

## **Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: A review of current guidelines**

Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: A review of current guidelines

Lars J. Petersen \*Laboratory of Experimental Physiology and Inflammation, Department of Clinical Physiology, Viborg Hospital, Heibergs Alle 4, DK-8800 Viborg, Denmark. *Cancer Treat Rev.* 2009 Dec;35(8):754-64. Epub 2009 Sep 16.  
Dr. Ignacio Artigues Sánchez de Rojas. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de Valencia.

### **Resumen de la publicación**

El objetivo de este artículo es la revisión de las actuales recomendaciones para profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cáncer, de cuatro organizaciones: American College of Chest physicians (ACCP), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de ETV no sólo por los factores relacionados con el paciente, también por los relacionados con la enfermedad y los relacionados con los tratamientos para el cáncer. Dado que la ETV es una patología que puede prevenirse fácilmente, resulta sorprendente que se haya demostrado infrautilización de la profilaxis de la ETV en pacientes con cáncer, en particular en los no quirúrgicos.

### **Epidemiología**

La ETV es una causa frecuente de muerte en pacientes con cáncer. Además puede ser la primera manifestación de un cáncer. La AIOM recomienda un cribaje de cáncer oculto en pacientes con ETV idiopática.

La presencia de cáncer aumenta el riesgo de ETV entre 4 y 7 veces. Se estima que la ETV sucede en un 4-20% de los pacientes con cáncer, siendo una de las principales causas de muerte. Pacientes sometidos a cirugía tienen un riesgo 2-3 veces mayor de ETV si la cirugía es por cáncer y la ETV es la causa más común de muerte postoperatorio en pacientes con cáncer. La cirugía abdominal tiene un riesgo 14 veces mayor de embolia pulmonar (EP) si esta es por cáncer. Además el desarrollo de ETV en pacientes con cáncer aumenta el riesgo de muerte entre 2 y 8 veces comparado con pacientes con cáncer sin ETV, siendo la EP la causa principal de muerte no cancerígena en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia principalmente en determinados cánceres como los de páncreas, pulmón y ovario.

### **Factores de riesgo**

La asociación entre cáncer y coagulación esta bien establecida. Se han revelado hasta un 90% de activación anormal de la coagulación en los pacientes con cáncer. El riesgo de ETV está fuertemente relacionado con el tipo de cáncer, la actividad del tumor y la extensión de la enfermedad. Los más relacionados con ETV son los tumores cerebrales primarios, carcinomas de páncreas, ovario, pulmón y los síndromes mieloproliferativos.

La ETV en estos pacientes también puede estar en relación con la disminución de su movilidad, deshidratación, los tratamientos hormonales y citotóxicos, la radioterapia, el uso de catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y las transfusiones de sangre.

## **Infrautilización de la profilaxis para la ETV**

En una encuesta entre cirujanos y oncólogos, declararon el uso de profilaxis sólo en un 50 y un 5% respectivamente. El estudio ENDORSE, diseñado para valorar la prevalencia de riesgo de ETV en la sala de Cuidados Agudos de un Hospital que incluye más de 68000 pacientes, de los que el 52% se juzgo que tenían riesgo de ETV. De estos, sólo el 50% recibieron profilaxis.

## **RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO EN LA ETV DE DISTINTOS GRUPOS**

### Recomendaciones para profilaxis

#### 1-Pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia sistémica o terapia hormonal

Estos tratamientos han demostrado ser factores de riesgo para la ETV. Además, su uso combinado, incrementa aún más el riesgo. A pesar de la evidencia, existen pocos estudios que muestren el posible beneficio de la profilaxis para ETV en pacientes con tratamiento ambulatorio.

#### *Recomendación*

La profilaxis rutinaria en pacientes con terapia hormonal y quimioterapia sistémica no está recomendado. La American Society of Clinical Oncology recomienda profilaxis en caso de tratamiento con talidomida o lenalidomida con quimioterapia o dexametasona.

#### 2-Pacientes portadores de cáteter venoso central

No existe beneficio de profilaxis con HBPM, warfarina u otro anticoagulante versus placebo en pacientes con catéter venoso central.

#### *Recomendación*

La profilaxis en pacientes con catéter venoso central no está recomendada.

