

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Tratamiento de cáncer y trombosis: enfoque práctico

Gabriela Cesarman-Maus,\* Luis Meillón,† Patricia Volkow,\* Ángel Gabriel Vargas-Ruiz,‡  
Patricia Cornejo,\* Omar López-Navarro,\* María Cruz Moreno,§ Omar Coronel,|| Laura García-Fernández,||  
Francisco Javier Ochoa-Carrillo,\* Marianela Siñani,\* Patricia Baz,\* Raúl Izaguirre||

\* Clínica de Cáncer y Trombosis, Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología.

† Departamento de Hematología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

‡ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

§ Hospital General Civil de Guadalajara.|| Departamento de Hematología: Coagulación y Trombosis,  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Treatment of cancer and thrombosis:  
Practical approach**

### ABSTRACT

*Individuals with cancer are at increased risk of developing thrombosis. The prevalence of thrombosis depends on tumor-related factors such as histological type, stage, the use of central venous catheters, or treatment with surgery, chemotherapy or radiotherapy, as well as general prothrombotic factors including advanced age, immobility, obesity, hereditary thrombophilias and comorbidities. Prophylactic or therapeutic treatment of thrombosis should be individualized and will depend on both the risk of thrombosis and bleeding. In this review we intend to update concepts that have changed substantially such as green food-free diet, or the indication of absolute bed rest in patients with recent thrombosis. We propose evidence-based therapeutic strategies regarding the most prevalent clinical problems encountered in patients with cancer and thrombosis.*

**Key words.** Cancer. Thrombosis. Treatment.

### RESUMEN

Los individuos con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa. La prevalencia depende de factores relacionados con la neoplasia, como el tipo histológico, el estadio, el empleo de catéteres venosos centrales, el tratamiento con quimioterapia o radioterapia, el tipo de cirugía, así como factores protrombóticos generales que incluyen edad, inmovilización, obesidad, trombofilias hereditarias y comorbilidades. El tratamiento de individuos con trombosis venosa debe ser personalizado e integral y depende tanto del riesgo de trombosis como de hemorragia. En esta revisión se actualizan conceptos que han cambiado sustancialmente en los últimos años, como la indicación de reposo absoluto en pacientes con trombosis reciente o de dietas libres en alimentos verdes. Se proponen estrategias terapéuticas basadas en evidencia sobre los problemas clínicos encontrados con mayor frecuencia en pacientes con cáncer y trombosis.

**Palabras clave.** Cáncer. Trombosis. Tratamiento.

### INTRODUCCIÓN

La asociación entre cáncer y trombosis fue descrita inicialmente por Bouillard y Bouillaud en 1823. Los pacientes con cáncer tienen entre cuatro y seis veces mayor riesgo de trombosis comparados con individuos sin cáncer. La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), que incluye trombosis venosa profunda (TVP) y/o tromboembolia pulmonar (TEP), es la segunda causa de muerte en individuos con cáncer y representa cerca de 10% de las defunciones en estos pacientes.<sup>1,2</sup> La verdadera prevalencia de la ETEV quizás está subestimada debido a que muchos

casos no son aparentes clínicamente. Se calcula que cuando se hace el diagnóstico de una TVP proximal, ya ocurrió TEP hasta en 50% de los pacientes, pero sólo 33 a 40% de éstas son sintomáticas.<sup>3</sup>

Si bien las trombosis asociadas a cáncer son generalmente venosas, el riesgo de trombosis arterial también es mayor, así como el riesgo de hemorragia. La TVP es más frecuente en los primeros tres meses a partir del diagnóstico de cáncer, pero la incidencia se mantiene más elevada que en individuos que no tienen cáncer.<sup>4</sup> En estudios de poblaciones heterogéneas de individuos con cáncer, la prevalencia de trombosis venosa en los primeros meses varía entre

2 y 6%, pero puede ser mucho mayor en individuos con tratamiento protrombótico, como en casos de mieloma múltiple tratado con immunomoduladores, sobre todo cuando se asocian a antracíclicos o a dosis altas de dexametasona. La incidencia de trombosis venosa en individuos con cáncer ha aumentado en los últimos años, probablemente debido a la utilización de fármacos trombogénicos utilizados como antineoplásicos.<sup>5-7</sup> Es importante reconocer que la trombosis venosa asociada a tumores sólidos es un indicador de mal pronóstico, con supervivencia significativamente menor que en pacientes con cáncer que no tienen trombosis.<sup>6</sup> La disminución en la supervivencia no se explica únicamente por las complicaciones tromboembólicas. La trombosis venosa en tumores sólidos es un indicador de una neoplasia más agresiva, con mayor potencial metastásico. Los tumores que expresan factor tisular, así como la presencia de factor tisular circulante en micropartículas, se relacionan con un mayor riesgo de trombosis y una evolución más agresiva de la neoplasia.

