacizumab related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(4): 553–66.
44. 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.
45. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292(15): 1867–74.

Enfermedad tromboembólica venosa incidental

Cristina Barbagelata López¹

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

La **enfermedad tromboembólica venosa incidental o no sospechada** (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y trombosis visceral) es un hallazgo frecuente en los pacientes oncológicos que realizan pruebas de imagen durante el seguimiento de su enfermedad y puede suponer más del 50% de las complicaciones trombóticas¹.

Su importancia en la práctica clínica radica no solo en la prevalencia, si no en que sus **consecuencias sobre la mortalidad, riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa e impacto en el pronóstico del cáncer son similares a la de enfermedad tromboembólica sintomática o sospechada**²⁻¹⁰.

El embolismo pulmonar es el evento incidental mejor documentado y el grueso de la evidencia sugiere un pronóstico similar entre pacientes con EP incidental de localización más proximal a arterias subsegmentarias y EP sintomáticos³⁻⁶.

Algunos estudios sugieren que hasta el 75% de los pacientes con embolismo pulmonar incidental están realmente sintomáticos, atribuyéndose erróneamente los síntomas a otras causas como progresión del cáncer o efectos secundarios del tratamiento⁷. En el reciente **estudio Epiphany** se ha descrito que la presencia de síntomas en la embolia pulmonar incidental se asocia a un aumento de mortalidad del 20% a los 30 días, similar a la embolia pulmonar sospechada; mientras que la embolia pulmonar incidental asintomática tendría una mortalidad marcadamente inferior (3%), siendo el sangrado mayor y la recurrencia de evento tromboembólico similar en los tres grupos¹¹.

No hay estudios prospectivos que evalúen la eficacia y la seguridad de la anticoagulación en la ETV incidental. La evidencia en el tratamiento se basa en **estudios de cohortes** y metaanálisis de los mismos. En dos de los estudios mencionados el tratamiento se asoció a una mejoría en la supervivencia⁸⁻⁹. En un metaanálisis reciente¹⁰ **el riesgo de recurrencia de ETV fue mayor en el grupo de pacientes que no recibió anticoagulación**, 12% frente a 6,2% en los tratados con HBPM. El riesgo de hemorragia mayor fue 4% para **el grupo**

tratado con HBPM, no muy diferente al observado en el **estudio CLOT con dalteparina**.

Pese a la escasa evidencia las recomendaciones actuales sugieren tratar a todos los pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer de la misma manera, independientemente de la forma con que se diagnostiquen (incidental o sospechada)¹²⁻¹⁶.

Recientemente se han elaborado escalas pronósticas para pacientes con embolia pulmonar incidental o sintomática y cáncer, con el **objetivo de identificar un grupo de bajo riesgo que pudiera ser tratado de forma ambulatoria**^{17,18}.

El tratamiento de los pacientes con embolia pulmonar incidental subsegmentaria aún es más controvertido, dado que se ha demostrado un **riesgo aumentado de falsos positivos al diagnóstico**¹⁹. Un metaanálisis reciente sugiere el **mismo riesgo de recurrencia para la EP proximal que para la subsegmentaria** (aunque no se analizó la embolia de varios subsegmentos versus uno)¹⁰. En presencia de defecto subsegmentario único se recomienda revisar las imágenes con un radiólogo experto, y si se confirma, **realizar eco doppler de MI**. Si evidencia de TVP se recomienda tratamiento anticoagulante y si descarta TVP se puede valorar no anticoagular con monitorización clínica y eco doppler miembros inferiores seriada tras 1 semana^{15,20}.

En casos de trombosis esplácnica incidental las guías recomiendan tratar con anticoagulación si el evento parece agudo, progresa en el tiempo y en aquellos que no sangran activamente o no tienen muy alto riesgo de sangrado¹⁵.

No hay estudios evaluando la trombosis venosa distal incidental, pero dos estudios recientes sobre trombosis venosa distal sintomática en pacientes con cáncer evidencian un riesgo de mortalidad similar a la TVP y alto riesgo de recurrencia de evento tromboembólico²¹, por lo que parece preferible iniciar tratamiento anticoagulante como se sugiere en **la guía ATC 2016**²².

