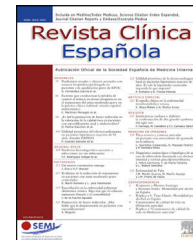




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer



J. Portillo Sánchez

Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Facultad de Medicina, Ciudad Real, España

Recibido el 11 de febrero de 2020; aceptado el 18 de abril de 2020

Disponible en Internet el 10 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Tromboprofilaxis;
Cáncer;
Predicción;
Riesgo;
Trombosis venosa

Resumen EL riesgo trombótico se debe evaluar siempre en los distintos escenarios clínicos de pacientes con cáncer. La tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular está recomendada, por encima de otros anticoagulantes, para la mayoría de los enfermos con cáncer que están hospitalizados, si bien la seguridad de la tromboprofilaxis primaria en ese contexto es desconocida, pudiéndose completar con métodos mecánicos. La tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia no está indicada, salvo en los pacientes ambulatorios que tienen otros factores que condicionen un alto riesgo trombótico. En estos casos se puede utilizar como profilaxis apixabán, rivaroxabán o heparina de bajo peso molecular, siempre que no existan factores de riesgo significativos para el sangrado ni interacciones farmacológicas. En los enfermos que van a ser sometidos a cirugía oncológica, la tromboprofilaxis debería iniciarse antes de la cirugía, continuando durante un mínimo de 7 a 10 días, y en casos de cirugía mayor, incluso hasta 4 semanas. La profilaxis farmacológica no se recomienda de forma rutinaria en prevención de la trombosis de miembros superiores en pacientes portadores de catéteres venosos centrales.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Thromboprophylaxis;
Cancer;
Prediction;
Risk;
Venous thrombosis

Prophylaxis of venous thromboembolism disease in patients with cancer

Abstract Thrombotic risk should always be assessed in the various clinical scenarios of patients with cancer. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin is recommended above other anticoagulants for most patients with cancer who are hospitalised. However, the safety of primary thromboprophylaxis in this context is unknown; however, thromboprophylaxis can be

Correo electrónico: jportillos@outlook.com

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.04.018>

0014-2565/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

completed with mechanical methods. Thromboprophylaxis in outpatients who are treated with chemotherapy is not indicated, except for outpatients who have other factors that determine a high thrombotic risk. In these cases, prophylaxis such as apixaban, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin may be employed, provided there are no significant risk factors for bleeding or drug interactions. In patients undergoing oncologic surgery, thromboprophylaxis should be started before the surgery, continuing for at least 7 to 10 days and, in cases of major surgery, even up to 4 weeks. Drug prophylaxis is not routinely recommended to prevent upper extremity thrombosis in patients who carry central venous catheters.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de sufrir enfermedad tromboembólica venosa (ETV) durante el curso de su enfermedad, presentando alto riesgo de recurrencia y sangrado relacionado con la terapia anticoagulante. Esta complicación trombótica puede condicionar el tratamiento oncológico e implicar hospitalizaciones frecuentes, lo que da importancia a su prevención. Basado en los datos del registro RIETE, el período entre 2001 y 2014 reveló que de 52.289 pacientes con ETV agudo, un 17% tenía cáncer conocido y a un 3,5% se le diagnosticó durante el mes posterior al evento de ETV¹. En este capítulo, actualizamos la caracterización del riesgo trombótico, así como la evidencia que contribuya a optimizar la tromboprofilaxis en situaciones o escenarios que dominan la asistencia global de estos pacientes.

Los factores de riesgo para ETV pueden ser dependientes de las características y comorbilidades del paciente, del tipo de cáncer, su localización y de su tratamiento médico o quirúrgico² (tabla 1).

