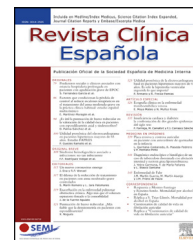




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones 2024 de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) para el manejo de la trombosis venosa asociada al cáncer



A. Villalobos^a, R. Valle^b, J. Pagán-Escribano^{c,d}, M. Ortiz^e, P. Demelo-Rodríguez^{f,g,h} y C. Font^{i,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^c Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Medicina Interna, Hospital General Universitario José María Morales Meseguer, Murcia, España

^d Centro Regional de Hemodonación, Servicio Murciano de Salud, Murcia, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

^f Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

ⁱ Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 24 de abril de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Disponible en Internet el 14 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Trombosis asociada al cáncer;
Trombosis paraneoplásica;
Recomendaciones de consenso para la práctica clínica

Resumen La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente, que se asocia con mayor mortalidad en los pacientes con cáncer. Su etiología es multifactorial, y depende de las características y comorbilidades del paciente, del tipo y extensión del tumor y del tratamiento oncológico. El manejo de la ETV en los pacientes con cáncer es más complejo debido a un mayor riesgo de recurrencia, a pesar del tratamiento anticoagulante y de las complicaciones hemorrágicas comparado con la población general. Estas diferencias han llevado al desarrollo de ensayos clínicos específicos para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante en la población oncológica. Estas guías pretenden dar recomendaciones generales sobre el manejo de la ETV asociada al cáncer según la evidencia científica más reciente.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: CFONT@clinic.cat, Carme.fontpuig@gmail.com (C. Font).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2024.09.003>

0014-2565/© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Cancer-associated thrombosis;
Paraneoplastic thrombosis;
Consensus recommendations for clinical practice

2024 Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) recommendations for the management of cancer-associated venous thrombosis

Abstract Venous thromboembolic disease (VTD) is a common complication associated to greater mortality in patients with cancer. Its etiology is multifactorial and depends on the characteristics and co-morbidities of the patient, the tumor type and extension, and the oncological treatment. The management of VTD is more complex in patients with cancer due to an increased risk of recurrence and major bleeding complications during anticoagulation compared to the general non-oncological population. The above differences have led to the development of specific clinical trials to assess the efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with cancer. The present clinical guidelines are intended to provide general recommendations on the management of cancer-associated VTD according to updated according to the most recent scientific evidence.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La trombosis asociada al cáncer (TAC) es una enfermedad frecuente y que se asocia con una elevada morbimortalidad. La forma de presentación clínica más habitual es como la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP), habitualmente de miembros inferiores, y la tromboembolia pulmonar (TEP). Con menor frecuencia, la TAC se manifiesta como trombosis venosa en localizaciones atípicas (de miembros superiores asociado o no a catéter venoso central, en territorio esplácnico o de senos venosos cerebrales), trombosis arterial, microangiopatía trombótica, endocarditis marántica o incluso coagulación intravascular diseminada¹.

Los servicios de medicina interna tienen un papel clave en el diagnóstico y en el tratamiento de la TAC en diferentes escenarios clínicos en la mayoría de los centros hospitalarios de España (fig. 1). La visión holística de la enfermedad por parte del internista permite vertebrar la intervención multidisciplinar de los diferentes especialistas implicados en el diagnóstico y manejo del paciente oncológico: comités oncológicos, oncólogos médicos y radioterápicos, cirujanos, radiólogos o equipos de cuidados paliativos, entre otros.

En función de lo anterior, el grupo de enfermedad tromboembólica de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha elaborado este documento en el que se actualizan las recomendaciones sobre el manejo de la ETV asociada al cáncer. Estas guías de práctica clínica se han elaborado y consensuado a partir de una revisión sistemática de la literatura médica disponible ([Documento anexo actualizado a 4 de marzo de 2024](#)), tomando en consideración las recomendaciones de las principales sociedades científicas internacionales²⁻⁵ e incluyéndose un nivel de evidencia⁶ para cada uno de los siguientes apartados:

- Epidemiología, factores de riesgo y particularidades en el diagnóstico de la TAC.
- Tratamiento de la TAC en fase aguda y a largo plazo (3-6 meses).
- Tratamiento extendido más allá de 6 meses.

- Situaciones especiales frecuentes en el paciente oncológico: sangrado activo, recurrencia de la ETV a pesar del tratamiento anticoagulante, trombocitopenia y trombosis asociada a catéter venoso central.

Epidemiología, factores de riesgo y particularidades en el diagnóstico de la trombosis asociada al cáncer

El cáncer aumenta el riesgo de la ETV de 4 a 7 veces, y se estima que hasta un 20% de todos los primeros eventos tromboticos venosos se asocian a procesos oncológicos¹. La incidencia de la TAC ha aumentado de forma progresiva en los últimos años, mientras que se mantiene estable en la población general¹. El desarrollo de la ETV es más frecuente en los primeros 3 meses tras el diagnóstico de cáncer, y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad^{1,7}. Los factores de riesgo de la TAC son múltiples y habitualmente se clasifican en los que se relacionan con las características y comorbilidades del paciente, con el tipo y extensión del tumor, y con el tratamiento oncológico ([tabla 1](#))^{1,7}.

