

# Tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en pacientes neoplásicos

Dr José Ernesto Novoa Gregorio

Médico Internista & Hematólogo Clínico del Hospital de la Mujer "Paulina Luisi".

Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ministerio de Salud Pública. ASSE

Montevideo, Uruguay.

La trombosis es la principal complicación médica en pacientes con cáncer. Aproximadamente 20% de todos los casos de tromboembolismo venoso (TEV) están relacionados con una neoplasia maligna subyacente. El fenómeno trombótico puede preceder en semanas la enfermedad maligna o presentarse luego del diagnóstico, a lo largo de su evolución clínica.

Esta asociación patológica y fisiopatológica fue ya reconocida por Trousseau en el siglo XIX.

El manejo clínico ha cambiado significativamente en los últimos años, aunque continúa dependiendo del uso de anticoagulantes. Las heparinas de bajo peso molecular son el antitrombótico preferido hasta el momento para la prevención y tratamiento de estos pacientes, aunque sus limitaciones abren la oportunidad para nuevos anticoagulantes orales que podrían simplificar la terapia.

Múltiples preguntas aún se plantean y la investigación se está focalizando en la identificación de pacientes de alto riesgo que podrían beneficiar de trombopprofilaxis primaria, opciones de tratamiento para los que padecen trombosis recurrentes así como los probables efectos antineoplásicos de los anticoagulantes. Modelos de evaluación de riesgo, profilaxis personalizada, dosis escalonadas de antitrombóticos para el tratamiento y estudios de investigación valorando la interacción de la activación de la coagulación en el cáncer, podrían ofrecer evoluciones más favorables en los pacientes oncológicos.

Riesgo de TEV y modelos de evaluación de riesgo.

El riesgo de TEV en pacientes con cáncer varía marcadamente entre pacientes y aún en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Se han reportado rangos desde 1% a 30%. Los factores que influyen en esta heterogénea población han sido identificados obteniendo datos desde bases de datos, registros, registros hospitalarios, cohortes retrospectivas, estudios observacionales prospectivos y estudios de investigación clínica. Sin embargo, las diferencias en estas fuentes, limitan nuestras posibilidades de estimar la verdadera incidencia del TEV y comparar los rangos reportados aún en grupos de pacientes oncológicos bien definidos.

Aunque el conocimiento de la incidencia de TEV en la población es de utilidad, es seguramente más relevante conocer el riesgo individual de cada paciente para programar la trombopprofilaxis en aquellos que se encuentran en mayor riesgo de TEV. Para cumplir con este objetivo se ha propuesto un modelo de evaluación de riesgo de TEV aplicable a cada individuo que esté recibiendo quimioterapia en un área de policlínica u hospital de día. Este modelo fue desarrollado utilizando datos colectados en forma prospectiva desde un registro multicéntrico, el Awareness of Neutropenia in Chemotherapy Study Group Registry. El mismo fue designado para evaluar neutropenia febril y otras complicaciones relacionadas con la quimioterapia en pacientes con cáncer que comenzaban un nuevo régimen quimioterápico. Cinco factores de riesgo independientes fueron identificados que predicen acerca de TEV sintomático durante los primeros cuatro ciclos de quimioterapia: sitio del cáncer, recuento plaquetario pre-quimioterapia, nivel de hemoglobina o el empleo de factores de crecimiento eritrocitarios, recuento leucocitario pre-quimioterapia e índice de masa corporal (IMC).

Usando coeficientes de regresión desde el modelo multivariado, se desarrolló un modelo de riesgo score conteniendo estos 5 ítems clínicos y de laboratorio.

Los pacientes son clasificados en tres categorías basados en su riesgo score total: bajo riesgo (score 0; riesgo de TEV 0,3%-0,8%), riesgo intermedio: score 1 o 2, riesgo de TEV 1,8%-2,0%), o elevado (score 3 o mayor, riesgo de TEV 6,7%-7,1%).