8. Enfermedad tromboembólica venosa incidental

Anticoagulación en ETV incidental

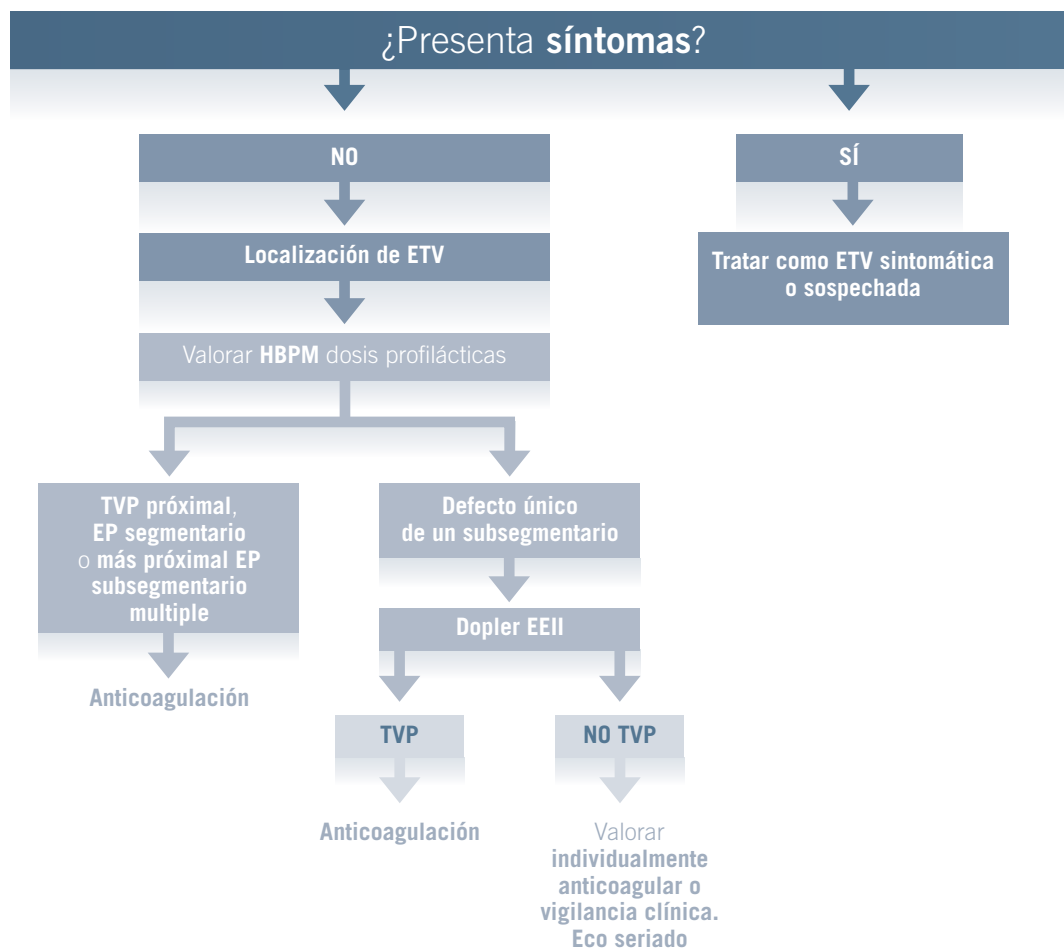


Figura 1. Árbol de decisión de la ETV incidental.

Bibliografía:

1. Khorana AA, O'Connell C, Agnello G, Liebman HA, Lee AYL. Incidental venous Thromboembolism in oncology patients. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the SCC of the ISTH. *J. Thromb Haemost* 2012;10(12):2602-4.
2. Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb Haemost* 2011;9:1081-1083.
3. O'Connell C, Ravazi P, Ghahichi M et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging MDCT scanning. *J. Thromb Haemost* 2011;9:305-311.
4. Den Exter PL, Hooijier J, Dekkers OM et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29:2405-2409.
5. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Maly R, Babalis D et al. Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2012; 129:16-9.
6. Shinegare AB, Okajima Y, Oxnard GR, Dipiro PJ, Johnson BE, Hatabu H et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer* 2012;78:161-6.
7. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J. Thromb Haemost* 2012;10:2031-8.
8. Sun JM, Kim TS, Lee J et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer* 2010;69:330-336.
9. Menapace LA, Peterson DR, Berry A et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011;106:371-8.
10. Van del Hulle T, Den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major haemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and un treated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J. Thromb Haemost* 2016 Jan;14(1):105-13.
11. Font C, Carmona-Bayonas A, Beato C et al. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. *Eur Respir J* 2017 49 (1):1600282. <http://doi.org/10.1183/13993003.0082-2016>.
12. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin* 015;144 (Suppl1):3-15.
13. Key NS, Gary H, Lyman, Kari Bohlke, Alok A, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol* 33:654-656 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>.
14. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-associated venous thromboembolic disease (2015). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gsl/pdv/vte.pdf.
15. Di Nisio M, Lee AY, Carrier M et al. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 880-883.
16. Lee AY. Overview of VTE treatment in cancer according to clinica guidelines. *Thromb Res.* 2018 Apr; 164 Suppl 1:S162-S167.
17. Ahn S, Cooksley T, Banala S, Buffardi L and Rice T W. Validation of the EPIPHANY index for predicting risk of serious complications in cancer patients with incidental pulmonary embolism. *Support Care Cancer.* 2018. May 4. doi:10.1007/500520-018-4235-9.
18. Bozas G, Jeffery N, Ramanujam-Venkalatachala D et al. Prognosis assessment for patients with cancer and incidental pulmonary embolism. *Throm. J.* 2018 Feb 6;16:8.
19. Bleker SM, Beenen LF, Di Nisio M et al. Incidental pulmonary in cancer patients: Interobserver agreement on the diagnosis and extent with a focus on distal clots. *Thrombos res.* 2016;147:46-51.
20. Di Nisio M and Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated?. *Hematology Am Soc Hematol Educ program.* 2017. Dec 8;2017 (1): 121-127.
21. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Pernod G et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J. Thromb Haemost.* 2017;15 (5):907-916.
22. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016 149 (2):315-352



9

Ajuste de anticoagulación en poblaciones especiales: edad avanzada

Elena Fernández Bouza¹

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

La edad es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) de modo que los mayores de 85 años tienen 100 veces más probabilidad de sufrirla que los menores de 45, y el 70% de todos los eventos tromboembólicos venosos ocurren en mayores de 70 años. También el riesgo de recurrencia es mayor en esta población. La edad avanzada es una de las características que hacen que un paciente sea frágil, junto con otras como el bajo peso o la insuficiencia renal¹. También es un factor de riesgo que incrementa la probabilidad de sufrir cáncer². Por otra parte, el cáncer incrementa el riesgo de ETV, multiplica por 3 el riesgo de recurrencia y por 2 el riesgo de hemorragia mayor si se compara con los pacientes que no lo tienen^{3,4}.