Las manifestaciones clínicas asociadas a la ETV son inespecíficas e incluyen el edema, el dolor, los síntomas torácicos o cardiovasculares. El diagnóstico diferencial de la TAC es particularmente complejo, ya que con frecuencia estos síntomas se pueden atribuir a la neoplasia, a la toxicidad de los tratamientos oncológicos o a otras complicaciones comunes en esta población. Además, en los pacientes con cáncer, el rendimiento de las escalas de probabilidad pretest y de la determinación del dímero D utilizados en el proceso diagnóstico de la ETV para la población general son deficientes^{8,9}. En función de lo anterior, ante la sospecha clínica de TAC se recomienda realizar una prueba de imagen, habitualmente una ecografía de compresión para el diagnóstico de la TVP y/o una angiografía pulmonar por tomografía computarizada para el diagnóstico de TEP^{9,10}. La gammagrafía de ventilación perfusión se reserva para los pacientes con alergia al contraste yodado y/o con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Por otra parte, en la actualidad es

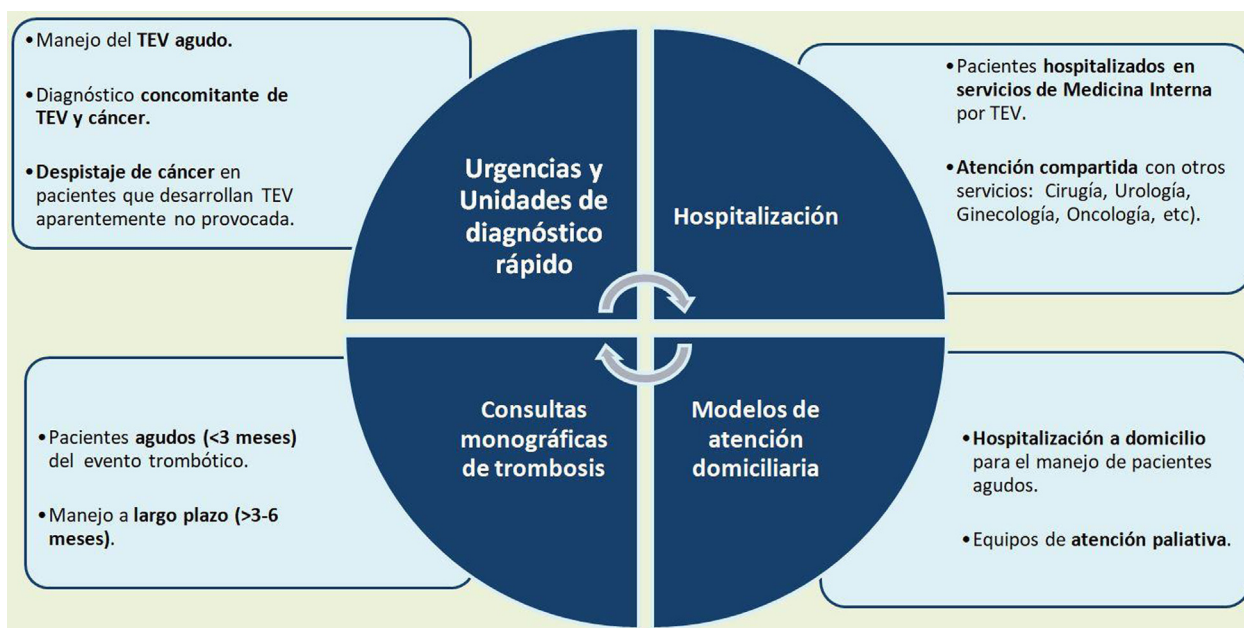


Figura 1 Ámbitos sanitarios en los que el internista participa en la atención de los pacientes con TAC.

muy frecuente el diagnóstico de TAC de manera incidental en las pruebas de imagen realizadas para el diagnóstico o seguimiento del cáncer.

Tratamiento de la trombosis asociada al cáncer en fase aguda y a largo plazo (3-6 meses)

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento de la TAC con un doble objetivo: detener la progresión del trombo y evitar su recurrencia. Algunos estudios de vida real demostraron que los pacientes con TAC tienen mayor dificultad para mantener controles adecuados de INR¹¹ y mayor riesgo de recurrencia y de sangrado mayor con el uso de fármacos antivitaminas K (AVK) comparado con los pacientes sin cáncer^{11,12}. Estos datos llevaron al desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para la población oncológica mediante tratamiento prolongado con heparina de bajo peso molecular (HBPM). En 5 ensayos clínicos se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento en fase inicial y a largo plazo (3-6 meses) con HBPM frente al esquema clásico con HBPM seguido de AVK: estudios CANTHANOX¹³ y ONCENOX¹⁴ con enoxaparina, estudio CLOT¹⁵ con dalteparina, y estudios LITE¹⁶ y CATCH¹⁷ con tinzaparina. De todos ellos, destaca el estudio CLOT¹⁵ en el que se aleatorizaron 336 pacientes en la rama de tratamiento estándar con HBPM seguido de AVK y 336 pacientes en la rama experimental con dalteparina a dosis plena el primer mes y reducción del 25% de la dosis a partir del segundo mes hasta completar 6 meses de tratamiento. Los resultados del estudio CLOT¹⁵ y el metaanálisis con los datos de los 5 ensayos mencionados confirmaron la mayor eficacia del tratamiento con HBPM frente a AVK con una reducción del 40% del riesgo de recurrencia de la ETV (RR: 0,60; IC 95%: 0,45-0,79)¹⁸ sin observarse diferencias en la incidencia de sangrado mayor ni en mortalidad. Estos