#### 3- Pacientes no quirúrgicos hospitalizados

La frecuencia estimada de ETV en pacientes hospitalizados con cáncer está estimada entre un 1 y un 5,4%. Varios estudios randomizados han demostrado el beneficio clínico de la profilaxis con HBPM.

#### *Recomendación*

Los pacientes con cáncer hospitalizados deben recibir profilaxis de ETV con HBPM.

#### 4-Pacientes que requieren cirugía

Son pacientes de alto riesgo de ETV. Una trombosis venosa profunda (TVP) asintomática puede verse hasta en un 40-80% a nivel infrapoplíteo y en un 10-20% a nivel proximal sin profilaxis, con una incidencia de 4-10% de EP. El riesgo de desarrollar EP en pacientes quirúrgicos con cáncer es 14 veces mayor que si no lo tienen, y el riesgo de EP fatal en estos mismos es 4 veces mayor.

#### *Recomendación*

Los pacientes sometidos a cirugía mayor deberían recibir profilaxis de ETV.

#### 5-Profilaxis en pacientes tras el alta

Sobre el 25% de las ETV sintomáticas y casi el 50% de ETV fatales ocurren algunas semanas después del alta hospitalaria, lo que hace que la ETV sea la causa más frecuente de muerte postoperatorio (30 días). Algunos estudios han demostrado que la profilaxis prolongada durante 4 semanas tras cirugía abdominal reduce el riesgo de ETV en un 50-60% comparado con sólo 1 semana de profilaxis. El estudio ENOXACAN II demostró 2-3 veces mayor la tasa de ETV en pacientes que recibieron profilaxis de 6 a 10 días frente a los que la recibieron 21 días.

#### *Recomendación*

Pacientes sometidos a cirugía por cáncer pélvico o abdominal tienen alto riesgo de ETV y deben recibir profilaxis durante al menos 4 semanas tras el alta hospitalaria.

#### 6-Prevención de ETV en pacientes con contraindicaciones a fármacos

En pacientes con sangrado activo, trombocitopenia severa, coagulopatía y pacientes tras cirugía espinal o intracraneal, los dispositivos de compresión neumática intermitente o las medias de compresión han demostrado ser efectivas aunque menos eficaces en caso de contraindicación de agentes anticoagulantes.

El uso del filtro de vena cava es más controvertido. Este no ha sido evaluado en estudios prospectivos randomizados. Estudios prospectivos no han encontrado diferencia en la tasa de EP en pacientes traumáticos con y sin filtro de cava profiláctico.

#### *Recomendación*

Pacientes con cáncer y contraindicación a coagulación deben recibir tratamiento con dispositivos de compresión neumática intermitente o medias de compresión. La anticoagulación debe ser administrada tan pronto desaparezca la contraindicación. Ninguna guía menciona el uso de filtros de vena cava para profilaxis primaria de ETV en estos pacientes. La ACCP tampoco recomienda el uso del filtro en pacientes de alto riesgo (trauma y lesión aguda espinal).

## **TRATAMIENTO DE LA ETV EN PACIENTES CON CÁNCER**

El Thrombosis Taskgroup under the Association for Palliative Medicine for Great Britain and Ireland ha desarrollado recientemente una guía para el manejo de ETV en pacientes con cáncer avanzado.

### 1-Tratamiento inmediato de la ETV

Es idéntico a los paciente con ETV sin cáncer. Hoy en día se recomienda HBPM ajustadas por peso una o dos veces al día. Algunos meta-análisis han demostrado mejor supervivencia con las HBPM respecto a la HNF en algunos pacientes con cáncer. Una revisión de la Cochrane demostró una reducción en un 29% de la mortalidad en pacientes con ETV y cáncer en tratamiento con HBPM con respecto al tratamiento con HNF.

#### *Recomendación*

HBPM son el tratamiento inicial preferido de la ETV.