Existen pocos estudios publicados sobre el valor pronóstico de la trombosis venosa en neoplasias hematológicas; sin embargo, estas neoplasias parecen comportarse de manera diferente a los tumores sólidos. Por ejemplo, la trombosis venosa no es un indicador de mal pronóstico en neoplasias como el mieloma múltiple o la leucemia mieloide aguda.<sup>8</sup> La información sobre otras neoplasias hematológicas es controvertida.<sup>9</sup> Por otro lado, tampoco está clara la relación entre trombosis asociada a catéter venoso central (CVC) y supervivencia.<sup>10</sup> En nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), la trombosis asociada a CVC no impacta en la supervivencia de los pacientes con cáncer.<sup>11</sup>

Recientemente, diversos países y asociaciones médicas han publicado guías con recomendaciones sobre la profilaxis y el tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer. Las recomendaciones son similares en todas. Estas guías son: Guías Nacionales Extensas (NCCN), Asociación Italiana de Oncología Médica (AIOM), Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), Instituto Nacional de Cáncer de Francia (INCan) y las guías del Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP). En países en los que los anticoagulantes tienen un costo mayor, o en los que la situación económica y de acceso a seguros de salud es subóptima, las guías deben incluir opciones de tratamiento adecuadas, pero accesibles, y basadas en evidencia como alternativas a los tratamientos estándar.

Las recomendaciones de este trabajo no son definitivas, y están sujetas a cambios que dependen de

nuevas investigaciones y publicaciones. Es importante valorar a cada paciente con cáncer y trombosis de manera individual para decidir el tratamiento más apropiado. Estas recomendaciones deben ser tomadas como sugerencias basadas en evidencia. Se deben tomar en cuenta los factores protrombóticos adicionales que incrementen el riesgo de recurrencia de trombosis, el riesgo de hemorragia, la presencia de actividad tumoral, el sitio de trombosis (extremidades, esplánica, tromboembolia pulmonar), la relación con catéteres venosos centrales, el pronóstico, el acceso a medicamentos y la distancia a la que se encuentra el paciente de un centro de salud en el que puedan ser tratadas las complicaciones del tratamiento anticoagulante.

En este trabajo se proponen guías de tratamiento de los problemas clínicos encontrados con mayor frecuencia en pacientes con cáncer y trombosis.

#### PROFILAXIS PARA TROMBOSIS EN PACIENTES CON CATÉTERES VENOSOS CENTRALES (CVC)

La tromboprophylaxis no se recomienda en pacientes con CVC. La incidencia de trombosis venosa sintomática y asintomática asociada a CVC varía entre cero a 25% y entre 12 a 66%, respectivamente.<sup>12</sup> Ocurre principalmente en los primeros meses después de la colocación del catéter. Sin embargo, a pesar del alto riesgo de trombosis, la profilaxis no ha demostrado ser eficaz.

Los estudios recientes con dosis bajas de antagonistas de vitamina K (AVK), o dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM), no han demostrado una reducción en el riesgo de trombosis en pacientes que utilizan anticoagulantes en comparación con placebo.<sup>10,13-16</sup> Las guías internacionales no recomiendan usar profilaxis (NCCN, AIOM/ESMO, INCan/FNLCC ni ACCP).<sup>17</sup>

Es posible que si se detectaran los individuos con mayor riesgo de trombosis, la profilaxis dirigida a estos individuos pudiera ser útil.<sup>18</sup> Existen modelos predictivos de riesgo de trombosis en cáncer, como el del grupo de Khorana, *et al.*; sin embargo, no es aplicable específicamente a pacientes con CVC.<sup>19,20</sup> Para reducir el riesgo de trombosis asociada a CVC se recomienda colocar la punta del catéter venoso en la región de unión de la vena cava superior con la aurícula derecha, así como su localización en vena subclavia o yugular derechas en lugar de izquierdas cuando esto sea posible.<sup>19,20</sup> En nuestra experiencia, la neutrofilia  $> 11 \times 10^9$  células/L, pero no la trombocitosis, ni el lado de colocación del catéter, son factores de riesgo para trombosis asociada a CVC.<sup>11</sup>