resultados llevaron a cambiar el estándar de tratamiento inicial y a largo plazo con HBPM en los pacientes con cáncer.

No disponemos de estudios prospectivos para comparar la eficacia y la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a AVK en los pacientes con TAC. El análisis *ad hoc* de la población oncológica (que representó solo el 6% del total), incluida en los ensayos clínicos fase III para evaluar ACOD frente a AVK en la población general, no mostró diferencias en eficacia y seguridad en el subanálisis de la población con cáncer¹⁹. Estos datos favorables llevaron al desarrollo de ensayos clínicos de fase 3 en los pacientes con TAC para comparar los ACOD con actividad anti-Xa (edoxabán, rivaroxabán, apixabán) frente al tratamiento estándar con HBPM: estudio Hokusai-VTE-Cancer (N=1.046 pacientes) con edoxabán²⁰, estudios SELECT-D (N=406 pacientes)²¹ y CASTA-DIVA (N=158 pacientes)²² con rivaroxabán, estudios ADAM-VTE (N=287 pacientes)²³ y Caravaggio (N=1.155 pacientes)²⁴ con apixabán, y finalmente el estudio CANVAS (N=638 pacientes)²⁵ con varios ACOD anti-Xa. Excepto en el estudio CANVAS²⁵, en el que se permitió el uso de cualquier HBPM e incluso la transición con AVK, en el resto de ensayos se utilizó como comparador dalteparina según el esquema del ensayo CLOT. Posteriormente se han publicado hasta 17 metaanálisis con datos de los ensayos clínicos anteriores. El metaanálisis de Mulder et al.²⁶ incluyó los datos de 2.607 pacientes de los 4 estudios principales^{20,21,23,24}, sin encontrar diferencias significativas en eficacia, seguridad ni mortalidad, incluyendo el subanálisis de un subgrupo de 774 pacientes con TAC de diagnóstico incidental. Más recientemente, el metaanálisis de Frere et al.²⁷ con datos de 3.690 pacientes de los 6 ensayos²⁰⁻²⁵, ha demostrado mayor eficacia de los ACOD con reducción significativa de las recurrencias (RR: 0,67; IC 95%: 0,52-0,85; p=0,001) a costa de una mayor incidencia de sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR) (RR: 1,66; IC 95%: 1,31-2,09; p<0,0001), aunque sin diferencias signifi-

Tabla 1 Factores de riesgo de trombosis en el paciente con cáncer**Factores relacionados con el paciente**

Generales

Antecedente personal o familiar de ETV.

Sexo, edad.

Obesidad.

Grupo sanguíneo no-0

Hospitalización, inmovilidad.

Cirugía.

Enfermedad venosa

Varices, malformaciones venosas, síndrome de May-Thurner, agenesia de la vena cava inferior.

Gestación

Embarazo, parto y puerperio.

Enfermedades concomitantes

Enfermedades inflamatorias: infecciones agudas, SARS-CoV-2.

Enfermedades autoinmunes: síndrome de Behçet, síndrome antifosfolípido.

Síndromes mieloproliferativos: trombocitemia vera, LMC, mielofibrosis.

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Fármacos

Antipsicóticos, terapia hormonal combinada.

Trombofilias

Hereditarias: polimorfismos de la protrombina, factor V de Leiden, déficits de proteína C, proteína S y de antitrombina.

Adquiridas: síndrome antifosfolípido.

Alteraciones analíticas

Anemia, leucocitosis, trombocitosis.

Factores relacionados con el tumor

Tumor primario y extensión

Tumor primario:

- Muy alto riesgo: páncreas, gástrico, cerebral.

- Alto riesgo: pulmón, ginecológico, germinal, urotelial.

- Bajo riesgo: próstata, mama.

Cáncer activo, progresión tumoral.

Compresión/infiltración vascular.

Alto grado histológico.

Adenocarcinoma, tumor productor de mucina.

Primeros 3 meses tras el diagnóstico de cáncer.

Perfil genético molecular

- Adenocarcinoma pulmonar con translocación ALK, ROS-1.

- Mutación KRAS.

- Mutación JAK-2.

Factores relacionados con el tratamiento del cáncer

Tratamiento oncológico sistémico

Quimioterapia mieloablativa.

Hormonoterapia:

- Moduladores de receptores de estrógenos: tamoxifeno, raloxifeno.