### 2-Tratamiento a largo plazo de la ETV

Los pacientes con cáncer tienen alto riesgo de recurrencia a pesar de óptima anticoagulación. La anticoagulación efectiva con anticoagulantes orales (ACOs) en pacientes con cáncer puede ser complicada debido a la interacción medicamentosa con antibióticos, anti-oncológicos, malnutrición, disfunción hepática, metástasis y trombocitopenia. Además hay estudios que ha demostrado la superioridad de las HBPM sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK) para profilaxis secundaria. El estudio CLOT randomiza 676 pacientes con cáncer y ETV para tratamiento a largo plazo con HBPM y AVK durante 6 meses. La recurrencia fue de un 9% en el primer grupo y un 17% en el segundo sin diferencia en la tasa de sangrado. En el Main LITE trial 200 pacientes con cáncer recibieron tinzaparina o AVK durante 3 meses. A los 12 meses hubo una reducción de recurrencia estadísticamente significativa en el grupo de las HBPM (6% vs 16%), sin diferencia en las complicaciones hemorrágicas mayores.

#### *Recomendación*

HBPM son el tratamiento preferido entre la mayoría de las organizaciones para la profilaxis secundaria de la ETV.

### 3-Fracaso de la anticoagulación

En caso de recurrencia de ETV a pesar de correcta anticoagulación se recomienda un régimen alternativo, p.e. HBPM si está recibiendo ACOs. El aumento de la dosis de HBPM se ha demostrado útil en pacientes con recurrencia a pesar de anticoagulación sistémica.

### 4-Tratamiento de ETV en pacientes con contraindicaciones farmacológicas

Otros tipos de tratamiento incluyen: filtro de vena cava, trombolisis o trombectomía. El estudio PREPIC es el único estudio randomizado sobre filtros de vena cava en pacientes con TVP proximal. El estudio demuestra que reduce el riesgo de EP pero aumenta el de TVP y no tiene efecto sobre la supervivencia. El empleo de filtros recuperables parece que reducen las complicaciones a largo plazo, siendo las complicaciones a corto plazo escasas. Es

destacable que la mayoría de los filtros recuperables nunca son retirados.

### *Recomendación*

Exista una recomendación general de ACCP, NCCN, ASCO y AIOM para el uso de filtros de VCI en caso de contraindicación de la coagulación.

## **USO DE HEPARINA SIN MOTIVO PARA EL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO**

Algunas de las propiedades farmacológicas de la heparina pueden ser relevantes en pacientes con cáncer, incluyendo la interferencia en las citokinas derivadas del tumor, la adhesión y migración leucocitaria así como la interferencia en el sistema inmune y la inhibición de las enzimas degradadoras de la matriz. El estudio FAMOUS randomizó dalteparina vs placebo durante 1 año. Aunque la supervivencia a los 3 años fue superior en el grupo de las HBPM, el análisis de la supervivencia total no mostró diferencias. El MALT randomizó 302 pacientes entre nadroparina y placebo durante 6 meses. Demostró una mejoría significativa de la supervivencia con una reducción del riesgo del 25% en el grupo de las HBPM. En el estudio CLOT, que comparaba HBPM vs AVK en ETV aguda, mostró una significativa reducción de la mortalidad a los 12 meses en el grupo de las HBPM (20% vs 36%). Esta diferencia se observó en pacientes sin metástasis, mientras que en los que presentaban metástasis no se vio diferencia en la mortalidad. Estos hallazgos van en la línea del posible efecto inhibitor de las HBPM sobre las metástasis, mientras que su efecto sobre el crecimiento del tumor es mínimo.

Estudios recientes parecen indicar que las HBPM y HNF mejoran la supervivencia en pacientes con cáncer sin trombosis principalmente en los que tienen mejor pronóstico. No ocurre lo mismo con la warfarina, que además, incrementa el riesgo de sangrado.

### *Recomendación*

No existe recomendación de anticoagulación en cáncer sin necesidad de profilaxis o tratamiento de ETV.

## **¿SON TODAS LAS HBPM IDENTICAS**

En general se considera a todas las heparinas intercambiables, aunque no existen estudios que lo confirmen. De todas formas, las HBPM difieren en el peso molecular y su distribución, así como en las características químicas debido a los métodos de fabricación. Científicamente se considera a todas las HBPM distintas que no pueden ser intercambiables entre ellas, aunque desde el punto de vista clínico no parecen existir grandes diferencias entre ellas.