Las infecciones de catéter aumentan el riesgo de trombosis.<sup>21</sup> Si la infección se encuentra localizada se puede intentar tratamiento con antibióticos sin quitar el catéter si éste es indispensable para el tratamiento oncológico.<sup>22,23</sup>

### PROFILAXIS PARA TROMBOSIS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CÁNCER

La tromboprofilaxis no se recomienda para la mayor parte de los pacientes ambulatorios con diagnóstico de cáncer. El riesgo de trombosis es bajo en poblaciones de enfermos con tumores sólidos no seleccionados (cerca a 4% a corto plazo). Es importante destacar que la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no evita por completo la trombosis venosa, sólo reduce el riesgo aproximadamente en 50% de los casos. Por otra parte la utilización profiláctica de HBPM está asociada con hemorragia (cerca de 1% de los pacientes).<sup>24</sup> Esto hace que la HBPM sea una opción poco eficaz para profilaxis cuando se utiliza en una población de pacientes con cáncer con bajo riesgo de trombosis.

La excepción son pacientes con mieloma tratados con quimioterapia protrombótica. El uso combinado de inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) con dexametasona, sobre todo a dosis altas, se ha asociado a incidencias de trombosis cercanas a 30%. En estos individuos se ha demostrado que la profilaxis es eficaz.<sup>25</sup> Se sugiere emplear heparina o AVK (manteniendo un INR entre 2 y 3) en individuos con alto riesgo de trombosis, definido por el uso de dosis altas de dexametasona más talidomida, o por la presencia de factores protrombóticos adicionales.<sup>25</sup> No todos los pacientes requieren anticoagulación, se puede emplear únicamente ácido acetil-salicílico (81 mg) como profilaxis cuando no existen factores protrombóticos adicionales al mieloma y cuando se utilizan esquemas de quimioterapia con bajo riesgo de trombosis como lenalidomida asociada a dosis bajas de dexametasona.<sup>25-28</sup> A diferencia de neoplasias sólidas en las que cerca de 90% expresan el gen de factor tisular (F3), éste no se expresa en mieloma múltiple, lo que sugiere que el mecanismo de trombosis en mieloma y en neoplasias sólidas no es el mismo.<sup>29</sup>

### PROFILAXIS PARA TROMBOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CÁNCER

La tromboprofilaxis se recomienda en pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer.<sup>30</sup> En indivi-

duos con cáncer que requieren reposo prolongado o que tienen una complicación aguda, el tratamiento con dosis profilácticas de heparinas disminuye el riesgo de trombosis. Para la profilaxis se puede utilizar heparina no fraccionada (HNF), 5,000 U subcutánea tres veces al día, o bien, HBPM una vez al día también por vía subcutánea hasta que se resuelva el evento agudo que incremente el riesgo de TVP<sup>31</sup> (Cuadro 1). Las diversas guías internacionales coinciden en esta indicación.<sup>19</sup> Si el uso de HBPM no es costeable se pueden utilizar antagonistas de la vitamina K.

### PROFILAXIS PARA TROMBOSIS EN PACIENTES QUIRÚRGICOS CON CÁNCER

La tromboprofilaxis se recomienda en pacientes quirúrgicos con cáncer. En procedimientos quirúrgicos menores, en pacientes mayores de 60 años, así como en todo paciente que permanezca más de tres días en cama durante el perioperatorio, la profilaxis se administra por seis a diez días.<sup>26</sup> Mientras que en cirugía de alto riesgo que incluye cirugía abdominal o pélvica mayor, laparoscopia, toracotomía, cualquier tipo de cirugía con una duración mayor a 30 min, en pacientes con obesidad o trombosis venosa previa, se recomienda tratamiento profiláctico prolongado hasta por cuatro semanas posteriores a la intervención para reducir el riesgo de mortalidad por TEP durante el primer mes del posoperatorio. Las dosis de heparina son las mismas que las indicadas para profilaxis en pacientes hospitalizados no quirúrgicos (Cuadro 1).

