



Terapia antineoplásica y tromboembolismo

Antineoplastic therapy and thromboembolism


¹Dr. José Ricardo Sojo Padilla

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0627-8620>

²Dr. Aarón Josué Vargas Ávila

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4849-1182>

Recibido
02/05/2022

Corregido
15/05/2022

Aceptado
30/05/2022

RESUMEN

El uso de fármacos antineoplásicos aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos. Los primeros meses de tratamiento representan el mayor riesgo trombótico, y las comorbilidades medicas mayores y/o las complicaciones infecciosas también aumentan este riesgo. Combinar inmunomoduladores con dexametasona o quimioterapia citotóxica aumenta la incidencia de trombosis en el escenario de mieloma múltiple o linfoma no Hodgkin. El uso de sales de platino, flupirimidinas y L-asparaginasa también se han identificado como factores de riesgo para enfermedad tromboembólica. Con relación a las terapias dirigidas, los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico se han asociado con aumento de eventos tromboembólicos. Por su parte los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, específicamente los anticuerpos monoclonales, se han asociado con trombosis venosas y arteriales. Los corticoides en dosis altas aumentan la incidencia de tromboembolismos.

PALABRAS CLAVE: anticarcinógenos, antineoplásicos, neoplasias, vasos sanguíneos.

ABSTRACT

The use of antineoplastic drugs increases the risk of thromboembolic disease in cancer patients. The first months of treatment represent the greatest thrombotic risk, and major medical comorbidities and/or infectious complications also increase this risk. Combining immunomodulators with dexamethasone or cytotoxic chemotherapy increases the incidence of thrombosis in the setting of multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. The use of platinum salts, fluoropyrimidines, and L-asparaginase have also been identified as risk factors for thromboembolic disease. In terms of targeted therapies, epidermal growth factor receptor inhibitors have been associated with increased thromboembolic events. For their part, vascular



endothelial growth factor inhibitors, specifically monoclonal antibodies, have been associated with venous and arterial thrombosis. High-dose corticosteroids treatments increase the incidence of thromboembolism.

KEY WORDS: anticarcinogenic agents, antineoplastic agents, neoplasms, blood vessels.

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED10090](#). Correo: jose.sojo@outlook.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica de Costa Rica (UNIBE). Cód. [MED16018](#). Correo: ajvargas226@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos antineoplásicos implica riesgos de desarrollar efectos adversos en alguna medida. Los eventos tromboembólicos son parte de estos potenciales efectos no deseados en gran número de medicamentos contra el cáncer. La aparición de enfermedad tromboembólica en cualquiera de sus formas (trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar) atentan no solo contra la vida de los pacientes oncológicos sino también contra su funcionalidad y calidad de vida, en caso de sobrevida.

El creciente envejecimiento poblacional, estrechamente relacionado a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y de neoplasias, así como una mayor oferta de terapias contra el cáncer, exigen al profesional de salud un conocimiento básico sobre antineoplásicos y sus posibles efectos adversos. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es conocer sobre el riesgo trombotico de distintos tipos de fármacos antineoplásicos, para así saber identificar escenarios de mayor o menor riesgo trombotico que faciliten al médico tomar las decisiones oportunas con respecto al tratamiento y su continuidad.

METODOLOGÍA

Con relación a la escogencia de artículos para realizar esta revisión bibliográfica, se

consultaron diferentes bases de datos, como SciELO, National Library of Medicine y Pubmed. La búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras: “cancer”, “antineoplásicos”, “trombosis” y “tromboembolia”. Después de recopilar y analizar con detalle unas veinticinco referencias, se aplicó como criterio de inclusión, artículos en idioma español o inglés, con información actual y relevante concerniente al tema en cuestión. Como criterio de exclusión, se descartaron los artículos con cinco o más años de antigüedad desde su publicación, y que no contenían información valiosa y actualizada que respondiera al objetivo de esta revisión.

TERAPIA HORMONAL

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

La mayoría de evidencia sobre el aumento de riesgo tromboembólico en este grupo de medicamentos giran en torno al tamoxifeno, siendo este el principal representante en esta categoría. Este riesgo añadido de las terapias antineoplásicas aumenta considerablemente en los pacientes oncológicos en comparación con los pacientes libres de cáncer.