La edad da lugar a modificaciones en la composición corporal como **aumento de la grasa, pérdida de masa magra, disminución del porcentaje de agua, reducción de la albúmina sérica, reducción de la absorción de Vitamina K con merma de la capacidad para sintetizar factores de coagulación, y a la disminución del metabolismo hepático, lo que altera la farmacodinámica.**

Por otra parte suele llevar asociada una **pérdida de función renal**, lo que puede favorecer la acumulación de determinados fármacos¹.

El manejo de la anticoagulación es un reto en estos pacientes, debido a los cambios fisiológicos y a la posibilidad de que haya **comorbilidad y polifarmacia concomitantes**, lo que incrementa la probabilidad de efectos adversos¹. Esto confiere a los pacientes mayores con cáncer un riesgo especial para desarrollar complicaciones, por lo que la toma de decisiones terapéuticas sopesando riesgos y beneficios debe ser especialmente cuidadosa en esta población.

El **riesgo hemorrágico se incrementa con la edad y es la complicación más temida del tratamiento anticoagulante**⁴. Diversos factores de riesgo se asocian al desarrollo de hemorragia. Entre ellos, la edad mayor de 75 años y el cáncer metastásico son factores de riesgo independientes para sufrir hemorragia durante los primeros 3 meses de anticoagulación en el tratamiento de la ETV, y se incluyen en la **escala RIETE** de predicción de riesgo de sangrado⁵.

En general los pacientes de edad avanzada están escasamente representados en los ensayos clínicos, y como consecuencia las recomendaciones de tratamiento en las guías clínicas proceden de la extrapolación de resultados de estudios llevados a cabo con enfermos más jóvenes y con menor comorbilidad. Si estas recomendaciones son o no las mejores para los pacientes ancianos, continúa siendo una incertidumbre⁶.

Dos de los principales estudios que sustentan la indicación de tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la ETV asociada al cáncer, incluyen pocos pacientes mayores.

En el **estudio CLOT**, que comparó la eficacia y seguridad de dalteparina frente a warfarina para el tratamiento de ETV durante 6 meses en pacientes con cáncer, se vio que las recurrencias fueron menores en el grupo de dalteparina. La media de edad de los pacientes tratados con dalteparina fue de 62 años, y los pacientes con estado funcional (ECOG performance status score) 3 y 4 fueron excluidos⁷.

En el **estudio CATCH** donde se compara el tratamiento con tinzaparina frente a warfarina durante 6 meses para la ETV asociada a cáncer, se vio que no hubo diferencias significativas en la recurrencia de la ETV, en la mortalidad o en la hemorragia mayor, pero sí fue menor el porcentaje de recurrencia de trombosis venosa profunda y de hemorragia no mayor clínicamente relevante en el grupo de tinzaparina. En este estudio la edad media fue de 59 años en el grupo de tinzaparina y

todos los pacientes tenían un estado funcional entre 0 y 2^{8,9}.

Las fichas técnicas de las distintas HBPM no hacen recomendaciones específicas con respecto al tratamiento en este grupo de pacientes. Inciden únicamente en que ha de tenerse en cuenta que en estos enfermos la insuficiencia renal es más frecuente, y en ese caso puede ser preciso el ajuste de dosis.

La dosis de HBPM habitualmente se ajusta teniendo en cuenta el peso del paciente. Recientemente se evaluó en una revisión sistemática la utilidad de monitorizar el nivel de actividad anti-Xa para minimizar el riesgo hemorrágico o de recurrencia en pacientes oncológicos tratados con HBPM. Se observó que el sangrado y las complicaciones trombóticas no fueron estadísticamente diferentes en los pacientes tratados con dosis ajustada al peso o ajustada por niveles de actividad anti-Xa, concluyéndose que a pesar del elevado riesgo hemorrágico y trombótico de estos pacientes no hay evidencia para recomendar la monitorización rutinaria de niveles antiXa para el ajuste de dosis de HBPM en estos enfermos³. También esta población está poco represen-

tada en los estudios con anticoagulantes de acción directa (ACOD). En conjunto, solo una minoría de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes de estos fármacos es mayor de 80 años (un 5%). Los pacientes con cáncer representan entre el 2.5 y el 9.4 % en estos estudios, cuando en general entre los pacientes con ETV un 20% tiene cáncer. Además es posible que la población oncológica no esté uniformemente representada, dado que probablemente los enfermos con estadios más avanzados no hayan sido incluidos. Y por otra parte, el comparador en estos estudios es warfarina, cuando en los pacientes oncológicos el tratamiento habitualmente es HBPM¹⁰. Hasta el momento se han publicado pocos estudios comparando ACOD frente a HBPM en el tratamiento de ETV en pacientes con cáncer, y en ellos la media de edad de los pacientes está en torno a 63 años¹¹⁻¹³.