- Análogos de gonadotropinas: leuprolide, acetato de goserelina.

- Antiandrógenos: bicalutamida.

Inmunomoduladores: talidomida, lenalidomida.

Anti-EGFR: cetuximab, panitumumab.

Antiangiogénicos:

- Anti-VEGF: bevacizumab, aflibercept, ramucirumab.

- Anti-TKI: sunitinib, axitinib, regorafenib.

Inmunoterapia:

- Inhibidores de puntos de control inmunológico PD-1, PD-L1, CTLA-4.

- Terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).

Inhibidores de quinasa dependientes de ciclina: abemaciclib, palbociclib, ribociclib.

Catéter venoso

Catéter tipo PICC mayor riesgo que catéter con reservorio tipo PAC.

Terapias de soporte

Corticoides a dosis altas, acetato de megestrol.

G-CSF, Eritropoyetina.

Transfusión de hemoderivados.

ALK: *anaplastic lymphoma kinase*; CAR-T: *chimeric antigen receptor T cell*; CTLA-4: *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; EGFR: *endotelial growth factor*; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; G-CSF: factor estimulante de colonias; JAK2: gen *Janus Kinase 2*; LMC: leucemia mieloide crónica; PAC: *port-a-cath*; PD-1: *Programmed Death*; PD-L1: *Programmed Death ligand*; PICC: *peripherally inserted central catheter*; TAC: trombosis asociada al cáncer; TEV: enfermedad tromboembólica venosa; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*; VEGF: *vascular endotelial growth factor*.

Tabla 2 Recomendaciones 2024 para el manejo de la TAC en fase aguda y a largo plazo (primeros 3-6 meses)

Tratamiento de la TAC en fase aguda y a largo plazo (3-6 meses)

- HBPM y ACOD anti-Xa (apixabán, edoxabán, rivaroxabán) son de primera elección para la mayoría de pacientes con TAC con un nivel de evidencia alto: 1A⁶.
- La elección entre HBPM o ACOD dependerá de diferentes factores:

Factores que favorecen el uso de HBPM

- Vía oral no disponible.
- Riesgo de interacciones farmacológicas^{29,30}.
- Tipo de tumor: de elección en tumores digestivos y genitourinarios intraluminales no resecaados.
- Alto riesgo hemorrágico (tabla 3).
- Trombocitopenia.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Cobertura sanitaria.
- Preferencia del paciente.

Factores que favorecen el uso de ACOD

- Vía oral preservada.
- Escaso riesgo de interacciones farmacológicas^{29,30}. Comprobar al menos 2 bases de datos actualizadas^a y revisar periódicamente los cambios de medicación.
- Bajo riesgo hemorrágico (tabla 3).
- Trombocitopenia inducida por heparinas.
- Otras formas de hipersensibilidad o intolerancia a la administración de HBPM.
- Cobertura sanitaria.
- Preferencia del paciente.

ACOD: anticoagulante de acción directa; CVC: catéter venoso central; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SNC: sistema nervioso central; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

^a Lexicomp® <http://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp>; Medscape <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>; ONCO/ACOD <https://oncoacod.es>; Drugs.com https://www.drugs.com/drug_interactions.html; ONCOassist: <https://oncoassist.com/drug-interaction-checker>.

cativas en sangrado mayor ni en mortalidad comparado con HBPM. Los sangrados mayores fueron más frecuentes en los pacientes con tumores gastrointestinales no operados en el caso del tratamiento con edoxabán^{20,27} y rivaroxabán^{21,27}, incluso en el estudio SELECT-D se interrumpió el reclutamiento de pacientes con cáncer esofágico o de la unión esófago gástrica tras el primer análisis de seguridad. No se encontró este aumento de frecuencia de sangrado mayor en el caso del tratamiento con apixabán^{23,24,27}. En cuanto a los SNMCR fueron más frecuentes con los 3 ACOD²⁷. No disponemos de ensayos clínicos en los pacientes oncológicos con dabigatrán por lo que su uso no estaría indicado en esta población.

En función de lo anterior, nuestro grupo recomienda con un nivel de evidencia alto (1A)⁶ el uso de HBPM o de ACOD anti-Xa como primera elección para el tratamiento en la fase aguda y a largo plazo (primeros 3-6 meses) para la mayoría de los pacientes con TAC (tabla 2).

La elección entre HBPM o ACOD se deberá individualizar cuidadosamente tomando en consideración varios aspectos^{2-5,26-28}: a) vía de administración disponible oral o parenteral; b) tipo y localización del tumor; c) riesgo hemorrágico; d) posibles interacciones farmacológicas (IF), en particular la interacción potencial de los ACOD con fármacos moduladores potentes de la enzima CYP3A4 y/o de la glicoproteína-P^{29,30} teniendo en cuenta los múltiples tratamientos antineoplásicos y de soporte (antieméticos, anticomiciales, corticoides, etc.) que frecuentemente reciben estos pacientes; e) el acceso a medicamentos (coste, cobertura sanitaria) y f) los valores y preferencias del paciente.