El uso de medias de compresión graduada y neumática con el objetivo de evitar la estasis venosa, acompañado de dosis bajas de HNF o de HBPM son el tratamiento profiláctico de elección. Sin embargo,

Cuadro 1. Dosis profilácticas de heparinas en pacientes con cáncer.<sup>31</sup>

Medicamento	Dosis (subcutánea para HNF y HBPM)
HNF	5,000 UI cada 8 h
Dalteparina	5,000 UI cada 24 h
Enoxaparina	40 mg cada 24 h
Tinzaparina	4,500 U (75 U/kg) cada 24 h
Nadroparina	< 70 kg 0.3 (2.850 UI anti Xa) cada 24 h ≥ 70 kg 0.4 o 0.6 mL UI, cada 24 h
Fondaparinux	2.5 mg al día

HNF: heparina no fraccionada. HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

\*La posología para la nadroparina se calcula en función del peso corporal y el nivel de riesgo del paciente.

si el riesgo de hemorragia que comprometa la vida del paciente es alto, se sugiere utilizar las medidas mecánicas únicamente.

### Tratamiento de pacientes con cáncer y ETEV

Se debe tratar con anticoagulantes a todos los pacientes con TVP aguda o TEP que no tengan contraindicación por hemorragia aguda, cirugía mayor reciente, o riesgo elevado de hemorragia en sistema nervioso central. Si los pacientes no son candidatos a anticoagulación se recomienda considerar el uso de filtros de vena cava. Sin embargo, no se recomienda el uso rutinario de filtros adicionales a los anticoagulantes.<sup>32</sup>

El tratamiento convencional aceptado para TVP aguda es la HNF o HBPM por un mínimo de cinco días (Cuadro 2). Los AVK, como warfarina o acenocumarina, se inician al mismo tiempo que la heparina. Una vez que se obtiene un INR  $\geq 2$  por 48 h consecutivas se puede suspender la heparina, siempre y cuando el paciente haya recibido los cinco días mínimos de tratamiento.<sup>25</sup> Se debe mantener la anticoagulación en niveles terapéuticos (INR entre dos y tres). Las dosis y tiempos inadecuados de heparina incrementan el riesgo de retrombosis y de extensión del trombo.<sup>33</sup>

Tres estudios prospectivos (CLOT, CANTHENOX y LITE) en pacientes con cáncer (neoplasias sólidas)

han demostrado que la utilización de HBPM por tres a seis meses reduce el riesgo de retrombosis en estos individuos en comparación con la utilización de la misma heparina por cinco a diez días seguida de AVK (acenocumarina, warfarina) por el mismo plazo. En los casos en que los altos costos sean un impedimento para utilizar HBPM por seis meses, o no se disponga de una HBPM, se recomienda como alternativa aceptable tratar a los pacientes inicialmente con dosis terapéuticas de heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) por un mínimo de cinco días y con AVK como en pacientes sin cáncer. La duración de la anticoagulación dependerá de factores de riesgo para retrombosis, incluyendo actividad tumoral, el uso de quimioterapia, radioterapia e inmovilización.<sup>34-36</sup>

Los pacientes con cáncer frecuentemente requieren menos dosis de AVK para mantener niveles terapéuticos. Es importante iniciar anticoagulación con AVK sin dosis altas de carga. La dosis promedio varía con la población tratada. En la población del IN-Can las dosis utilizadas de acenocumarina o warfarina (tabletas de 4 y 5 mg, respectivamente) son entre siete y 20 mg a la semana. En nuestra experiencia los genéricos de AVK provocan INRs erráticos, por lo que se sugiere no utilizarlos.

La duración de tratamiento para TVP es por lo menos de tres a seis meses; sin embargo, se sugiere continuar indefinidamente si el paciente tiene actividad tumoral (AT). Para el tratamiento del TEP, la

Cuadro 2. Dosis terapéuticas de heparinas para tratamiento de TVP.

Medicamento	Dosis (subcutánea excepto HNF)
Dalteparina	100 u/kg cada 12 h o 200 u/Kg cada 24 h
Enoxaparina	1 mg/kg cada 12 h o 1.5 mg/kg cada 24 h
Nadroparina	Cada 12 h
Peso del paciente (kg):	
≤ 50	0.4 mL
50-59	0.5 mL
60-69	0.6 mL
70-79	0.7 mL
≥ 80	0.8 mL
Tinzaparina	175 u/kg cada 24 h
Fondaparinux (pentasacárido)	5 mg (< 50 kg) cada 24 h 7.5 mg (50-100 kg) cada 24 h 10 mg (> 100 kg) cada 24 h
Heparina no fraccionada (HNF)	80 u/kg en bolo I.V. seguido de una infusión de 18 unidades/kg o 1,300 U/h ajustando el TTPa a límites terapéuticos*