Se cree que el mecanismo de acción que justifica ese aumento en el riesgo trombotico del tamoxifeno está relacionado con su efecto de agonismo estrogénico que lleva a

cabo por medio del receptor de membrana GPER-1 (por sus siglas en inglés G-protein coupled estrogen receptor -1) (1). También se han realizado estudios comparativos en el pasado que vinculan al raloxifeno, otro representante de este grupo (pero de segunda generación), con mayor riesgo de trombosis. Según un estudio que comparó uno frente al otro en el contexto de prevención de cáncer de mama, el riesgo trombótico del raloxifeno es menor que el del tamoxifeno.

En el caso del tamoxifeno, los primeros dos años han demostrado mayor incidencia de eventos tromboembólicos; este riesgo añadido desaparece al discontinuarse el medicamento. La evidencia de su efecto sobre trombosis arterial es incierta, no así en el riesgo de tromboembolismo venoso, donde puede aumentar de dos a siete veces su riesgo basal (2). Otros factores ya conocidos que aumentan el riesgo trombótico son edad avanzada, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, menopausia, cirugía mayor, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia.

Inhibidores de aromatasa

En este grupo encontramos anastrozol y el letrozol. Luego de varios estudios comparativos, no se ha logrado asociar este grupo de fármacos con un mayor riesgo trombótico. Recientemente también se ha cuestionado otros efectos adversos que se les atribuían en el pasado como el riesgo de fracturas en mujeres con cáncer de mama (3).

INMUNOMODULADORES

Existe evidencia sobre el aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso con el uso de inmunomoduladores, al

combinarse con dexametasona o agentes quimioterapéuticos, esto en el escenario de patologías como mieloma múltiple (2).

Se cree que tanto la talidomida como sus derivados, lenalidomida y pomalidomida, ejercen su efecto trombótico de forma multifactorial. Entre los mecanismos que se han descrito están la alteración en los niveles del receptor 1 de la proteasaactivada (PAR-1) en el endotelio y en las plaquetas, niveles elevados de factores procoagulantes, así como descenso en niveles de anticoagulantes como la proteína S o la antitrombina. Las recomendaciones en caso de usar esquemas con inmunomoduladores se dirigen a realizar trombopprofilaxis con aspirina o HBPM en aquellos pacientes de bajo riesgo, y el uso de HBPM en aquellos con alto riesgo (4).

CITOTÓXICOS

Sales de platino

Las sales de platino se han asociado con aumento del riesgo de eventos tromboembólicos. En el pasado se han publicado metaanálisis con reportes de aumento del riesgo trombótico con el uso de cisplatino, siendo que las dosis más altas se asociaron al riesgo más elevado. También hay antecedente de revisiones de pacientes con tumores sólidos y linfomas que recibieron quimioterapia, y donde se reportó riesgo tromboembólico 3 veces superior en pacientes con regímenes que incluían cisplatino que en comparación con los que no lo incluían.

Fluoropirimidinas

El principal representante de este grupo de fármacos es el 5-fluorouracilo (5-FU). El uso de este medicamento también se ha identificado como factor de riesgo para

eventos tromboembólicos, por ejemplo, en estudios de pacientes con carcinoma colorrectal, en donde son parte fundamental del esquema de tratamiento. El mecanismo que se ha descrito como causante de dicho riesgo es una resistencia adquirida a la proteína C activada, así como también cambios en la trombina y en el fibrinopeptido A.

L- asparraginasa

Desde hace varias décadas es de conocimiento que la L-asparraginasa (L-ASA) incrementa la incidencia de eventos trombóticos. Este medicamento es de uso frecuente en la quimioterapia de inducción, tanto en niños como en adultos con leucemia linfocítica aguda (LAL). Se ha considerado un desequilibrio en la síntesis hepática de proteínas, tanto procoagulantes como anticoagulantes, como parte del mecanismo fisiopatogénico responsable del aumento de riesgo trombótico. Ese desequilibrio se basa en hallazgos como el aumento de los factores V y VIII, así como disminución de los niveles de proteína C, proteína S, antitrombina (AT), plasminógeno, factores IX y XI.

Con base en esos hallazgos se han llevado a cabo investigaciones, principalmente a nivel europeo, donde se ha descrito una disminución importante de incidencia de trombosis en pacientes con LAL al administrar concentrados de AT, así como también en pacientes con deficiencia congénita de AT (5). Por otro lado, podemos encontrar publicaciones donde se recomienda realizar profilaxis con HBPM a dosis bajas durante la quimioterapia de inducción, y antes de la administración de L-ASA, en pacientes con factores de riesgo trombótico (obesidad, inmovilización o presencia de catéteres venosos centrales).