Las guías clínicas de tratamiento de ETV no hacen recomendaciones específicas para el tratamiento de los pacientes con edad avanzada y cáncer¹⁴⁻²⁰

En conclusión, los pacientes ancianos tienen mayor frecuencia de trombosis y de hemorragia, por lo que la evaluación del riesgo/beneficio del tratamiento debe ser cuidadosa. La función renal suele deteriorarse con la edad y esto puede condicionar la dosificación de determinados fármacos anticoagulantes. No hay recomendaciones específicas con respecto al manejo de fármacos en esta población. Minimizar las circunstancias que favorezcan la hemorragia es fundamental, como evitar prolongar innecesariamente el tiempo de tratamiento, evitar el uso concomitante de fármacos antiagregantes o de AINE, prevenir las caídas y vigilar la función renal y el número de plaquetas⁴.



Bibliografía:

1. Bauersachs RM. Managing venous thromboembolism with novel oral anticoagulants in the elderly and other high-risk patient groups. *Eur J Intern Med.* 2014;25(7):600-606. doi:10.1016/j.ejim.2014.05.017. 2. Tritschler T, Aujesky D. Venous thromboembolism in the elderly: A narrative review. *Thromb Res.* 2017;155(2017):140-147. doi:10.1016/j.thromres.2017.05.015. 3. Kreuziger LB, Streiff M. Anti-Xa monitoring of low-molecular-weight heparin in adult patients with cancer. *Hematology.* 2016;2016(1):206-207. doi:10.1182/asheducation-2016.1.206. 4. Boey JP, Gallus A. Drug Treatment of Venous Thromboembolism in the Elderly. *Drugs and Aging.* 2016;33(7):475-490. doi:10.1007/s40266-016-0378-x. 5. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1216-1222. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03852.x. 6. Dorobantu M, Bogdan S. Unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in the elderly. *Int J Cardiol.* 2016;222:1084-1090. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.208. 7. Lee A, Levine M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *Nejm.* 2003;349(2):146-153. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa025313>. 8. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer. *Jama.* 2015;314(7):677. doi:10.1001/jama.2015.9243. 9. Kamphuisen PW, Lee AYY, Meyer G et al. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost.* 2018 Jun;16(6):1069-1077. doi: 10.1111/jth.14007. 10. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism with New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1941-1955. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.072. 11. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034. 12. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;(February):1-6. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.144. 13. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1711948. doi:10.1056/NEJMoa1711948. 14. Key NS, Gary H, Lyman, Kari Bohlke, Alok A, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update *J Clin Oncol* 33:654-656 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>. 15. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol.* 2015;22(2):144-155. doi:10.3747/co.22.2587. 16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026. 17. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(SUPPL. 6):85-92. doi:10.1093/annonc/mdr392. 18. 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):1079-1090. doi:10.1007/s12094-014-1238-y. 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN Guidelines Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease NCCN.org. 2018. 20. Farge D, Frere C, Connors JM Dominique Farge, Henri Bounameaux, Benjamin Brenner et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5); 17: e452-66.

Ajuste de anticoagulación en poblaciones especiales: pesos extremos y cirrosis

Cristina Barbagelata López¹

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Pesos extremos:

La Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) se dosifica ajustada al peso por lo que pacientes con pesos extremos pueden tener riesgo de sobre o infra dosificación.

Existe poca evidencia en este grupo de población, poco representado en los ensayos clínicos. La mayoría de las recomendaciones se basan en estudios cuyo objetivo es el valor antiXa terapéutico y no los eventos clínicos, o de tratamientos en fase aguda.

Los estudios sugieren que en obesos grado I-II (IMC 30-40) es seguro el uso de dosis habitual calculada por peso, considerando monitorizar antiXa en función del riesgo del paciente¹.

Enoxaparina

Se recomienda ajustar la dosis en pesos extremos. Si IMC < 18 y/o peso < 55 kg, usar régimen standard de 1 mg/kg sc cada 12h. Si IMC > 40 se recomienda 0.7-0.8 mg/kg sc cada 12h, considerar el tope de 150 mg por dosis, evitar el uso de una dosis diaria¹.

Tinzaparina

Uso de dosis standard 175 u/kg cada 24h hasta 165 Kg².

