

## Editorial

## Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: un reto para los clínicos

### Venous Thromboembolic Disease and Cancer: A Challenge for Clinicians

 Deisy Barrios<sup>a</sup>, Luis Jara-Palomares<sup>b</sup> y David Jiménez<sup>a,\*</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Sevilla, España


Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de desarrollar un evento trombótico venoso 4 veces superior al de la población general<sup>1</sup>. De hecho, alrededor del 20% de las trombosis venosas profundas y embolias de pulmón se producen como consecuencia de un cáncer activo (es decir, diagnosticado en el año previo o en tratamiento activo)<sup>2</sup>. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer<sup>3</sup>. Además, los pacientes con cáncer anticoagulados por una ETE tienen más riesgo de recurrencia y de sangrado que los pacientes anticoagulados por ETE sin cáncer.

Se recomienda el uso de la tromboprolifaxis farmacológica en todos los pacientes con cáncer que requieran ingreso hospitalario por un proceso médico, si no hay contraindicaciones para su uso. Igualmente, deben recibir tromboprolifaxis farmacológica los pacientes con cáncer activo que vayan a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor. Sin embargo, las evidencias son mucho menos consistentes en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia. Las sociedades científicas recomiendan el uso de modelos de riesgo bien validados (por ejemplo, el modelo de Khorana [tabla 1]) para la identificación del subgrupo de pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos<sup>4</sup>, y únicamente se debe considerar la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con una puntuación  $\geq 3$  en el modelo de Khorana o con cáncer de páncreas avanzado, y con aspirina o HBPM en los pacientes con mieloma que reciban tratamiento con talidomida o lenalidomida<sup>5</sup>.

En los pacientes con ETE y cáncer, el tratamiento con HBPM durante los primeros 3–6 meses se asocia a un riesgo de recurrencias trombóticas significativamente menor que el tratamiento con warfarina<sup>6</sup>. No se ha aclarado completamente si los pacientes deben recibir dosis terapéuticas de HBPM durante todo el período de tratamiento, por lo que recomendamos que se utilicen los regímenes testados en los ensayos clínicos para cada HBPM (es decir, dosis

**Tabla 1**

Modelo de riesgo de Khorana

Características del paciente	Puntuación
Lugar del cáncer	
Muy alto riesgo (páncreas, estómago)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular)	1
Recuento plaquetario $\geq 350 \times 10^9/L$ (antes de quimioterapia)	1
Hb $< 10$ g/L o uso de agentes estimuladores de eritropoyesis	1
Recuento leucocitario $> 11.000/mm^3$	1
IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1

Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

 Puntuación: 0 puntos, riesgo bajo; 1–2 puntos, riesgo intermedio;  $\geq 3$  puntos, riesgo alto.

 Fuente: Khorana et al.<sup>4</sup>.

completas de enoxaparina y tinzaparina, y reducción de un 75% de la dosis de dalteparina después del primer mes). Después de este período de anticoagulación de 3–6 meses, la decisión sobre la continuación del tratamiento anticoagulante depende de una serie de factores, como la actividad tumoral, la indicación de un tratamiento oncológico, la tolerancia del paciente a la anticoagulación, las preferencias del paciente y la disponibilidad y el coste del tratamiento. No se han publicado ensayos clínicos que evalúen la eficacia y la seguridad de la HBPM en el paciente con cáncer y ETE más allá de los 6 primeros meses. Chai-Adisaksopha et al. usaron datos del registro RIETE para comparar (mediante análisis de propensión) la eficacia y la seguridad del tratamiento con antagonistas de la vitamina K o con HBPM en pacientes con cáncer y ETE después de los 6 primeros meses de tratamiento<sup>7</sup>. Los pacientes que recibieron HBPM tuvieron incidencias similares de trombosis venosa profunda recurrente (riesgo relativo [RR] 1,41; intervalo de confianza [IC] al 95% 0,68 a 2,93), tromboembolia pulmonar recurrente (RR 0,73; IC al 95% 0,34 a 1,58), sangrado mayor (RR 1,15; IC al 95% 0,55 a 2,40) o sangrado no mayor (RR 0,96; IC al 95% 0,51 a 1,79) comparados con los que recibieron antagonistas de la vitamina K, y una mortalidad mayor (RR 1,58; IC al 95% 1,13 a 2,20).