Para HNF: El TTPa se ajusta a límites terapéuticos que corresponden a las concentraciones plasmáticas de unidades inhibitorias de Factor Xa de 0.3-0.7 UI/mL (determinadas en cada laboratorio).<sup>32-35</sup>

duración es por lo menos de seis meses a un año, o más si existe AT.<sup>37,38</sup> La trombosis venosa profunda distal al hueco poplíteo puede tratarse por tres meses únicamente. En los casos de trombosis de venas superficiales, cuando son distales no requieren anticoagulación y pueden tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y medias elásticas. Si la trombosis de venas superficiales es proximal a la rodilla, se sugiere tratamiento con heparina con o sin transición a AVK por uno a tres meses.

Al decidir la duración de tratamiento de la ETEV se deberá tomar en cuenta que el riesgo anual de hemorragia mayor por el uso de anticoagulación es aproximadamente de 3 a 5%. En caso de trombosis masiva en extremidades inferiores o en el lecho vascular pulmonar (TEP), se debe considerar trombólisis.<sup>39</sup> El uso de filtros de vena cava en pacientes con cáncer es de poca utilidad y, salvo raras excepciones, no se justifica el costo.<sup>40</sup>

#### TRATAMIENTO DE TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL

Se recomienda tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis documentada, asociada a CVC. La trombosis asociada a CVC no es indicación para retirarlo.<sup>41</sup> A pesar de que el tratamiento aceptado como estándar para pacientes con cáncer y TVP de extremidades inferiores o TEP es la HBPM por seis meses, no existe información sobre la ventaja del uso de HBPM por tiempo prolongado comparada con HBPM/HNF inicial (mínimo cinco días), seguidas de AVK (warfarina o acenocumarina) con INR entre dos y tres en pacientes con trombosis asociada a CVC. Cualquiera de estas dos opciones es aceptable.<sup>15,16</sup> Sin embargo, el costo de HBPM por seis meses es alto.

El anticoagulante se mantiene por el tiempo que el paciente tenga colocado el CVC y por cuatro a seis semanas después de retirarlo.

El riesgo de trombosis sintomática asociada a CVC varía y es mayor en los primeros meses después de la colocación del catéter. Los síntomas de trombosis son: dolor que puede localizarse en cuello, región supraescapular, región anterior de tórax y extremidades superiores, con o sin edema de tejidos blandos. Se debe tener una alta sospecha y confirmar el diagnóstico de trombosis aguda con ecografía Doppler.<sup>42</sup> En caso de recolocación de CVC en un individuo con trombosis previa asociada a catéter (por recaída o progresión) sugerimos, aunque no existen reportes definitivos, valorar desde el principio el reinicio de la anticoagulación.

#### TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA EN PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES

La tromboprofilaxis puede ser utilizada en pacientes con metástasis cerebrales. Se recomienda la utilización de anticoagulación para tratar a pacientes con trombosis venosa a pesar de la presencia de neoplasias primarias o metastásicas al sistema nervioso central (SNC). Esto aplica, siempre y cuando no exista contraindicación para la anticoagulación por riesgo incrementado de hemorragia.<sup>43</sup> Los factores de alto riesgo para hemorragia son: hemorragia previa, trombocitopenia, cirugía reciente, las metástasis de tumores como melanoma, coriocarcinoma, carcinoma tiroideo y carcinoma de células renales, los cuales se asocian a un alto riesgo de hemorragia espontánea.<sup>43,44</sup> Estos individuos deberán ser vigilados en forma más estrecha. Ante cualquier síntoma neurológico se recomienda la realización de resonancia magnética.

Puede utilizarse HBPM, sin embargo, no hay estudios que avalen su uso a largo plazo.<sup>37</sup> Las medidas mecánicas como filtros de vena cava están reservadas para pacientes con alto riesgo de hemorragia.<sup>37,38</sup> Se recomienda de preferencia el uso de filtros removibles si se espera una supervivencia larga.<sup>43,44</sup>

#### TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante son: hemorragia intracraneal reciente, lesiones o procedimientos en el SNC con alto riesgo de hemorragia (malformaciones vasculares, punción lumbar; algunas metástasis como se mencionó previamente), hemorragia crónica clínicamente significativa, trombocitopenia ( $< 50,000/\mu\text{L}$ ), disfunción plaquetaria, cirugía mayor reciente con alto riesgo de hemorragia y coagulopatía, entre otras. Es común que los pacientes con cáncer y trombosis presenten alguna de las condiciones antes citadas que impidan el uso de anticoagulantes. No existen recomendaciones basadas en evidencias claras para el tratamiento de estos pacientes.