En la actualidad, el uso de AVK para los pacientes con TAC se debería reservar para casos muy seleccionados que no pueden ser tratados con ACOD o HBPM. Del mismo modo, a pesar de no disponer de evidencia de calidad, se puede considerar el uso de fondaparinux en los pacientes con hiper-

sensibilidad a HBPM que no puedan ser tratados con ACOD o AVK (Documento anexo).

La evaluación del riesgo hemorrágico supone un reto en la práctica clínica ya que no disponemos de ningún modelo predictivo validado para los pacientes anticoagulados por TAC³¹⁻³⁴. Se deben extremar las precauciones y realizar una estimación clínica del riesgo en base a las variables asociadas a riesgo de sangrado comunes en la población general con ETV³¹, a escalas de sangrado desarrolladas para otros escenarios clínicos^{33,34}, a las características del tumor, a la presencia de otras comorbilidades y a las circunstancias clínicas específicas de cada paciente que se enumeran en la tabla 3^{28,31,32,33,34}. Para mayor complejidad en la toma de decisiones, algunas variables (edad, sexo, índice de masa corporal, TEP como evento índice, comorbilidad cardiovascular, localización y extensión del cáncer y el uso de quimioterapia) se han asociado tanto a mayor riesgo de sangrado como de recurrencia de la ETV³³.

Por último, debemos tener en cuenta que en la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes oncológicos particularmente frágiles que han sido excluidos de los ensayos clínicos^{13-17,20-25}. En estos casos debemos individualizar el tratamiento en base al mejor juicio clínico teniendo en cuenta datos de vida real, la valoración interdisciplinar y tomando en consideración los valores y preferencias del paciente además de monitorizar más estrechamente y promover la educación sobre síntomas de alarma para este perfil de pacientes frágiles^{3-5,28,32}.

Tratamiento anticoagulante en fase extendida a partir de 6 meses de tratamiento

La mayoría de los ensayos clínicos^{13-17,20-25} para el tratamiento de la TAC finalizaron el periodo de observación a los 6 meses. Por tanto, el nivel de evidencia disponible sobre

Tabla 3 Factores de riesgo de sangrado en los pacientes anticoagulados por TAC³¹⁻³⁴

Factores generales comunes a la población general	Riesgo de caídas. Consumo de alcohol. Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. Insuficiencia renal. Insuficiencia hepática. Anemia. Gastritis. Corticoterapia
Características del tumor	Antecedentes de sangrado tumoral. Tumores hipervascularizados. Tumores intraluminales no resecados digestivos altos o de la vía urinaria. Tumores primarios y secundarios del SNC. Infiltración vascular por el tumor. Histología: escamoso mayor riesgo que adenocarcinoma.
Tratamiento oncológico	Trombocitopenia por infiltración medular. Trombocitopenia por quimioterapia. Tratamiento antiangiogénico.
Otros factores frecuentes en el paciente oncológico	Exploraciones invasivas: biopsias, punción lumbar, colocación de CVC. Tratamientos invasivos: cirugía. Coagulopatía asociada a sepsis, infiltración tumoral hepática.

CVC: catéter venoso central; SNC: sistema nervioso central.

cuál debería ser la duración óptima del tratamiento anticoagulante y con qué fármaco y dosificación (dosis plenas o reducidas) tras completar los primeros 6 meses de tratamiento, es limitado y de baja calidad.

El ensayo clínico Hokusai VTE Cancer²⁰ es el único que permitió de forma opcional prolongar el tratamiento anticoagulante hasta completar 12 meses, lo que ocurrió en aproximadamente la mitad de los pacientes, sin que se observaran diferencias en eficacia, seguridad ni mortalidad en la rama de tratamiento con edoxabán a dosis plenas frente a dalteparina. En el diseño inicial del estudio SELECT-D²¹ se planificó una segunda aleatorización tras 6 meses de tratamiento en los pacientes con trombosis venosa residual (TVR) que no se pudo completar debido a un reclutamiento escaso.

El estudio Cancer-DACUS³⁵ evaluó el papel de la TVR en 347 pacientes oncológicos con TVP tras completar 6 meses de anticoagulación. Se compararon 3 grupos: TVR tratados con HBPM hasta completar 12 meses, TVR sin ampliación de tratamiento, y los pacientes sin TVR. Las conclusiones del estudio fueron que los pacientes sin TVR tienen menor riesgo de recurrencia. En los pacientes con TVR, la incidencia de recurrencia fue similar en el grupo con tratamiento extendido con HBPM durante 12 meses frente a observación sin tratamiento anticoagulante extendido. Los resultados de este estudio se deben tomar con cautela para la aplicación práctica por el pequeño tamaño muestral, por la baja proporción de pacientes con cáncer metastásico y por la insuficiente información relevante como la progresión del cáncer o los tratamientos oncológicos sucesivos durante el seguimiento.