Dalteparina

Uso de dosis standard 200 u/kg cada 24h hasta 190 Kg parece seguro al menos durante 5-7 días³, aunque en ficha técnica se

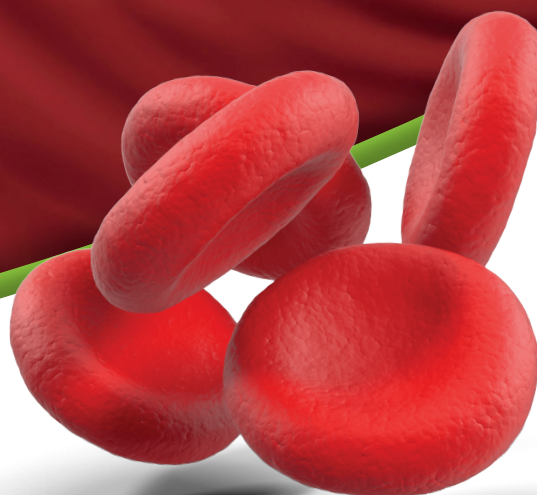
recomienda que la dosis día no exceda de 18000UI. Para trombosis asociada a cáncer se indica el primer mes 200 UI/kg una vez al día sin superar 18.000. Del segundo al sexto mes se usarán 150 U/kg una vez al día. Si el peso es < 56 Kg se recomienda usar 7500 UI y si es > 99 Kg no se superarán 18.0000 UI.

Bemiparina

Por ficha técnica entre 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día.

En casos de obesidad mórbida-extrema, grado III-IV con IMC > 40-50 y pesos más altos de los arriba reseñados la evidencia es muy escasa y se recomienda monitorizar actividad antiXa^{4,5}.

El uso en dosificación fija de los Anticoagulantes de acción directa (ACOD) puede conllevar una dosificación inadecuada en obesos. El análisis de subgrupos en estudios pivotaes sugiere que el uso de ACOD en obesos es eficaz y seguro. Un metaanálisis reciente no encontró diferencias en sangrado o eventos trombóticos en obesos tratados con warfarina o ACOD⁶ (aunque los ensayos clínicos para ETV incluyeron menor porcentaje de obesos que los estudios para Fibrilación Auricular). Estudios en vida real no evidencian pérdida de eficacia o seguridad para pacientes con alto IMC⁷.



Dada la escasa evidencia en pesos extremos y que los estudios farmacocinéticos sugieren una disminución de la concentración pico y de la vida media, las guías de la ISTH recomienda su uso en dosis habitual hasta IMC 40 y peso \leq 120 Kg y se desaconseja su uso en IMC $>$ 40 y peso $>$ 120 Kg⁸.

Respecto al bajo peso sólo precisa ajuste de dosis en ETV el edoxaban recomendándose la dosis de 30mg cada 24h para peso \leq 60 Kg.

AJUSTE DE ANTICOAGULACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES: PESOS EXTREMOS

| | | IMC 30-40 | IMC 40-50 | BAJO PESO |
|--------------|-------------------------|-----------|--|---|
| | | | Considerar control anti-Xa | Vigilar riesgo sangrado |
| HBPM | Dosis estandar por peso | | <p>Enoxaparina: 0,7-0,8 mg/kg sc cada 12h considerar el tope de 150 mg por dosis, evitar el uso de una dosis diaria</p> <p>Tinzaparina: 175 u/kg cada 24h hasta 165 kg</p> <p>Dalteparina: no exceder 18.000 UI por lo que se recomienda administrarlo en 2 dosis diarias.</p> <p>Bemiparina: 100-120 kg: 0,5 ml (12.000 UI anti-Xa). $>$120 kg de 115 UI anti-Xa/kg/día</p> | <p>Enoxaparina: IMC $<$18 y o peso $<$55 kg, usar regimen de 1 mg/kg sc cada 12h.</p> <p>Dalteparina: 200 UI/Kg el primer mes y 150 UI/Kg del 2 al 6 meses.</p> <p>Tinzaparina: 175 u/kg cada 24h</p> <p>Bemiparina: 115 u/kg cada 24 h</p> |
| ACODs | Dosis estandar | | Se desaconseja si IMC $>$ 40 y peso $>$ 120kg | Edoxaban: si peso $<$ 60 kg, bajar a dosis de 30 mg cada 24 h |

Figura 1: Anticoagulación en poblaciones especiales: pesos extremos

Cirrosis:

Clásicamente el anticoagulante de elección para el tratamiento de ETV en pacientes con enfermedad hepática han sido los AVK, pese a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos, a no estar claramente definido el INR objetivo (elevación de INR basal) y a que el riesgo de sangrado que se ve aumentado dos veces en esta población. Estudios observacionales retrospectivos sugieren una reducción del riesgo de tromboembolismo con AVK en pacientes con cirrosis⁹.

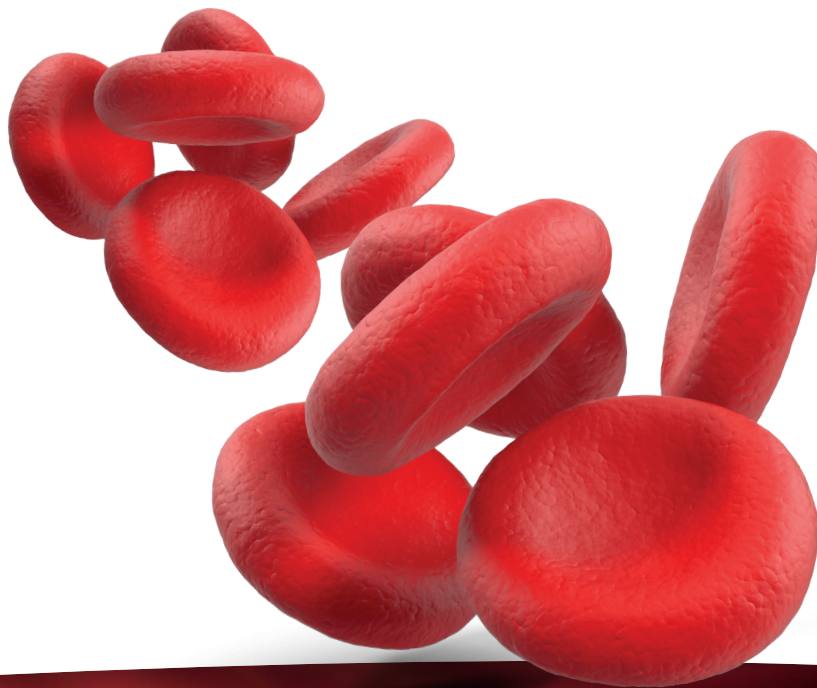
En población cirrótica, sin cáncer, el uso de HBPM al menos durante 6 meses parece ser seguro y eficaz para el tratamiento de la trombosis portal. La administración a largo plazo de HBPM en la trombosis portal no aumen-