TERAPIAS DIRIGIDAS

Inhibidores de VEGF

Estos inhibidores de angiogénesis son fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, siglas en inglés), que como su nombre lo dice buscan bloquear el crecimiento de vasos sanguíneos de los tumores. En esencia, estos medicamentos no se dirigen a bloquear el crecimiento de las células tumorales mismas, sino más bien a enlentecer o evitar el crecimiento del cáncer limitándole el aporte de sangre que necesita. Hay otros ejemplos de medicamentos en este grupo que, aunque hayan evidenciado reacciones adversas, estas han demostrado ser riesgos mínimos y manejables, entre estos podemos citar aflibercept (6). Algunos de los inhibidores de VEGF son anticuerpos monoclonales, y son precisamente estos los que se han relacionado con trombosis venosas y arteriales. Varios estudios han reportado el aumento significativo en la incidencia de efectos adversos con el uso de estos anticuerpos (7), entre ellos la trombosis en tumores sólidos avanzados (8), siendo uno de los más investigados el bevacizumab. Se han confirmado dichos resultados principalmente a nivel arterial, no así con eventos de trombosis venosa, donde podemos encontrar resultados contradictorios. Otro anticuerpo monoclonal que podemos mencionar con robusta evidencia y reportes similares es Ramucirumab (9-12).

El mecanismo de inducción a trombosis por parte de estos antineoplásicos se ha asociado a que la inhibición de VEGF podría alterar la expresión de genes proinflamatorios, influyendo en la formación del trombo o en las células endoteliales. También se ha relacionado con hipertensión inducida por el fármaco, y con alteración en

la producción de óxido nítrico y prostaciclina, afectando potencialmente la función plaquetaria.

Los efectos adversos de los inhibidores de tirosin kinasa también han sido objeto de estudio en escenarios como el cáncer colorrectal avanzado, neoplasias de cabeza y cuello (13), entre otros. Particularmente la primera generación de estas moléculas se ha vinculado con aumento en el riesgo tromboembólico al usarse concomitantemente con inhibidores de VEGF.

Inhibidores de EGFR

Al igual que los inhibidores de VEGF, estos fármacos tienen como objetivo desacelerar o detener el crecimiento del cáncer, pero en este caso mediante la unión a ciertas partes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés). Este receptor es una proteína que puede encontrarse en grandes concentraciones en algunos tipos de cáncer, y está involucrada en el proceso de crecimiento y división de las células tumorales. Cetuximab o panitumumab son ejemplos de inhibidores de EGFR, que bloquean la acción de dicha proteína. Esta terapia antineoplásica también se ha asociado a aumento de eventos tromboembólicos.

CORTICOIDES

Es frecuente ver el uso de corticoides, como metilprednisolona, como parte de esquemas de tratamiento o como tratamiento para efectos secundarios de la quimioterapia. Sin importar cual sea la razón de su uso, si se usan en dosis altas en pacientes oncológicos, han demostrado un aumento en la incidencia de riesgo de eventos tromboembólicos entre 2,3 y 3,5 veces (14).

Ante escenarios de riesgo como este, la perspectiva a futuro está orientada a ofrecer tratamientos anticoagulantes, como los inhibidores del factor Xa o heparina de bajo peso molecular, a pacientes oncológicos de alto riesgo trombótico o con biomarcadores específicos que orienten a un mayor beneficio terapéutico (15).

CONCLUSIONES

El manejo del riesgo será siempre parte del ejercicio médico. La prevención eficaz de eventos tromboembólicos corresponde un desafío mayúsculo para pacientes oncológicos. Ha quedado en evidencia que contamos con información actual y creciente sobre el riesgo trombótico de los diversos tipos de medicamentos contra el cáncer.

Tras concluir este artículo de revisión, se conoce que el riesgo de tromboembolismo aumenta varias veces con el uso de tamoxifeno, así como con el uso de corticoides en dosis altas y al combinar inmunomoduladores con dexametasona o quimioterapia. También queda en evidencia que las nuevas terapias dirigidas no están exentas de riesgo trombótico; y que por el contrario, los inhibidores de aromatasa no han demostrado aumento en el riesgo de eventos trombóticos. En cuanto a la identificación de escenarios de mayor o menor riesgo, primordialmente se debe realizar una historia clínica detallada y examen físico con énfasis en esos factores de riesgo trombótico mencionados previamente, como lo son la edad avanzada, la obesidad, el tabaquismo, la inmovilización, la presencia de catéteres venosos centrales, entre otros. Por último, se puede concluir que la toma de decisiones para el médico tratante se facilitaría si ejerce en un escenario con acceso a medicamentos para la anticoagulación y/o

profilaxis acordes a las recomendaciones actuales (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa, antitrombina). Contar con sistemas informáticos que sinteticen la información obtenida del paciente sobre factores de riesgo, y que generen alarmas sobre combinaciones terapéuticas que aumenten la incidencia de eventos trombóticos, también sería de gran beneficio.

