

## La enfermedad tromboembólica bajo el punto de vista de un oncólogo

Cancer-associated thrombosis: uptodates and controversias. Krorana AA. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 626-30.

Leticia Iglesias Rey. Médico adjunto del Servicio de Oncología médica. Complejo Hospitalario de Ourense.

### INTRODUCCION

Los fenómenos tromboembólicos (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) en el paciente con cáncer es un campo que preocupa a los oncólogos por su trascendencia tanto a nivel clínico (disminución de la calidad de vida, retrasos en los tratamientos oncológicos, factor pronóstico, riesgo de sangrado, re-trombosis&hellip;) como económico (estancia hospitalaria, gasto farmacéutico&hellip;).

La enfermedad tromboembólica es diagnosticada muy frecuentemente de manera incidental (estando los pacientes asintomáticos) consecuencia de la realización de mayor número de pruebas de imagen (TAC, ecografía&hellip;) tanto para el diagnóstico como por cada reevaluación.

Los pacientes con cáncer que presentan un episodio de enfermedad tromboembólica tiene un peor pronóstico de forma significativa comparado con los pacientes oncológicos que no sufren TEP/TVP a lo largo de su enfermedad. Están descritos los tumores donde es más frecuente la aparición de estos fenómenos (cáncer de páncreas, glioblastoma&hellip;), mostrándose como un factor independiente del pronóstico de la mortalidad. El mayor riesgo se plantea en los pacientes con un elevado número de plaquetas (>350.000), recuento de leucocitos (>11.000) y bajo de glóbulos rojos (Hb 10g/dL), Dímero-D elevado, factor tisular, Selectina P (>53,1 ng/mL), factor VIII y fragmento de protrombina (>358 pmol/L).

A pesar de todos estos datos a día de hoy se sigue existiendo gran controversia respecto a uso de profilaxis en pacientes oncológicos.

### RESUMEN

Este artículo<sup>1</sup> recoge los datos más actualizados sobre las evidencias que disponemos para el uso de antiacogulantes: HBPM, warfarina y nuevos anticoagulantes a nivel profiláctico y de tratamiento tras el evento.

A nivel profiláctico:

1) El estudio PROTECT evaluó el uso diario de nadroparina (HBPM) vs. placebo en pacientes con cáncer de pulmón metastásico o localmente avanzado, gastrointestinal, pancreático, de mama, de ovario y de cabeza/cuello cáncer a tratamiento quimioterápico. Se desarrollaron un 2% de eventos tromboembólicos en el grupo de tratamiento y el 3,9% en el grupo de placebo (IC 95% de 0,303%; p= 0,02), con un aumento no significativo de episodios hemorrágicos. Casi el 12% de la población en este estudio estaba en el grupo de alto riesgo.

2) SAVE-ONCO es el ensayo más grande de trombopprofilaxis en pacientes oncológicos (publicado a principios de 2012) es un estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego, multicéntrico donde se estudio a más de 3200 pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos (pulmón, páncreas, estómago, colorrectal, vejiga, u ovario) donde se asignó a recibir semuloparin subcutánea diaria (una ultra-HBPM) vs. placebo. Los pacientes que reciben profilaxis

semuloparin tuvieron una reducción del 64% del riesgo relativo de evento tromboembólico (HR 0,36; CI 95% 0.21-0.60;  $p=0.0001$ ), es decir un 1,2% de eventos tromboembólicos frente a 3,4% en el grupo placebo, sin aumento significativo de hemorragias importantes. Cuando se aplica una escala de índice de riesgo las tasas de reducción de riesgo son mayores en el grupo de alto riesgo vs placebo (HR: 0,27).

3) En el estudio CONKO-004, pacientes con cáncer de páncreas metastásico fueron asignados a recibir enoxaparina (1 mg / kg al día durante 3 meses, seguido de 40 mg/día) vs.observación. Presentado sólo un 5% de eventos en el grupo de la profilaxis frente al 14,5% en el grupo de la observación, siendo estos datos significativos.