El ensayo clínico ONCO DVT³⁶ evaluó el tratamiento con edoxabán a dosis plenas durante 3 o 12 meses en 604 pacientes oncológicos con TVP distal aislada, con resultado positivo en eficacia (tasa de recurrencia del 7,2 frente al 1% para 3 y 12 meses, respectivamente; OR: 0,13; IC 95%: 0,03-0,44)

y sin diferencias en la incidencia de sangrado mayor (7,2 frente al 9,5% para 3 y 12 meses, respectivamente; OR: 1,34; IC 95%: 0,75-2,41).

Una revisión sistemática reciente de los pacientes con TAC tratados hasta 12 meses³⁷ incluyó los datos 3.019 pacientes de 3 estudios mencionados previamente^{20,21,35}, de los estudios DALTECAN³⁸ y TiCAT³⁹ con una rama única de tratamiento con dalteparina y tinzaparina, respectivamente y de otros 6 estudios observacionales. Las tasas de recurrencia de la ETV oscilaron entre el 1 y el 12%, y las tasas de sangrado mayor fueron en general menores, entre el 2 y el 5% teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes recibió tratamiento anticoagulante de forma ininterrumpida. En cuanto al riesgo de recurrencia de TAC tras suspender el tratamiento anticoagulante, disponemos de otro metaanálisis con 14 estudios observacionales y un total de 1.922 pacientes⁴⁰, la tasa acumulada de la ETV recurrente fue del 28,3% (IC 95%: 15,6-39,6%) al año y de hasta un 35% (IC 95%: 16,8-47,4%) a los 5 años de seguimiento.

No disponemos de ningún modelo predictivo que nos permita estimar de forma precisa el riesgo de recurrencia de TAC. Entre las variables que se han asociado a mayor riesgo de recurrencia en distintos estudios de cohortes y en particular durante los primeros 6 meses de tratamiento tenemos ([Documento anexo](#))^{32,40}: las incluidas en la escala de Ottawa (ETV previa, sexo femenino, cáncer de pulmón frente al de mama y cáncer diseminado frente a localizado), edad inferior a 65 años, diagnóstico de cáncer reciente (< 3 meses) y adenocarcinoma comparado con otras histologías. En un estudio danés con 34.072 pacientes⁴¹, el riesgo de recurrencia durante los primeros 6 meses fue del 4-6% para la mayoría de los tumores con mayor incidencia para estadio tumoral avanzado, pero sin diferencias por sexo. En otro estudio reciente con más de 14.000 pacientes con TAC del registro RIETE⁴², con TAC a los que se suspendió la anticoagulación tras un periodo de al menos 3 meses, el riesgo de recurrencia

Tabla 4 Recomendaciones 2024 para la indicación de tratamiento anticoagulante extendido a partir de 6 meses en los pacientes con TAC

Tratamiento anticoagulante extendido de la TAC más allá de 6 meses

- Mantener tratamiento anticoagulante en cáncer activo o mientras se mantenga tratamiento antineoplásico (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia) con un nivel de evidencia bajo: 2C.
- Se debe revalorar periódicamente el balance entre factores de riesgo trombótico/riesgo hemorrágico promoviendo la información y toma de decisiones compartidas con el paciente:

A favor de mantener la anticoagulación.	Factor	A favor de suspender la anticoagulación
Cáncer activo. Presencia de metástasis. Cáncer en progresión. Tumor de alto riesgo trombótico: páncreas, estómago, pulmón, glioma. . .	Evaluación del cáncer.	Cáncer en remisión.
Tratamiento antineoplásico activo: en particular tamoxifeno, quimioterapia. Presencia de CVC (en los casos de TVP de miembro superior asociada a CVC). Uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis.	Tratamiento oncológico.	Sin tratamiento sistémico antitumoral. Escenario final de vida.
Gravedad del evento índice: - TEP agudo sintomático amenazante. - TVP residual. - ETV recurrente durante la anticoagulación.	Evento trombótico índice.	No amenazante: TEP incidental asintomático; TVP recanalizada; ETV ocurrió en el contexto de factores de riesgo reversibles (cirugía, ingreso hospitalario. . .).
Bajo (tabla 3).	Riesgo hemorrágico.	Alto (tabla 3) Historia previa de hemorragia grave. Trombocitopenia. Sangrado durante el tratamiento anticoagulante inicial
Edad < 65 años. ETV previa. Enfermedad venosa previa: varices, varicectomía. Otros factores de trombofilia. Obesidad. Inmovilidad. Fácil acceso y autonomía para la autoadministración del tratamiento.	Otras comorbilidades y factores de riesgo psicosocial.	Riesgo de caídas. Insuficiencia renal. Insuficiencia hepática. Dificultad para el acceso y autoadministración de medicamentos.
Principal preocupación: recurrencia de ETV.	Valores y preferencias del paciente.	Principal preocupación: sangrado.

ACOD: anticoagulante de acción directa; CVC: catéter venoso central; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

al año de seguimiento fue del 10,2% (IC 95%: 9,1-11,5). Los siguientes factores se asociaron a mayor riesgo de recurrencia: tumores de alto riesgo trombótico (pulmón, páncreas, riñón, carcinoma de origen desconocido), progresión de la enfermedad tumoral, la enfermedad renal crónica, y la presencia de metástasis, de TVR, de filtro de vena cava inferior y de obstrucción trombótica pulmonar residual. Por el contrario, la cirugía durante los 2 meses previos a la ETV se identificó como factor protector de recurrencia de trombosis.