RECOMENDACIONES

Es de suma importancia continuar con la investigación de los mecanismos fisiopatogénicos de estos tratamientos, así como seguir la ruta de acción de la medicina personalizada, sabiendo que la prevalencia del cáncer aumenta globalmente y alcanza todos los grupos etarios, etnias y grupos sociales. El personal de salud debe ser diligente en la obtención del conocimiento y la actualización de terapias antineoplásicas presentes y venideras, con el fin de optimizar los tratamientos y minimizar la aparición de eventos no deseados en un grupo tan vulnerable como lo son los pacientes oncológicos.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers*. 2020; 12:2535. Doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12092535>
2. Debbie Jiang MD, Alfred Ian Lee MD. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. *Cancer Treat Res*. 2019; 179:87-101. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_6
3. William D. Leslie, Suzanne N. Morin, Lisa M. Lix, Saroj Niraula, Eugene V. McCloskey, Helena Johansson, Nicholas C. Harvey, John A. Kanis, Fracture Risk in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study. *The Oncologist*, Noviembre 2019;24(11):1432–1438, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0149>
4. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 10 de febrero de 2020;38(5):496-520. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
5. Carlos Bravo-Pérez, Vicente Vicente, Javier Corral, Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Review of Hematology* 2019;12 (6): 397-405. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1611424>
6. David K. Lau , Justin Mencil, Ian Chau, Safety and efficacy review of aflibercept for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opinion on Drug Safety* 2022; 21 (5): 589-597. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2008905>
7. Francesca Bergamo, Sara Lonardi, Beatrice Salmaso, Carmelo Lacognata, Francesca Battaglin, Francesco Cavallin, Luca Saadeh, Sabina Murgioni, Antonino Caruso, Camillo Aliberti, Vittorina Zagonel, Carlo Castoro & Marco Scarpa. Angiogenesis inhibitors and symptomatic anal ulcers in metastatic colorectal cancer patients, *Acta Oncologica*, Julio 2017; 57:3, 412-419 <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1351038>
8. Lidia Rita Corsini, Daniele Fanale, Francesco Passiglia, Lorena Incorvaia, Vincenzo Gennusa, Viviana Bazan & Antonio Russo. Monoclonal antibodies for the treatment of non-hematological tumors: a safety review, *Expert Opinion on Drug Safety*, Noviembre 2018; 17(12): 1197- 1209, <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1550068>
9. Chih-Chieh Yen, Chia-Jui Yen, Safety of ramucirumab treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein. *Expert Opinion on Drug Safety* 2021; 21 (2): 157-166. Doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1995353>
10. Celine Debeuckelaere, Sabina Murgioni, Sara Lonardi, Noemi Girardi, Giulia Alberti, Carolina Fano, Sara Gallimberti, Cristina Magro, Selma Ahcene-Djaballah, Francesca Daniel, Matteo Fassan, Hans Prenen & Fotios Loupakis. Ramucirumab: the long and winding road toward being an option for mCRC treatment, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2019; 19 (5): 399-409, <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1600505>

11. Alba Noguerido, Núria Mulet-Margalef, Ignacio Matos, Javier Ros, Guillem Argilés, Elena Élez & Josep Tabernero. The safety of ramucirumab for the treatment of colorectal cancer, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018; 17(9): 945-951, doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1506762>
12. Maria Vassilakopoulou, Kazuto Harada & Jaffer A Ajani (2018) Ramucirumab for the treatment of gastric adenocarcinoma, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2018; 6:8, 449-455, doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2018.1500689>
13. Ana Marija Sola, Daniel E. Johnson & Jennifer R. Grandis. Investigational multitargeted kinase inhibitors in development for head and neck neoplasms, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2019; 28(4), 351-363, doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1581172>
14. Alkharabsheh OA, Saadeh SS, Zblewski DL, Gangat N, Begna KH, Elliott MA, et al. Frequency of venous thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion syndrome during lenalidomide therapy. *Ann Hematol.* febrero de 2019;98(2):331-337, doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3509-0>
15. Vasileios Papadopoulos, Konstantinos Tsapakidis, Alexandra Markou, Alexandros Kokkalis, Chrissovalantis Aidarinis & Athanasios Kotsakis. New prophylaxis strategies to reduce the risk of thromboembolism in cancer, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2021; 21(10), 1135-1144, doi: <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1941889>