ta el riesgo de sangrado por varices¹⁰. En un estudio multicéntrico retrospectivo publicado en 2015 el tratamiento anticoagulante para la trombosis portal o enfermedades cardiovasculares no aumentó el fallo del tratamiento tras la ruptura de varices ni la mortalidad a los 6 meses¹¹. Se recomienda evaluar la presencia de varices antes de iniciar la anticoagulación y tratarlas.

Todos los ACOD precisan algún grado de metabolismo hepático (75% apixaban, 65% rivaroxaban, 50% edoxaban, 20% dabigatran), por lo que tienen limitaciones para su uso en pacientes con hepatopatía y en caso de considerar su uso debería realizarse con precaución, recomendando revisar ficha técnica.

Bibliografía:

1. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018; 52(9):898-909. 2. Hainier JW, Barret JS et al. Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost*. 2002; 87:817. 3. Al Yaseen E, Wells PS, Anderson J et al. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J thromb Haemost*. 2005; 3:100. 4. Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulation obese patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2011; 155:137. 5. Ihaddadene R, Carrier M. The use of anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in obese patients: implications for safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15: 65-74 6. Boonyawat K, Caron F, Li A, et al. Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017; 15:1322-33. 7. Martin K, Beyer-Westendorf J et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 15:1308-1313. Tittl L, Ending S, Marten S et al. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care-Result of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int.J.Cardiol*. 2018 262;85-91. 8. Martin K, Beyer-Westendorf J et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 15:1308-1313. 9. Qamar Araman, Vaduganathan M et al. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *JACC*. 2018; 19: 2162-2175. 10. Leonardi F, De Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23:13-21. 11. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F et al. Impact of anticoagulation on upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015;62:575-583.



11

Interacciones medicamentosas con anticoagulantes de acción directa

Elena María Brozos Vázquez¹; Isaura Fernández Pérez²; Begoña Campos Balea³

¹ Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. ² Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ³ Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti

Los **anticoagulantes de acción directa** ofrecen una opción atractiva a pacientes debido a su comodidad para la administración. **Al mismo tiempo, muchos fármacos antineoplásicos se metabolizan por el CYP3A4 y se transportan por la glicoproteína-P, y algunos de ellos pueden afectar fuertemente a la enzima CYP3A4 y/o la glicoproteína P lo que pueden alterar la concentración plasmática de los ACODs y puede alterar el nivel de anticoagulación, condicionando así mayor predisposición al sangrado o a eventos tromboembólicos.** No obstante, se necesitan más evidencias para conocer mejor las interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

-46-

- Apixaban y rivaroxaban son sustratos de CYP3A4, vulnerables a inductores e inhibidores que se administren concomitantemente, llevando a un potencial incremento en toxicidad o disminución de la eficacia.

- Etxilato de dabigatrán (profármaco) y en grado variable apixaban, edoxaban y rivaroxaban son sustratos de glicoproteína-P, por lo tanto, susceptibles de inhibidores o inductores fuertes de este transportador.

ciones del paciente:

- Riesgo de sangrado por efecto tumoral directo, trombocitopenia tóxica, cirugía o radioterapia.

- Emesis inducida por antineoplásicos

- Fluctuaciones de la función renal o hepática

Recomendaciones

No se recomienda su uso concomitante con drogas que sean inhibidores/inductores potentes de CYP3A4 y/o glicoproteína-P.

No hay una base de datos sobre interacciones infalible. Se recomienda consultar siempre en más de una fuente para comprobar interacciones.

Se debe tener precaución en la administración de ACODs si se utiliza con medicación antineoplásica que pueda cambiar las condi-



HERRAMIENTAS ÚTILES:

Indiana University: <http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/main-table>

FDA: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>

www.crediblemeds.org

www.micromedexsoluciones.com

www.aemps.gob.es/cima

www.drugs.com

APLICACIONES:

Epocrates, Lexicomp

Bibliografía:

Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. The Oncologist 2014; 19: 82-93.

Elena Fernández Bouza¹

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

La **trombosis venosa superficial (TVS)**, definida como la formación de un trombo en venas superficiales, tradicionalmente ha sido considerada una **patología autolimitada y benigna**, pero en las últimas décadas se ha demostrado su asociación con la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en forma de trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolismo pulmonar (EP), con potenciales consecuencias graves.