En el ensayo clínico AMPLIFY-EXT⁴³ diseñado para comparar el tratamiento extendido con apixabán, la población oncológica estuvo claramente infrarrepresentada (< 2% de la cohorte), por lo que no podemos extraer conclusiones para este subgrupo de pacientes. En la actualidad estamos a la espera de los resultados de 2 ensayos clínicos (EVE NCT030808883 y API-CAT (NCT03692065) (Documento anexo)

diseñados para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento extendido con apixabán dosis plena (5 mg/cada 12 h) frente a dosis reducidas (2,5 mg/cada 12 h) en los pacientes con TAC.

En resumen, en base a todo lo anterior y de acuerdo con la mayoría de autores^{2-5,7,28,32}, nuestro grupo recomienda mantener tratamiento extendido a partir de 6 meses en los pacientes con cáncer activo y/o que reciben tratamiento antineoplásico sistémico, con las dosis establecidas (no reducidas) de HBPM o ACOD y siguiendo criterios de elección similares a los utilizados en la fase aguda con un nivel evidencia bajo (2C)⁶ (tabla 4). También de acuerdo con otros autores^{2-5,28,31}, para individualizar la indicación de tratamiento extendido, cabe considerar otros factores como la gravedad del evento trombótico índice (amenaza vital frente a detección incidental en los pacientes asintomáticos), la resolución de otros factores de riesgo protrombótico

Tabla 5 Recomendaciones para el manejo de situaciones especiales frecuentes en los pacientes con TAC, todas ellas con un nivel de evidencia bajo: 2C⁶

TAC y sangrado activo	- Identificar y controlar las fuentes de sangrado. - Mantener la anticoagulación con seguimiento clínico estrecho en los pacientes con sangrados menores intermitentes o con factores de riesgo hemorrágico alto (tabla 3). - Considerar la inserción de filtro de cava recuperable en casos muy seleccionados con contraindicación absoluta para la anticoagulación, TAC reciente (< 1 mes) y con consenso interdisciplinar de que el beneficio potencial supera el riesgo.
TAC recurrente a pesar de anticoagulación	- Confirmar la recurrencia de ETV (excluir síndrome posttrombótico y otras causas que justifiquen los síntomas). - Confirmar que recibe anticoagulación adecuada: adherencia terapéutica, dosificación. - Excluir trombocitopenia inducida por heparina. - Descartar progresión del cáncer y optimizar tratamiento oncológico. - Plantear modificar el tratamiento anticoagulante: • Pacientes tratados con AVK: cambiar a HBPM o ACOD. • Pacientes tratados con HBPM: escalar la dosis de HBPM un 25% o cambiar a ACOD. • Pacientes tratados con ACOD: cambiar a HBPM.
Trombocitopenia	- En todos los casos seguimiento clínico y analítico estrecho. - Ajustar anticoagulación según cifra de plaquetas por mm³ y el momento evolutivo de la ETV: • ≥ 50.000: mantener anticoagulación a dosis plenas. • 20.000-50.000 y fase aguda (< 1 mes) del evento índice: valorar transfundir plaquetas para mantener dosis terapéuticas de anticoagulación. • 20.000-50.000 y fase subaguda (> 1 mes) del evento índice: considerar dosis intermedias de anticoagulación. • < 20.000: suspender la anticoagulación.
Trombosis asociada a CVC	- Intentar conservar el CVC si es necesario, no hay sospecha de infección y es permeable. - Anticoagular (preferiblemente con HBPM) durante un mínimo de 3 meses y mientras se mantenga el CVC y el tratamiento sistémico. - La duración e intensidad del tratamiento tras 3 meses de anticoagulación en los pacientes que mantienen el CVC se debe individualizar de acuerdo con las características de cada paciente (balance de factores de riesgo trombótico y hemorrágico. Del grado de repermeabilización vascular y del tipo de tratamiento oncológico a través del CVC). - Considerar medidas invasivas (fibrinólisis, trombectomía) en casos graves muy seleccionados con amenaza vital o de la integridad de la extremidad (p. ej., síndrome de vena cava superior trombótico, <i>flegmasia cerulea dolens</i>).

ACOD: anticoagulante directo; CVC: catéter venoso central; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

en el evento índice (p. ej., la cirugía previa), y de nuevo los valores y preferencias del paciente. Por último, recomendamos revalorar periódicamente y corregir los factores de riesgo potencialmente reversibles tanto de sangrado (tabla 3) como de recurrencia de la ETV.