La mayor ventaja de este modelo es la fácil disponibilidad de estos marcadores clínicos comunes, aunque su mayor limitación es la posibilidad de generalizar los resultados. Recientemente, el modelo de cinco ítems Khorana fue validado y probado su robustez utilizando datos procedentes del Vienna Cáncer and Thrombosis Study en un mayor número de pacientes. Este modelo está actualmente siendo evaluado por la National Heart, Lung and Blood Institute de los Estados Unidos de América.

## Tratamiento de la trombosis asociada al cáncer.

El tratamiento recomendado para la trombosis asociada al cáncer es heparina de bajo peso molecular (HBPM). Para la fase inicial de tratamiento, datos procedentes de estudios randomizados sugieren una eficacia comparable entre las HBPM y las heparinas no fraccionadas (HNF), con una ventaja a favor en la supervivencia a 3 meses de las HBPM. Para tratamientos a largo plazo, HBPM son más eficaces que la terapia con warfarina y reduce el riesgo de TEV sintomático recurrente en un 52%. En base a estos resultados sobre las HNF en corto plazo y su superioridad sobre la warfarina, las HBPM son el anticoagulante preferido para el tratamiento inicial y a largo plazo en la mayor parte de las guías de pacientes con trombosis asociada al cáncer.

Datos del tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales dabigatran y rivaroxaban muestran que ellos son comparables a la warfarina en eficacia y seguridad, aunque en estos estudios se han incorporado muy bajo número de pacientes con cáncer. Estos nuevos agentes representan una atractiva alternativa pues ellos no requieren monitoreo de laboratorio y tienen mínimas interacciones con drogas, pero en que medida proveen similar eficacia y seguridad en pacientes con neoplasias deberá ser apropiadamente estudiado.

## Tratamiento del tromboembolismo venoso recurrente.

Hasta un 9% de pacientes con cáncer tratados con HBPM y 20% de los tratados con warfarina pueden desarrollar TEV recurrente. Estudios han sugerido que la presencia de metástasis, joven edad, o un corto intervalo entre el TEV y el diagnóstico de cáncer (menos de 3 meses), son predictores de trombosis recurrente a pesar de la anticoagulación. En que medida los factores que aumentan el riesgo de un primer episodio de trombosis también contribuyen a aumentar el riesgo de trombosis recurrente, no se conoce.

Datos observacionales y experiencia clínica creciente fundamentan el uso de HBPM en estos casos. En pacientes internados que desarrollan una recurrencia bajo warfarina, la práctica recomienda el empleo de HBPM pues es más eficaz que warfarina. Aumentar la intensidad de warfarina no es recomendado porque aumenta el riesgo de sangrado sin una reducción en el riesgo de TEV recurrente. Pacientes con cáncer tienen un elevado riesgo de sangrado y alto riesgo de trombosis recurrente, a pesar de mantenerse con rangos internacionales normalizados adecuados (RINs).

Las dosis escalonadas parecen ser efectivas en la mayoría de los pacientes que desarrollan TEV recurrente bajo HBPM. En una pequeña cohorte de pacientes oncológicos con trombosis recurrente bajo HBPM o warfarina, dosis escalonadas de HBPM 20% a 25% o pasando a HBPM, respectivamente, fueron efectivas en la prevención de posteriores episodios trombóticos. Durante 3 meses de seguimiento, 6 de 70 (8,6%) pacientes desarrollaron otra recurrencia, aunque un paciente presentó un sangrado mayor y dos sangrado menor. El suceso de las dosis escalonadas de HBPM sugiere que los regímenes de dosis ajustadas al peso corporal, son suficientes en algunos pacientes con cáncer. Esto no es sorprendente dado el importante estado protrombótico de estos pacientes.

## Filtros de vena cava inferior

La inserción de un filtro en la vena cava inferior, ha sido recomendado para pacientes oncológicos con TEV recurrente, a pesar de adecuada terapia a largo plazo con HBPM. Sin embargo, estudios adecuados no han sido realizados documentando o evaluando las evoluciones.

Series retrospectivas han reportado hasta 32% de TEV recurrente en pacientes oncológicos en los cuales se implantó filtro en la vena cava inferior. Esta elevada recurrencia es sorprendente, ya que los filtros no tratan el subyacente estado de hipercoagulabilidad en estos enfermos.