Se estima que tiene una prevalencia del 3-11% en la población general ¹ y en el **estudio STEPH**, llevado a cabo en Francia, se vio una incidencia anual del 0.64% ².

Su relación con ETV está cada vez mejor documentada. Un metaanálisis publicado en 2016 arroja una prevalencia media del 18% de ETV concomitante entre los pacientes diagnosticados de TVS¹. En el **estudio ICARO**³, tras un episodio de TVS, la incidencia anual de ETV fue del 4.4% tras haber finalizado el tratamiento, y el **estudio OPTIMEV**⁴ mostró una incidencia anual del 5.4% de ETV tras un episodio de TVS, en pacientes sin cáncer. En el **estudio POST**⁵ se observó una incidencia de ETV sintomática del 8.3% en los primeros tres meses tras el diagnóstico de una TVS, y el antecedente de ETV previa, cáncer y sexo varón fueron, en esta población, los factores de riesgo asociados a sufrir ETV.

El impacto de la TVS en el pronóstico de los pacientes con cáncer ha sido evaluado en el **estudio OPTIMEV-SFMV**⁶, demostrando que los enfermos con cáncer y TVS tienen mayor mortalidad que los pacientes con TVS sin cáncer, y esta es equiparable a la de los pacientes con cáncer y ETV.

El desarrollo de TVS comparte factores de riesgo con la ETV, como cáncer, ETV previa, embarazo, uso de anovulatorios, trombofilias, etc ⁷ aunque el factor de riesgo más frecuente es la presencia de venas varicosas. Un tipo específico de TVS es el denominado síndrome de Trousseau; se trata de una trombosis migratoria favorecida por un estado protrombótico asociado a determinados tumores como adenocarcinoma de páncreas o pulmón. No parece existir un incremento de la incidencia de cáncer en los pacientes que tienen un primer episodio aislado de TVS⁸.

La vena afectada con más frecuencia es la safena mayor, seguida por la safena menor y las venas de miembros superiores^{2,5,9}, aunque puede observarse en otros territorios.

La **determinación del Dímero D no es útil en esta situación**, ya que su sensibilidad es sólo del 48% en estos casos. **El diagnóstico debe sospecharse por la clínica, y debe confirmarse con ecografía Doppler**, observando falta de compresibilidad de la vena afectada y disminución del flujo a su través ¹⁰. Esto permitirá hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías, determinar el tamaño y la localización de la TVS y excluir TVP asociada.

Los **objetivos del tratamiento deben ser no solo mejorar los síntomas locales sino también prevenir el riesgo de progresión de la trombosis hacia el sistema venoso profundo**. Pocos estudios han evaluado el tratamiento óptimo de esta patología. En **STENOX** se analizó el desarrollo de ETV tras 12 días de tratamiento en pacientes con TVS tratados con enoxaparina a dosis profiláctica, enoxaparina a dosis anticoagulante, tenoxicam o placebo, observando que los grupos tratados con enoxaparina tenían menor incidencia de ETV¹¹. En **STEFLEX** se valoró el desarrollo de ETV o recurrencia de TVS, en pacientes con TVS tratados con parnaparina 8.500 U/día 10 días seguida de placebo 20 días, frente a parnaparina 8.500U/día 10 días seguido de 6.500U /día 20 días, o parnaparina 4.250 U /día, observando que el segundo grupo tuvo menor incidencia de ETV o progresión de TVS ¹². **CALISTO** ¹³ es un estudio randomizado doble ciego que compara el tratamiento de TVS durante 45 días con fondaparinux a dosis profiláctica frente a placebo, observando que en el grupo de fondaparinux la incidencia de muerte por cualquier causa, desarrollo de EP o TVP sintomáticas, recurrencia o progresión de la TVS son significativamente menores. Un análisis prospectivo de pacientes con TVP que compara tratamiento con dosis variable de tinzaparina durante 60 días frente a dosis de 131 IU/kg durante 90 días, concluye que en el grupo de 90 días la recurrencia en forma de TVS, TVP o EP es significativamente menor ¹⁴. En **SURPRISE**¹⁵ se comparó fondaparinux frente a rivaroxaban durante 45 días para el tratamiento de TVS, concluyendo que rivaroxabán fue no inferior a fondaparinux para el objetivo de progresión o recurrencia de TVS, o desarrollo de ETV.

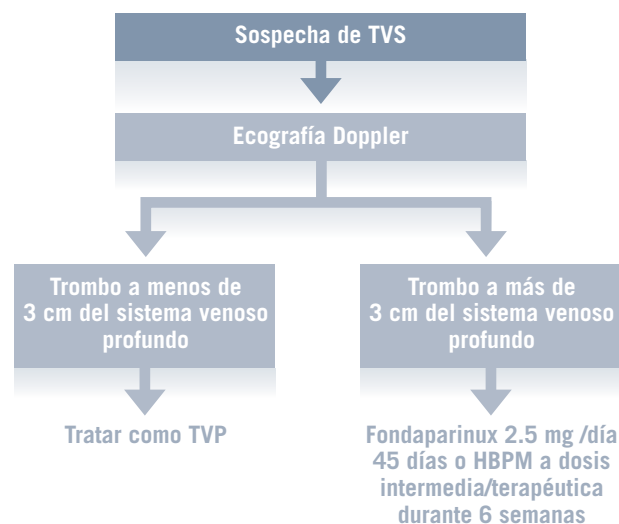
Una revisión de la Cochrane Library concluye que el tratamiento de la TVS con fondaparinux reduce significativamente la extensión de la TVS, su recurrencia y la progresión a ETV comparado con placebo, con similar riesgo de sangrado. El tratamiento con rivaroxabán 10 mg requeriría más evaluación.