Manejo de situaciones especiales frecuentes en el paciente oncológico

En la mayoría de ensayos clínicos se han incluido únicamente pacientes con TAC en forma de TVP de extremidades inferiores asociado o no a TEP^{13-17,20-25}. Hemos incluido en la tabla 5 unas breves recomendaciones para 4 de las situaciones

clínicas que, aunque se consideran especiales, son muy habituales y características del paciente oncológico: sangrado activo, recurrencia de la ETV a pesar del tratamiento anticoagulante, trombocitopenia y trombosis asociada a catéter venoso central.

Las recomendaciones de consenso de nuestro grupo se alinean con las guías aceptadas por la mayoría de autores^{2-5,28,31,32} aunque se apoyan en un nivel de evidencia bajo (2C)⁶. La heterogeneidad clínica de los casos reales en nuestra práctica asistencial junto con la limitación de la evidencia científica disponible nos obliga a individualizar con la máxima prudencia y considerando una adecuada evaluación multidisciplinar para el manejo de estos escenarios complejos.

Conflicto de intereses

Aurora Villalobos ha recibido honorarios como ponente de las siguientes compañías farmacéuticas: Leo Pharma, Pfizer, ROVI, Sanofi y Techdow, y ha participado en funciones de asesoría para Pfizer; Pablo Demelo-Rodríguez ha recibido honorarios como ponente de las siguientes compañías farmacéuticas: Bayer, Bristol-Myers, Daichii-Sankyo, Leo Pharma, Menarini, Pfizer, ROVI, Sanofi y Techdow, además, ha participado en funciones de asesoría para Leo Pharma, Pfizer y Techdow; Carme Font: ha recibido honorarios como ponente de las siguientes compañías farmacéuticas: Daichii-Sankyo, Leo Pharma, Pfizer, ROVI, Sanofi y Techdow, además, ha participado en funciones de asesoría para Leo Pharma y Pfizer.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2024.09.003](https://doi.org/10.1016/j.rce.2024.09.003).

Bibliografía

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712–23.
2. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23:e334–47.
3. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160:e545–608. Erratum in: *Chest*. 2022;162:269.
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 Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41:3063–71.
5. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023;34:452–67.
6. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of evidence (March 2009) [accessed 3 Dic 2023] Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
7. Falanga A, Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: Enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost*. 2023;21:1397–408.
8. Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: Individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g1340.
9. Helfer H, Skaff Y, Happe F, Djennaoui S, Chidiac J, Poénou G, et al. Diagnostic Approach for Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2023;15:3031.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
11. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078–83.
12. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484–8.
13. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729–35.
14. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:389–96.
15. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146–53.
16. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062–72.
17. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin versus Warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:677–86.
18. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136:582–9.
19. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147:475–83.
20. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615–24.
21. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017–23.
22. Planquette B, Bertolotti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest*. 2022;161:781–90.
23. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18:411–21.
24. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599–607.
25. Schrag D, Uno H, Rosovsky R, Rutherford C, Sanfilippo K, Villano JL, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients with Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329:1924–33.
26. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated

- venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136:1433–41.
27. Frere C, Farge D, Schrag D, Prata PH, Connors JM. Direct Oral Anticoagulant versus Low Molecular Weight Heparin for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: 2022 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Hematol Oncol*. 2022;15:69.
 28. Sanfilippo KM, Moik F, Candeloro M, Ay C, Di Nisio M, Lee AYY. Unanswered questions in cancer-associated thrombosis. *Br J Haematol*. 2022;198:812–25.
 29. Peixoto de Miranda ÉJF, Takahashi T, Iwamoto F, Yamashiro S, Samano E, Macedo AVS, et al. Drug-Drug Interactions of 257 Antineoplastic and Supportive Care Agents With 7 Anticoagulants: A Comprehensive Review of Interactions and Mechanisms. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26, 1076029620936325.
 30. Hellfritzsch M, Henriksen JN, Holt MI, Grove EL. Drug-Drug Interactions in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50:489–98.
 31. 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 Suppl 2:e419S–96S.
 32. Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis? *Blood*. 2017;130:2484–90.
 33. Poénou G, Tolédano E, Helfer H, Plaisance L, Happe F, Versini E, et al. In Search of the Appropriate Anticoagulant-Associated Bleeding Risk Assessment Model for Cancer-Associated Thrombosis Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1937.
 34. Poénou G, Tolédano E, Helfer H, Plaisance L, Happe F, Versini E, et al. Assessment of bleeding risk in cancer patients treated with anticoagulants for venous thromboembolic events. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1132156.
 35. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: The Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3607–712.
 36. Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, Oyakawa T, Umetsu M, Akamatsu D, et al. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;148:1665–76.
 37. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2022;20:619–34.
 38. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1028–35.
 39. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res*. 2017;157:90–6.
 40. van Hylckama Vlieg MAM, Nasserinejad K, Visser C, Bramer WM, Ashrani AA, Bosson JL, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy in patients with cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2023;64:102194.
 41. Ording AG, Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Noble S, Lash TL, et al. Risk of recurrent cancer-associated venous thromboembolism: A Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2023;390:131271.
 42. Lapébie FX, Bura-Rivière A, Espitia O, Bongard V, Ciammaichella MM, Martínez JG, et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: A multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2023;21:2189–201.
 43. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al., AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.