Las hemorragias leves y fácilmente controlables (como epistaxis) pueden permitir el inicio del tratamiento con HBPM a dosis profilácticas para después incrementarlas con precaución si la situación clínica lo permite. En hemorragias graves el tratamiento

anticoagulante está definitivamente contraindicado.<sup>37</sup> La trombocitopenia  $> 50,000/\mu\text{L}$  no representa contraindicación para el uso de anticoagulantes. Por debajo de esta cifra, es preferible no usar anticoagulantes, aunque se han utilizado dosis profilácticas en pacientes oncológicos con cifras entre 20,000 y 50,000 plaquetas/ $\mu\text{L}$ . Por debajo de 20,000 plaquetas/ $\mu\text{L}$ , la contraindicación es absoluta.<sup>45</sup> Para los pacientes en quienes definitivamente no es posible el tratamiento con anticoagulantes, se puede considerar el uso de un filtro removible colocado en la vena cava inferior que puede retirarse si se resuelve la condición que contraindica el empleo de anticoagulantes. El empleo de un filtro en vena cava inferior (VCI) brinda sólo protección parcial y no debe sustituir al tratamiento anticoagulante en los pacientes que estén en condiciones de recibirla.<sup>32</sup>

#### DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA EN INDIVIDUOS CON CÁNCER

Se han propuesto varios factores que incrementan las posibilidades de que un individuo con cáncer desarrolle trombosis venosa. Sin embargo, hasta el momento no existe una manera eficaz para determinar qué individuos tienen un riesgo elevado de trombosis venosa que justifique el uso de anticoagulantes profilácticos. La utilización del puntaje de riesgo de trombosis venosa publicado por Khorana, *et al.*, puede distinguir entre individuos con riesgo extremadamente bajo y aquéllos cuyo riesgo es cercano a 8% en los primeros meses del diagnóstico e inicio de tratamiento. Este estudio está dirigido principalmente a pacientes con tumores sólidos (Cuadro 3). El riesgo de trombosis se estratifica con la suma de las variables como bajo: cero puntos (0.3 a 0.8%); intermedio: 1-2 puntos (1.8 a 2%), y alto:  $\geq 3$  puntos (6.7 a 7.1%); con un valor predictivo negativo de 98.5%.<sup>20</sup>

**Cuadro 3.** Modelo predictivo de trombosis venosa en individuos con cáncer.<sup>20</sup>

Características del paciente	Puntos
Sitio del tumor	
Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo)	1
Plaquetas previas a quimioterapia $\geq 350,000$	1
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ /uso de eritropoietina	1
Leucocitos $> 11,000/\mu\text{L}$	1
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

#### DIETA CON ALIMENTOS QUE CONTIENEN VITAMINA K EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON ANTAGONISTAS DE VITAMINA K

No se recomienda restringir alimentos que contienen vitamina K en pacientes con AVK. No existe evidencia de que retirar alimentos ricos en vitamina K mejore el control del INR. En cambio, sí hay evidencia prospectiva que demuestra que la anticoagulación es más estable en pacientes con ingesta moderada a alta de vitamina K, por lo que se recomienda la ingesta moderada y constante de alimentos que la contengan (Massachusetts General Hospital, Boston).<sup>46-50</sup> El uso de vitamina K suplementaria (0.1 mg) resulta en una disminución de la variabilidad del INR comparada con placebo, así como aumento del tiempo en INR terapéutico.<sup>50</sup> Las guías de la ACCP 2012 no sugieren suplementación de vitamina K de manera rutinaria.<sup>46</sup>

#### REPOSO ABSOLUTO EN PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA AGUDA EN EXTREMIDADES INFERIORES

No se recomienda el reposo absoluto en pacientes con TVP. No existe evidencia para sugerir que los pacientes con TVP deban permanecer en reposo. Por el contrario, la inmovilización es un factor protrombótico conocido, por lo que indicar reposo en pacientes con TVP resulta contraproducente. La deambulación temprana comparada con reposo en cama no favorece el desarrollo de TEP en pacientes con TVP. Adicionalmente, los pacientes que se mantienen ambulatorios tienen menor riesgo de infección y menos pérdida de la masa magra y tono muscular, lo que evita otras complicaciones.<sup>51-53</sup> En individuos que no tienen que permanecer en cama por alguna otra indicación, se recomienda la deambulación temprana.<sup>32</sup>