Tabla 1 Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

Dependientes del paciente	Edad avanzada, raza, sexo femenino/embarazo, tabaquismo, sedentarismo, comorbilidad, trauma o inmovilización prolongada, ETV previa, trombo y leucocitosis, elevación dímero-D y factor tisular
Dependientes del tumor	Período 3-6 meses iniciales de tratamiento, enfermedad tumoral activa, localización tumor primario, adenopatías regionales voluminosas, enfermedad metastásica
Dependientes del tratamiento	Cirugía mayor reciente, hospitalización actual, quimioterapia, hormonoterapia, tratamiento antiangiogénico, estimulantes de eritropoyesis, catéter venoso central

Los pacientes con cáncer comúnmente presentan una condición de hipercoagulabilidad subclínica, liberando las células cancerosas proteínas procoagulantes y fibrinolíticas, así como citocinas inflamatorias y micropartículas³. Así mismo, comparten factores de riesgo generales para ETV con población no oncológica, especialmente para embolia pulmonar de importancia pronóstica en estos pacientes⁴. Por estas razones es importante identificar pacientes con alto riesgo en los cuales implementar una adecuada tromboprofilaxis, asociada a un bajo riesgo de sangrado². Un reciente consenso multidisciplinar propone la escala de Khorana para la valoración del riesgo de ETV en pacientes ambulatorios con quimioterapia⁵, aunque prestando atención a nuevas escalas desarrolladas en los últimos años, que optimizan su capacidad predictiva. La escala de Khorana ayuda a estimar el riesgo de ETV en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia, clasificando en alto, medio y bajo riesgo de ETV en función del tipo de cáncer, recuento de plaquetas y leucocitos previo a la quimioterapia, e índice de masa corporal (IMC), considerando a los de bajo e intermedio riesgo no beneficiados de quimioprofilaxis primaria. La escala de Khorana presenta limitaciones en la capacidad de predicción por el corto período de seguimiento, registro predominante de cáncer de mama, y con menor inclusión de tumores cerebrales, de páncreas y estómago, constatando que la mayoría de los eventos ocurrieron fuera del grupo de alto riesgo⁶. El estudio *Vienna Cancer and Thrombosis Study*⁷ (CATS) de validación externa de Khorana, ampliando dos biomarcadores como dímero-D y P-selectina, permitió mejorar la capacidad de predicción de ETV, pero presenta como inconveniente la falta de validación y la dificultad de determinación de P-selectina en la práctica habitual (tabla 2).

Otro estudio en pacientes hospitalizados, ampliando la escala de Khorana con variables de edad, género y motivo de ingreso, identificó alto riesgo de trombosis con un $score \geq 3$ ⁸. Por otra parte, considerando las características de las poblaciones española y portuguesa, se ha propuesto una validación de la escala de Khorana en nuestra población, en el modelo propuesto de CARTAGO⁹, donde predominan los cánceres de pulmón, colorrectal, digestivo y urogenital en orden de frecuencia, siendo la incidencia de ETV a los 3 meses del 7%.

Tabla 2 Modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa asociada a quimioterapia

Escala de riesgo Khorana ⁴¹	Puntuación
<i>Localización cáncer</i>	
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, ginecológico, linfoma, vejiga, testículo)	1
Plaquetas prequimioterapia $\geq 350 \times 10^9 / L$	1
Hb $< 100 \text{ g/L}$ o uso de estimulantes eritropoyesis	1
Leucocitos prequimioterapia $> 11 \times 10^9 \text{ g/L}$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Vienna CATS Registry (Blood. 2010;116: 5377-82)	
Dímero-D $> 1,44 \mu\text{g/ml}$	1
P-selectina soluble $\geq 53,1 \text{ mg/ml}$	1

El estudio prospectivo COMPASS-CAT¹⁰ proporciona una nueva y precisa escala de riesgo de ETV en pacientes ambulatorios con tipos más frecuentes de tumores sólidos, que tienen un impacto importante en la carga de ETV, y puede aplicarse mientras el paciente recibe quimioterapia, lo que permite una reevaluación del riesgo de ETV durante el tratamiento estratificando en riesgo alto, bajo e intermedio. Incluye predictores de ETV fiables y fáciles de reconocer asociados con la evolución del cáncer y sus tratamientos, así como con las características y comorbilidades del paciente.