## **UTILIZACIÓN DE LAS HBPM EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)**

Casi 1 de cada 3 pacientes con cáncer padece IRC. El 20% y el 5% de los pacientes con IRC severa y moderada respectivamente recibirán profilaxis de ETV. Las HBPM le son prescritas al 67% de los pacientes con severa IRC, y al 83% de los que tienen moderada IRC. Se ha demostrado una disminución de la eliminación de las HBPM en algunas, aunque no en todas. Algunos estudios han demostrado acumulación de la enoxaparina y la nadroparina, pero no de

la tinzaparina en pacientes con IRC. También la dalteparina a dosis profilácticas en pacientes críticos con IRC ha mostrado seguridad. En cambio, fondaparinux, está contraindicada en pacientes con severa IRC y debe ser usada con cuidado en caso de IRC moderada.

## COMENTARIO

En 1865 Trousseau describe por primera vez la asociación entre trombosis y cáncer. Actualmente se sabe que las células malignas pueden liberar factores procoagulantes y activar la cascada de la coagulación de distintas maneras, teniendo como resultado final la producción de trombina. Entre un 4 y un 20% de los pacientes diagnosticados de cáncer desarrollarán un ETV. Así mismo, el 10% de los pacientes diagnosticados de TEV idiopático serán diagnosticados de un cáncer en los siguientes años, la mayoría durante el primer año, y de estos, casi la mitad tendrán ya metástasis. El desarrollo de una ETV en un paciente con cáncer está asociado a un riesgo de mortalidad 2-3 veces mayor que sin ETV, siendo las complicaciones tromboticas la segunda causa de exitus en pacientes con cáncer. Sin embargo, no está demostrado un aumento en la supervivencia si existe un diagnóstico precoz del cáncer tras episodio de ETV idiopática, por lo que algunos autores no recomiendan realizar un screening amplio de neoplasia oculta en todos los pacientes con ETV idiopática, aunque otros recomiendan un sencillo screening consistente en una detallada historia clínica, analítica sanguínea y radiografía de tórax en fumadores que podría detectar el 90% de las neoplasias ocultas. Los cánceres con mayor asociación a ETV son páncreas, ovario y cerebro y, en general, los adenocarcinomas secretores de mucina, que ha demostrado ser responsable de la activación del factor X.

Los pacientes con cáncer son un grupo especial con mayor riesgo de padecer una ETV que la población general. Resulta sorprendente en el artículo el bajo porcentaje de estos pacientes que reciben profilaxis a pesar de ser de riesgo. Este trabajo presenta una práctica revisión del manejo de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes con cáncer. Al mismo tiempo demuestra que aún existen importantes preguntas sin resolver en el manejo farmacológico de la ETV. Proporciona unas ideas claras, dentro de lo posible, del manejo de la ETV en pacientes con cáncer. Aunque existen criterios uniformes en las distintas guías analizadas, las diferencias existentes, ponen de manifiesto que siguen quedando cuestiones pendientes en torno a la duración del tratamiento, el tipo de heparina empleada y la dosis más adecuada. Las HBPM han supuesto un gran avance en el tratamiento de la ETV, demostrando ser igual de eficaces que los anticoagulantes orales en la profilaxis secundaria, sin embargo su forma de administración los hace menos cómodos para el paciente. Aparte de este inconveniente, su dosis ajustada por peso, el no necesitar monitorización y su posible efecto beneficioso sobre la supervivencia en pacientes con cáncer, hace que hayan desplazado a los ACOs en los tratamientos a largo plazo. La comercialización de una heparina de administración oral igual de efectiva que las HBPM sería revolucionario en el tratamiento de la ETV.

1-Karimi M, Cohan N. Cancer-Associated Thrombosis. *Open Cardiovasc Med J.* 2010; 4: 78-82.

2-Lee AYY, MD, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation.* 2003;107:I-17-I-21.

3-Satoh T, Oki A, Uno , Sakurai M, Ochi H, Okada S, Minami R, Matsumoto K, Tanaka YO, Tsunoda H, Homma S, Yoshikawa H. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer.*

2007 Oct 22;97(8): 1053-7.

4-Khorana A, 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(3):632-4.