Los estudios evidenciaron una reducción del embolismo pulmonar sintomático pero elevados niveles de TEV recurrente en el grupo con filtro. No se observó diferencias en la supervivencia de estos dos grupos de pacientes. Considerando el costo y lo invasivo de la colocación del filtro, así como la falta de eficacia probada, ellos deberían ser utilizados en situaciones en las cuales esté contraindicada la terapia anticoagulante como consecuencia de grave sangrado activo y debe ser evitado para el tratamiento de las trombosis. Investigación es necesaria en forma urgente para estudiar el uso de filtros venosos cava en pacientes oncológicos.

## Anticoagulantes y sobrevida de pacientes con cáncer.

El rol de los anticoagulantes como agentes antineoplásicos es incierto. Estudios experimentales han provisto evidencia sugestiva, pero los mecanismos fisiopatológicos no son del todo comprendidos. En la confusión por la heterogeneidad de la biología tumoral y los tratamientos, así como por la evolución de los diferentes cánceres, los diversos estudios clínicos no han llegado a conclusiones convincentes para determinar si los anticoagulantes tienen algún efecto directo o indirecto en el crecimiento, la diferenciación y el potencial metastásico de los tumores.

El potencial anticancer de los anticoagulantes fue observado por primera vez con las heparinas no fraccionadas (HNF) en modelos animales, hace más de 80 años.

Sólo un estudio randomizado, controlado empleando HNF en dosis ajustadas al tiempo parcial de tromboplastina (TPT), ha sido realizado en pacientes con cáncer de pulmón a pequeñas células sometidos a quimiorradioterapia.

En forma similar, se encontró que la warfarina mejoraría la sobrevida en pacientes con cáncer de pulmón a pequeñas células. Sin embargo, una revisión sistemática de los trabajos clínicos ha fallado en la demostración del efecto anticáncer de la warfarina o las HNF. No hay datos clínicos disponibles sobre el efecto del fondaparinux en la mortalidad de pacientes con cáncer. Para determinar específicamente si las HBPMs pueden mejorar la sobrevida de pacientes con cáncer, se ha completado a la fecha un número de estudios randomizados y otros se encuentran en evolución. Los estudios realizados se encuentran sintetizados en un grupo de metaanálisis. Fundamentalmente, los datos muestran que las HBPM se asocian con una reducción en un año de la mortalidad de pacientes con cáncer, con un riesgo relativo de 0,88 y un riesgo absoluto de 8% de diferencia. Evidencia disponible también sugiere que en las etapas más tempranas del proceso tumoral, es más probable que se obtengan beneficios en la sobrevida que en etapas avanzadas. Es importante subrayar, sin embargo, que estos estudios combinados emplean diferentes tipos de HBPM, administradas a diferentes dosis y por tiempos diferentes en poblaciones distintas. La heterogeneidad clínica entre estos estudios ha llevado a una subvaloración de los mismos. En qué medida los hallazgos negativos reflejan lo que podría ocurrir en etapas avanzadas en estos estudios, permanece sin respuesta.

Es posible que el mecanismo sea secundario a una supresión no específica de la generación de trombina, más que a un efecto antitumoral directo de las HBPMs. Esta hipótesis es sustentada por modelos animales que evaluaron otros anticoagulantes con diferentes "targets" en el sistema de la coagulación, incluyendo hirudina y péptido c2 de nematode recombinante. La inhibición del crecimiento de las metástasis tumorales en animales tratados con estos anticoagulantes es imprevisible. Adicionalmente, hay datos que sugieren que ciertos mecanismos anti-cáncer, tales como interferencia con la diseminación de metástasis a través de la inhibición del "binding" de selectina, no son dependientes de actividad antitrombótica.

Otros estudios sugieren también que vías intracelulares que controlan el crecimiento, la apoptosis o la angiogénesis, son también afectadas por actividades independientes de la coagulación.