#### UTILIZACIÓN DE NUEVOS ANTICOAGULANTES EN TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER: INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR XA Y DE LA TROMBINA

No existe suficiente información acerca del uso de inhibidores directos del factor Xa o de la trombina en el tratamiento de TVP, TEP, prevención de retrombosis o en el riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer. Por lo tanto, no son considerados como la primera opción para anticoagulación en estos individuos. En cuanto a tratamiento profiláctico, no

existe una indicación para su utilización en pacientes ambulatorios con tumores sólidos. Con respecto a tumores hematológicos con alto riesgo de trombosis como mieloma, tampoco existen estudios que apoyen su uso. En pacientes con metástasis, el apixabán, comparado con placebo, disminuye la incidencia de trombosis; sin embargo, se asocia a hemorragias mayores en 2.2%.<sup>54</sup> En profilaxis en pacientes hospitalizados, tampoco existe evidencia de que la utilización de los nuevos anticoagulantes tenga ventaja sobre heparina de bajo peso molecular. El estudio ADOPT que comparó tromboprofilaxis con apixabán (2.5 mg dos veces al día por 30 días) vs. enoxaparina (40 mg una vez al día por un mínimo de siete días), no demostró superioridad de apixabán en prevención de trombosis y sí se detectó mayor riesgo de hemorragia.<sup>55</sup> Por otra parte, en el estudio MAGULLAN, que comparó profilaxis con rivaroxabán (10 mg diarios por 35 días) vs. enoxaparina (40 mg diarios por diez días) en pacientes hospitalizados, incluyendo individuos con cáncer, el empleo de rivaroxabán se asoció a menor riesgo de trombosis, pero mayor riesgo de hemorragia, sin beneficio neto evidente.<sup>56</sup>

Por lo anterior, hasta no contar con estudios que demuestren la utilidad y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento y profilaxis de trombosis asociada a cáncer, no se recomienda su utilización como primera opción. Sin embargo, éstos pueden ser una alternativa a considerar.<sup>57,58</sup> Vale la pena enfatizar que los nuevos anticoagulantes tienen como desventaja la ausencia de antídotos eficientes.

## CONCLUSIÓN

Los individuos con cáncer tienen mayor riesgo de trombosis venosa y arterial, de hemorragia y de recurrencia de trombosis, debido tanto a la neoplasia como al tratamiento antineoplásico. La profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa requieren una constante comunicación y seguimiento estrecho. Cada paciente con cáncer y trombosis debe ser valorado de manera individual para decidir el tratamiento más apropiado.

## REFERENCIAS

1. Haddad C, Greeno W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118: 555-68.
2. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6: 401-10.
3. Cronin G, Lohan G, Keane M, Roche C, Murphy M. Prevalence and Significance of Asymptomatic Venous Thromboembolic Disease Found on Oncologic Staging CT. *Amer J Roentgenol* 2007; 189: 162-70.
4. Buller HR, Van Doormaal FF, Van Sluis GL, Kamphuisen W. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 246-54.
5. Khorana A, Francis W, Culakova E, Fisher I, Kudeder M, Lyman H. Thromboembolism in Hospitalized Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484-90.
6. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78: 285-91.
7. Rak J, Yu JL, Luyendyk J, Mackman N. Oncogenes, Troussseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res* 2006; 15: 10643-6.
8. Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *J Clin Oncol* 2010; 28: 132-5.
9. Ku H, White H, Chew K, Harvey J, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113: 3911-7.
10. Eastman ME, Khorsand M, Maki DG, Williams EC, Kim K, Sondel PM, et al. Central venous device-related infection and thrombosis in patients treated with moderate dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer* 2001; 91: 806-14.
11. Cornejo P, Volkow P, Aguilar JL, Villa R, Miranda Y, Cesármán-Maus G. Trombosis asociada a catéter en pacientes con cáncer de mama. *Rev de Hematología* 2011; 12: 229.
12. Debourdeau P, KassabChahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard M-C, Elalamy I, et al. On behalf of the working group of the SOR. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Onc* 2009; 20: 1459-71.
13. Heaton DC, Han DY, Inder A. (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32: 84-8.
14. Levine M. Catheter-Associated Thrombosis: Thromboprophylaxis or Not. *J Clin Oncol* 2005; 18: 4006-08.
15. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized Placebo-Controlled Study of Low-Dose Warfarin for the Prevention of Central Venous Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4063-9.
16. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, et al. Catheter-related Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients: A Prospective Study Based on Doppler US1. *Radiology* 2001; 220: 655-60.
17. Farge D, Durant C, Villiers S, Long A, Mahr A, Marty M, et al; Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French national guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2010; 125: S108-S116.
18. Fagnani D, Franchi R, Porta C, Pugliese P, Borgono K, Bertolini A, et al. Thrombosis-related complications and mortality in cancer patients with central venous devices: an observational study on the effect of antithrombotic prophylaxis. *Ann Oncol* 2007; 18: 551-5.
19. Sousou T, Khorana A. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 316-20.
20. Khorana A, Kuderer M, Culakova E, Lyman, Francis W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-07.
21. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Malignancy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4858-64.

22. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimozi Olivier. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. *Critical Care* 2010; 14: 212.
23. Van Rooden CJ, Schippers EF, Guiot F.L, Barge RM, Hovens M.C, Van der Meer JM, et al. Prevention of coagulase-negative staphylococcal central venous catheter-related infection using urokinase rinses: a randomized double-blind controlled trial in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2008; 26: 428-33.
24. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Carvanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-9.
25. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431-6.
26. Mateos M. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: S24-S32.
27. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in patients with Multiple myeloma treated with thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 986-93.
28. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119: 933-9.
29. Cesarman-Maus G, Braggio E, Maldonado H, Fonseca R. Absence of tissue factor expression by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Leukemia* 2012. Doi: 10.1038/leu.2012.43. [Epub ahead of print].
30. Lyman H, Khorana A, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505.
31. Venous Thromboembolic Disease. NCCN GUIDELINES. Version 1.2012; VTE-c.
32. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, 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; 141: e419S-e494S.
33. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of Prophylaxis against VTE with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
34. Streiff M. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010; S128-S133.
35. Mandalà M, Falanga A, Roila F; On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20: iv182-iv184.
36. Mandalà M, Labianca R; European Society for Medical Oncology. Venous Thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management. *Thromb Res* 2010; 125: S117-S119.
37. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
38. Lee AY. Anticoagulation in the treatment of established venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4895-901.
39. Agnes YY, Lee, Treatment of Venous Thrombosis. En: Rosen ST, Green D, Kwaan HC. Springer. Coagulation in cancer. 1st Ed. Chicago, Illinois, EUA; 2009, p. 243-57.
40. Jarrett BP, Dougherty MJ, Calligaro KD. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg* 2002; 36: 704-07.
41. Shivakumar P, Andersson R, Couban S. Catheter-Associated Thrombosis in Patients With Malignancy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4858-64.
42. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1650-3.
43. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of Venous Thromboembolism in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1310-8.
44. Schiff David, Deangelis Lisa. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994; 73: 493-8.
45. Herishanu Y, Misgav M, Kirchner I, Ben-Tal O, Eldor A, Napharsteck E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1407-11.
46. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141: e44S-e88S.
47. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost* 2010; 104: 755-9.
48. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 872-5.
49. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, Oertel L, Dallal G, Dwyer J, et al. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76: 65-74.
50. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419-23.
51. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis or both. *Int J Cardiol* 2009; 137: 37-41.
52. Trujillo-Santos AJ, Martos-Pérez F, Perea-Milla E. Bed rest or early mobilization as treatment of deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Med Clin* 2004; 122: 641-7.
53. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy Christina, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. *Physiother Can* 2009; 61: 133-40 [Epub].
54. Levine, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 807-14.
55. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al., for the ADOPT Trial Investigators Apixaban

- versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167.
56. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients: MAGELLAN subgroup analyses. *J Thromb Haemost* 2011; 9: Abstract 034.
57. Verso M, Agnelli G. New and old anticoagulants in cancer. *Thromb Res* 2012; 129: S101-S105.
58. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141: e120S-e151S.

*Reimpresos:*

**Dra. Gabriela Cesarman-Maus**

Clínica de Cáncer y Trombosis  
Departamento de Hematología  
Instituto Nacional de Cancerología  
Av. San Fernando, Núm. 22  
Col. Sección XVI  
14080, México, D.F.  
Tel.: 5533-1355  
Correo electrónico: gcesarman@gmail.com

*Recibido el 4 de junio 2012.*

*Aceptado el 20 de diciembre 2012.*