12. Trombosis venosa superficial

Comparados con placebo, los antiinflamatorios no esteroideos y la HBPM reducen la extensión, la recurrencia o ambas, pero los datos disponibles no muestran efecto significativo sobre la ETV. **La evidencia sobre tratamientos tópicos o cirugía es muy limitada**¹⁶.

Ante esta escasa y heterogénea evidencia, las recomendaciones para el tratamiento de la TVS son de bajo grado. Se considera que los pacientes con TVS localizada a menos de 3 cm del sistema venoso profundo (unión safeno-femoral, safeno-poplíteo o axilar) deben ser tratados como TVP. Cuando diste más de 3 cm del sistema venoso profundo, **la guía clínica de la ACCP**¹⁷ recomienda en pacientes con TVS de miembro inferior el tratamiento con dosis profiláctica de fondaparinux o HBPM durante 45 días (Grado 2B), con preferencia de fondaparinux (Grado 2 C), mientras que **la guía NCCN**¹⁸ recomienda, para pacientes con cáncer y TVS en miembros inferiores, tratamiento anticoagulante similar al de la ETV durante 6 semanas (Grado 2A), aunque no se hace referencia a la bibliografía que sustenta esta recomendación. **La guía de la SEOM** recomienda tratamiento con dosis profiláctica de fondaparinux o HBPM durante al menos 6 semanas¹⁹.

-50-



Bibliografía:

1. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):964-972. doi:10.1111/jth.13279.
2. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: The STEPH community-based study. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:831-8. doi:10.1111/jth.12575.
3. Barco S, Pomero F, Di Minno MND, et al. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15:2176-2183. doi:10.1111/jth.13840.
4. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1123-1131. doi:10.1111/jth.13679.
5. Decousus H. Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010; 152:218-224.
6. Galanaud JP, Blaise S, Sevestre MA, et al. Long-term outcomes of isolated superficial vein thrombosis in patients with active cancer. *Thrombosis Research* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.04.013>.
7. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015 ;13:1175-1183. doi:10.1111/jth.12986.
8. Doormaal F van, Atalay S. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients. *Ann Fam Med.* 2010:47-50. doi:10.1370/afm.1058.
9. Raffetto JD, Eberhardt RT. Benefit of anticoagulation for the treatment of lower extremity superficial venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(2):236-241. doi:10.1016/j.jvsv.2014.11.005.
10. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: A current approach to management. *Br J Haematol.* 2015;168, 639-645. doi:10.1111/bjh.13255.
11. Investigation O. A Pilot Randomized Double-blind Comparison of a Low-Molecular-Weight Heparin, a Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent, and Placebo in the Treatment of Superficial Vein Thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1657. doi:10.1001/archinte.163.14.1657.
12. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1026-1035. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x.
13. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med.* 2010; 363:1222-32. doi:10.1056/NEJMoa0912072.
14. Nikolakopoulos KM, Kakkos SK, Papageorgopoulou CP, Tsolakis IA. Extended-Duration Treatment of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs with Tinzaparin. *Vasc Spec Int.* 2018;34(1):1-9. doi:10.5758/vsi.2018.34.1.1.
15. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e105-e113. doi:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
16. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004982. doi:10.1002/14651858.CD004982.pub6
17. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012. doi:10.1378/chest.11-2301.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN Guidelines Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease NCCN.org. 2018.
19. Mondéjar Solís R OPB. Trombosis Venosa Superficial y Cáncer; Sociedad Española de Oncología Médica.2018.

Posología ACODs en la Enfermedad Tromboembolica Venosa

| | APIXABAN | RIVAROXABAN | EDOXABAN | DABIGATRAN |
|-------------------------------|--|---|---|--|
| Dosis inicial | 10 mg dos veces al día los primeros 7 días | 15 mg dos veces al día las 3 primeras semanas (21 días) | 5 días Heparina | 5 días Heparina |
| Dosis de mantenimiento | 5 mg dos veces al día | 20 mg una vez al día | 60 mg una vez al día | 150 mg dos veces al día |
| Ajuste | No ajustes ni por peso ni edad Clcr 30-15 ml/min uso con precaución | Clcr 30-15 ml/min Valorar cambio de dosis de 20 mg a 15 mg una vez al día si riesgo sangrado > riesgo de recurrencia | Bajar 30 mg día si uno de los siguientes: - Clcr 50-15 ml/min - Peso menor 60 kg - Fármacos inductores | 110 mg cada 12h si: - Mayores de 80a - Uso de verapamilo - Clcr 50-30 ml/min o 75-80a antecedentes gastritis, esofagitis, presentan mayor riesgo hemorragia |