4) En el estudio FRAGEM los pacientes fueron asignados al azar a la dosis terapéutica completa de dalteparina frente a observación. Se volvió a demostrar que se presentaban menos eventos en el grupo de la profilaxis (2,3% vs. 3,4%;  $p=0.002$ ; HR: 0,145; CI95%, 0.035-0.612), lo que supone un 5% de reducción del riesgo.

5) Se han estudiado los nuevos anticoagulantes orales. En un estudio fase II, se asignaba al azar a recibir apixaban (inhibidor del factor Xa) en dosis de 5, 10, o 20 mg /día o placebo durante 12 semanas. Sólo se presentaron 3 casos de enfermedad tromboembólica, todos en la rama de placebo. La presencia de hemorragias importantes ocurrió sólo en un 2,2% (95% CI, 0,26% -7,5%) de los pacientes tratados con apixaban. Su eficacia en la reducción de eventos requiere estudios fase 3 para poder recomendar su uso en la practica clínica.

6) Dos grandes estudios se han centrado en la tromboprofilaxis en el mieloma (los esquemas contenían talidomida). En el primer estudio la tromboprofilaxis con HBPM (enoxaparina 40 mg/día), aspirina (100 mg/día) o warfarina (1,25 mg/día), la incidencia de fenómenos tromboembólicos fue del 5% para el grupo de HBPM, el 6,4% en el grupo de aspirina y 8,2% en la warfarina. Los investigadores concluyeron que la HBPM, warfarina y aspirina es probable que sean igualmente eficaces regímenes profilácticos excepto en pacientes de edad avanzada, en los que la warfarina mostró menos eficacia. Otro estudio donde sólo comparan aspirina (100 mg/día) vs. enoxaparina 40 mg/día. Se produjo eventos 2,3% del grupo de la aspirina y el 1,2% en el grupo de HBPM (diferencia absoluta, 1,07%;  $p= 0.452$ ). Los investigadores sugieren que la aspirina podría ser una alternativa eficaz a la HBPM como profilaxis.

Una vez más, el proceso de estratificación del riesgo de cada paciente se convierte en clave para decidir si se instauro tratamiento profiláctico. Las guías clínicas internacionales ASCO y NCCN sólo para los pacientes con mieloma de alto riesgo recibir talidomida o lenalidomida.

## TRATAMIENTO

Duración prolongada HBPM durante al menos 6 meses es actualmente el tratamiento estándar de la TVP y el TEP en los pacientes con cáncer. La evidencia más robusta viene de la comparación de HBPM vs. terapia anticoagulante oral.

Este estudio asignados al azar 676 pacientes con cáncer y TEV recibir dalteparina inicial seguido de 6 meses de dalteparina o warfarina manteniendo un INR 2.5. El 15% de los pacientes tratados con warfarina presentaron eventos recurrentes en comparación con el 7,9% de los pacientes tratados con dalteparina (HR 0,48; IC 95% 0,30 a 0,77).

Esto es una reducción del riesgo absoluto de un 7,8%. La duración óptima de la anticoagulación no se conoce, pero anticoagulación prolongada más allá de los 6 meses deben ser considerada, especialmente en pacientes con cáncer

activo y los que están a tratamiento activo.

Si a pesar de estar anticoagulado presentan episodios de tromboembolismo se debe cambiar a HBPM si están a tratamiento con warfarina, si ya están a tratamiento con HBPM la subida de dosis entre un 20-25% puede ser beneficiosa.

## **DISCUSION**

Comenzamos a tener datos más clarificadores de los pasos a seguir en la enfermedad tromboembólica, pero aún queda poder identificar con mayor precisión esos pacientes que se van a beneficiar de la profilaxis durante la evolución de su enfermedad oncológica. Sabemos que el uso de HBPM es fácil y seguro. El uso de HBPM es el más adecuado en el tratamiento y prevención de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos que el uso de otros anticoagulantes 2,3.

1. Krorana AA; Cancer-associated thrombosis: uptodates and controversias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 626-30.
2. Che DH, Cao JY, Shang LH, Man YC, YU Y. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: A meta-analysis. Eur J Intern Med 2013 Feb 2
3. Siegal DM, Garcia D. Anticoagulants in cancer. J Thromb Haemost.2012 Sep 3.