El score ONKOTEV¹¹ agrega 3 parámetros clínicos fáciles de integrar, como enfermedad metastásica, compresión macroscópica vascular o linfática relacionada con malignidad y antecedentes de ETV. El puntaje de riesgo clínico-genético Tic-Onco¹² mejora el de Khorana, identificando pacientes ambulatorios con cáncer con alto riesgo de ETV. Hay cierta evidencia de que la radioterapia, sola o en combinación con quimioterapia, puede aumentar el riesgo de trombosis, favoreciendo las infecciones y potenciando el estado procoagulante¹³. El riesgo de sangrado vendría representado por la valoración de antecedentes de cirugía las 2 semanas previas, utilización de agentes antiagregantes, tumores cerebrales o metastásicos y cáncer avanzado gastrointestinal o urogenital¹⁴. En un reciente consenso se indican recomendaciones sobre contraindicación para la trombotprofilaxis tanto absoluta (reciente sangrado del sistema nervioso central, sangrado mayor activo o recuento plaquetario $< 20 \times 10^9 / l$) como relativa (recuento de plaquetas intermedio, postoperatorio de neurocirugía, lesiones espinales o intracraneales de alto riesgo de sangrado, coagulopatía), dejando un espacio de 12 h desde la última dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) previo a la punción lumbar. El recuento plaquetario $> 50 \times 10^9 / l$ no implica una reducción de dosis de HBPM⁵.

Métodos de trombotprofilaxis

Profilaxis farmacológica

Hacemos propuesta con referencia preferente a HBPM y los anticoagulantes de acción directa (ACOD) apixabán y rivaroxabán (tabla 3).

Métodos físicos

Recomendación en pacientes con alto riesgo de hemorragias (grado 1 A) o como complemento a una profilaxis basada en medidas farmacológicas (grado 2 A), con especial atención a asegurar una utilización apropiada y un cumplimiento óptimo del dispositivo mecánico (grado 1 A)¹⁶. La compresión intermitente de las piernas reduce la incidencia de trombosis venosa profunda en los pacientes quirúrgicos de moderado riesgo de trombosis, estando libres de complicaciones, y como alternativa en pacientes con alto riesgo de hemorragia¹⁷. Entre los sistemas de compresión están las medias de compresión ascendente, los de compresión neumática distal intermitente, y las bombas de pie mecánicas. El vendaje elástico o medias de compresión gradual con un perfil de presión a partir de 18 mmHg en el tobillo, decreciendo la presión en dirección al muslo, reducen la incidencia de trombosis venosa postoperatoria en los pacientes con bajo riesgo quirúrgico. La compresión mecánica intermitente como botas o polainas hinchables generan ciclos de compresión (10 segundos cada minuto a una presión de 35-40 mmHg) que se transmiten al sistema venoso del pie y pantorrillas determinando su vaciado en dirección proximal¹⁸. Estos sistemas no comportan riesgo hemorrágico asociado, pero presentan una potencial interferencia con la deambulaci3n y deben evitarse en caso de alergia a materiales utilizados, cuando no existe una adecuaci3n a las características físicas de la pierna, si hay alteraciones locales, edema importante, insuficiencia cardiaca, isquemia periférica o artritis severa. La bomba pedia venosa mejora el retorno venoso al producir un aplanamiento del arco plantar, similar al que se produce con el apoyo y la marcha.

En cuanto a los filtros de vena cava, no se recomiendan para la trombotprofilaxis de rutina (grado 1 A)¹⁹.