## Prevención del tromboembolismo venoso

Ha sido bien establecido que la profilaxis anticoagulante en pacientes quirúrgicos reduce en forma importante las trombosis clínicas. En la población con cáncer, la evidencia es consistente pero relativamente débil por la infrecuencia de estudios que se focalizan en estos pacientes. Sin embargo, algunos trabajos han mostrado que la profilaxis con HNF o con HBPMs reduciría el riesgo de TVP en aproximadamente 15% luego de cirugía abdominal mayor o cirugía pélvica por cáncer. Además, pacientes con cáncer pueden tolerar mayores dosis de HBPM sin experimentar un aumento en el sangrado, en comparación con pacientes sin cáncer. El fondaparinux ha sido demostrado como efectivo en la profilaxis en el área quirúrgica. En el subgrupo de 1408 pacientes enrolados en el estudio PEGASUS, fondaparinux se asoció con una reducción significativa del TEV comparado con dalteparin (4,7% vs. 7,7%; $p=0,02$ ), llevando a una reducción del riesgo relativo de 38,6% (intervalo de confianza 95%). Otros estudios han demostrado que pacientes con cáncer benefician de profilaxis prolongada, por hasta un mes luego de la cirugía. En el estudio ENOXACAN II, pacientes que recibían cirugía abdominal o pélvica, que recibían enoxaparina por 30 días luego de la cirugía, tenían 60% de reducción en el TEV, en comparación con aquellos que recibían sólo durante 6 a 10 días (4,8% vs 12%; $p=0,02$ ). La necesidad por una duración extendida de la profilaxis es también sostenida por estudios prospectivos observacionales que reportan la incidencia de TEV sintomático luego de la cirugía. En el estudio @RISTOS que evaluó 2373 pacientes que iban a cirugía por cáncer,

40% de eventos de TEV, ocurrieron luego de 3 semanas luego de la cirugía y 46% de muertes fueron debidas a embolismo pulmonar fatal. Los factores de riesgo asociados con TEV fueron: historia previa de TEV, anestesia mayor de 2 horas, reposo en cama por 4 días o más y edad mayor de 60 años. De manera similar, la incidencia de TEV sintomático se encontró en su máximo a las 3 semanas luego de la cirugía en el estudio de Millon Women. De acuerdo con el estudio basado en esta población, empleando el United Kingdom National Health Service, el riesgo de TEV en las primeras 7 semanas luego de la cirugía por cáncer era de 92 veces mayor que en las que no habían recibido cirugía, y el riesgo se mantenía elevado hasta 52 veces luego de 12 semanas luego de la cirugía. Además, 1 en 85 mujeres, que fueron operadas por cáncer desarrollaron TEV a pesar de una tromboprofilaxis estandar. Extender la profilaxis hasta 4 semanas luego de la cirugía por cáncer es recomendado por las guías y consensos, particularmente en pacientes con otros factores de riesgo para TEV. Sin embargo, la duración óptima para la profilaxis no está establecida.

#### Pacientes médicos internados

El riesgo-beneficio de la tromboprofilaxis en pacientes oncológicos internados no ha sido formalmente evaluada. Un estudio randomizado, controlado, evaluando las HBPMs en pacientes médicos internados reporto que no había diferencia entre tromboprofilaxis y placebo en el pequeños subgrupo de pacientes con cáncer. Aunque este era un análisis de subgrupo "post-hoc", es razonable cuestionarse cuándo pacientes con cáncer requieren altas dosis de anticoagulantes por su estado protrombótico y cuándo no, como consecuencia de su elevado riesgo de sangrado por trombocitopenia o coagulopatías asociadas. A pesar de ello, las recomendaciones de consenso soportan la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer admitidos al hospital.

#### Pacientes ambulatorios

Los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia en forma ambulatoria están también en riesgo de TEV. Los estudios más recientes conducidos en pacientes con cáncer pancreático avanzado recibiendo quimioterapia sistémica, han mostrado resultados positivos en base a la profilaxis con HBPMs.