Ante la ausencia de datos consistentes que avalen su eficacia y seguridad en los pacientes con cáncer, los anticoagulantes orales

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [djimenez.hrc@gmail.com](mailto:djimenez.hrc@gmail.com) (D. Jiménez).

de acción directa (apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán) no están indicados para el tratamiento de la ETEV en estos pacientes. Sin embargo, se han presentado recientemente los datos del ensayo clínico *Hokusai-VTE cancer*<sup>8</sup>, que comparó edoxabán con dalteparina durante un máximo de 12 meses en 1.050 pacientes oncológicos con ETEV. El evento primario de eficacia (compuesto de recurrencia trombotica o sangrado mayor) ocurrió en 67 pacientes (12,8%) que recibieron edoxabán y en 71 pacientes (13,5%) que recibieron dalteparina (hazard ratio con edoxabán 0,97; IC al 95% 0,70 a 1,36;  $p = 0,0056$  para la no inferioridad). *Caravaggio* (NCT03045406) es un ensayo clínico aleatorizado abierto que compara apixabán vs. dalteparina para el tratamiento durante los primeros 6 meses de pacientes oncológicos, mayores de 18 años, con ETEV sintomática o incidental. El estudio *Select-D* (ISRCTN86712308) es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, que compara dalteparina vs. rivaroxabán en pacientes con ETEV y cáncer. Adicionalmente, los pacientes con trombosis venosa profunda residual en el sexto mes de tratamiento serán aleatorizados a rivaroxabán o placebo durante 6 meses más. *CANVAS* (NCT02744092) es un ensayo clínico aleatorizado abierto que comparará la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 6 meses con anticoagulantes orales de acción directa vs. warfarina en pacientes oncológicos con ETEV confirmada.

Entre un 8 y un 12% de los pacientes con ETEV (supuestamente idiopática) son diagnosticados de cáncer oculto en el seguimiento precoz. En función de los resultados de varios estudios que han evaluado la utilidad del cribado exhaustivo de cáncer en este grupo de pacientes<sup>9</sup>, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda un cribado limitado, que incluya la historia clínica, la exploración física, análisis básicos (hemograma, coagulación, bioquímica con perfil hepático) y radiografía de tórax<sup>10</sup>. Recientemente se ha derivado una escala clínica para la identificación de pacientes con ETEV y cáncer oculto. Esta escala consta de las siguientes variables: varón (1 punto), > 70 años (2 puntos), enfermedad pulmonar crónica (1 punto), anemia (2 puntos), plaquetas  $\geq 350 \times 10^9/L$  (1 punto), cirugía previa (menos 2 puntos), ETEV previa (menos 1 punto)<sup>11</sup>. En una validación externa y retrospectiva de esta escala, se identificó un cáncer oculto en el 13,8% de los pacientes de alto riesgo (es decir, puntuación  $\geq 3$ ) frente al 3,6% de los pacientes de bajo riesgo.

En conclusión, el tratamiento de la ETEV asociada a la enfermedad neoplásica representa un reto en la práctica clínica diaria. Se

requieren estudios bien diseñados que identifiquen a los pacientes ambulatorios en tratamiento quimioterápico en los que la trombotoprofilaxis farmacológica tenga un balance riesgo-beneficio aceptable. Adicionalmente, los ensayos clínicos en marcha deberán establecer el papel de los anticoagulantes de acción directa en el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETEV asociada al cáncer.

### Conflicto de intereses

DJ es miembro del *Data and Safety Monitoring Board* del ensayo clínico *Caravaggio*.

### Bibliografía

1. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245–8.
2. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:684–91.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632–4.
4. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902–7.
5. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011;9:653–63.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149:315–52.
7. Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Crowther MA, de Miguel J, Salgado E, Zdraveska M, et al., the RIETE investigators. Vitamin K antagonists after 6 months of low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2017. En prensa.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, di Nisio M, Garcia D, et al., Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018. En prensa.
9. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al., SOME Investigators. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2015;373:697–704.
10. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2076–9.
11. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al., RIETE Investigators. Development of a risk prediction score for occult cancer in patients with VTE. *Chest.* 2017;151:564–71.