El estudio CONKO-004 mostró una reducción del riesgo de 84% de TEV empleando enoxaparina a 1 mg/kg una vez al día por 3 meses en comparación con la no profilaxis (9,9% vs 1,3%; $p<0,01$ ), aunque el estudio FRAGEM reportó un 62% en la reducción del riesgo de TEV utilizando el régimen terapéutico del estudio CLOT, en base a dalteparina (31% vs 12%; $p=0,02$ ).

Estos resultados contrastan con los hallazgos negativos reportados en los primeros trabajos que evaluaban HBPM en dosis profilácticas para pacientes ambulatorios con cáncer de mama avanzado, cáncer de pulmón no a células pequeñas o gliomas malignos de alto grado. Esta evidencia conflictiva podría sugerir que la profilaxis estandar con HBPM podría ser insuficiente para prevenir trombosis en pacientes con cáncer. Sin embargo, otro posible razón sería que tal profilaxis sólo sería eficaz para ciertos tipos de tumores. En el estudio PROTECT, en el cual se incluyeron 1166 pacientes con cancer de pulmón avanzado, mama, gastrointestinal, ovario y cabeza y cuello, fueron randomizados para recibir nadroparina o placebo pacientes en régimen de hospital de día. Se observó una reducción del riesgo de TEV o arterial de 46%, de 3,9% a 2,1%. En resumen, hay evidencia de que las HBPMs son efectivas en la reducción del TEV importante en pacientes ambulatorios con cáncer recibiendo quimioterapia sistémica; la dosis óptima, duración y población específica de pacientes debe aún ser definida.

El primero y único estudio evaluando un inhibidor directo de factor X activado por vía oral en pacientes oncológicos ha sido reportado. En este estudio fase II randomizado, pacientes con enfermedad metastásica que recibían quimioterapia de primera o segunda línea, recibían una de tres dosis de apixaban o placebo. Entre los 125 pacientes incluidos, apixaban pareció ser bien tolerado, con escasos episodios trombóticos o hemorrágicos durante el período de exposición de 12 semanas. Mayor investigación explorando el rol de estos nuevos anticoagulantes orales, está en curso.

## Resumen

La trombosis asociada al cáncer es un problema clínico desafiante. Los anticoagulantes son efectivos y relativamente seguros para la prevención y tratamiento del TEV.

La mejoría en la evolución de los pacientes depende de la identificación de individuos con alto riesgo que puedan beneficiar de la profilaxis primaria, el descubrimiento de nuevos y más seguros tratamientos con una más simple administración y bloqueando la vía final común de estos pacientes, la hipercoagulabilidad y la progresión de la enfermedad maligna.

## Lecturas recomendadas

- 1 Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of FTE in nonsurgical patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 suppl):195s-226s.
- 2 Mandalá M, Falanga A, Roila F et al. ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2011 Sep; 22 Suppl 6:vi85-92.
- 3 Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol. 2011 Jul; 154(1):76-103.
- 4 Bang SM, Jang MJ, Oh D et al. Korean guidelines for the prevention of venous thromboembolism. J Korean Med Sci. 2010 Nov; 25(11):1153-9.
- 5 Streiff MB. National Comprehensive Cancer Center Network. Thromb Res. 2010 Suppl 2:s128-33.
- 6 Lyman GH, Kuderer NM. American Society of Clinical Oncology. Thromb Res. 2010 Apr; 125 Suppl 2:S120-7.
- 7 ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multi-centre trial with venographic assessment. Br J Surg 1997; 84:1099-1103.
- 8 Novoa JE, De Bellis R, Nese M et al. Coagulación intravascular crónica en una población de pacientes con neoplasias de tubo digestivo. XII Congreso Uruguayo de Medicina Interna, 1980.
- 9 Lee AY, Parpia S, Julian J et al. Risk factors for recurrent thrombosis and anticoagulant-related bleeding in cancer patients (abstract) J Clin Oncol 2009; 27(15S):9565.
- 10 PREPIC Investigators. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation 2005; 112:416-422.
- 11 Carrier M, Le Gal G, Cho R et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. J Thromb Haemost 2009; 7:760-765.
- 12 Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349:146-153.
- 13 Agnelli G, Gussoni G & Bianchini C. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009; 10:943-949