Profilaxis en situaciones específicas

Pacientes oncológicos médicos en hospitalizaci3n

Los enfermos de cáncer hospitalizados presentan mayor morbilidad y riesgo de embolia pulmonar, debiéndose contemplar la trombotprofilaxis²⁰. La seguridad de la trombo-

Tabla 3 Propuesta de regímenes y dosis para profilaxis farmacológica de ETV en pacientes con cáncer

Ámbito clínico	Régimen fármaco	Observaciones a destacar
Paciente hospitalizado	HBPM dosis profiláctica alto riesgo/ 24 h Fondaparinux 2,5 mg/24 h	Accesibilidad Perfil de seguridad, eficacia
Paciente quirúrgico	HBPM dosis profiláctica alto riesgo/ 24 h, 10-12 h preoperatorio y 24 h postoperatorio Fondaparinux 2,5 mg/24 h, tras 6-8 h de cirugía	Accesibilidad, perfil de seguridad, eficacia con reducción significativa de eventos ETV
Paciente ambulatorio	HBPM dosis profiláctica alto riesgo/ 24 h Fondaparinux 2,5 mg/24 h ACOD Apixabán 2,5 mg, oral /24 h Rivaroxabán 10 mg, oral /24 h	Accesibilidad, eficacia, de elección, no monitorización, escasa interacción Inconveniente de inyección subcutánea diaria prolongada Precaución en enfermedad renal crónica, con enfermedad hepática avanzada Alta eficacia reducción eventos ETV, no inferioridad Incremento del sangrado no significativo Limitación insuficiencia renal Dificultad accesibilidad, interacciones

ACOD: anticoagulantes de acción directa; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular.
Fuente: Adaptado de Key et al.¹⁵.

profilaxis primaria en pacientes hospitalizados con cáncer es desconocida y las tasas de episodios hemorrágicos mayores nunca se han informado²¹. A tal efecto, podemos considerar la evaluación del riesgo de hemorragia según el modelo del registro IMPROVE²², estratificando el bajo riesgo como en la tromboprofilaxis secundaria a largo plazo²³. La escala de PADUA²⁴ realiza una valoración general del riesgo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar en pacientes hospitalizados por condiciones médicas, si bien sería poco predictiva para pacientes con cáncer.

1. A los pacientes hospitalizados con neoplasia maligna activa y enfermedad médica aguda o movilidad reducida, se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica^{15,19,25,26}, pudiendo ser también una opción en pacientes sin riesgos adicionales, siempre en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones. En esta configuración, los ACOD no se recomiendan de forma rutinaria (*Evidencia: intermedia; Recomendación: moderada*)¹⁵ (grado 1B)¹⁹ (Calidad de evidencia: baja; fuerza de recomendación moderada)¹⁵.
2. La tromboprofilaxis farmacológica de rutina no debe ofrecerse a pacientes ingresados con el único propósito de procedimientos menores o infusión de quimioterapia, ni a pacientes sometidos a trasplante de células madre/médula ósea (*Evidencia: insuficiente; Recomendación: moderada*)¹⁵.

Paciente oncológico que recibe quimioterapia en medio ambulatorio

Estudios aleatorizados con gran número de pacientes incluidos han demostrado el beneficio de la tromboprofilaxis con HBPM. Estos ensayos clínicos aleatorizados (PROTECHT²⁷, PRODIGE²⁸, CONKO-004²⁹) han modificado la

tromboprofilaxis ambulatoria en el paciente con cáncer que recibe quimioterapia, originando una nueva indicación. Consideremos que no hay estudios relacionados con la calidad de vida de los pacientes que requieren inyección subcutánea diaria durante períodos prolongados de tiempo, ni se dispone de ninguna escala o modelo predictivo de riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación profiláctica en estos pacientes³⁰. En un reciente metaanálisis³¹ sobre tromboprofilaxis farmacológica en pacientes ambulatorios con cáncer que recibieron quimioterapia, la HBPM redujo significativamente el riesgo de ETV en comparación con placebo o control inactivo (RR 0,53; IC del 95%: 0,38 a 0,75) sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia grave (RR 1,30, IC del 95%: 0,75 a 2,23).

Recomendaciones (tabla 4)

Se hace hincapié en el uso preferente y más accesible de HBPM si bien se postulan los ACOD como alternativa, con adecuada eficacia y mejor perfil de seguridad que los antagonistas de la vitamina K (AVK), con consideraciones comentadas en el epígrafe siguiente.

1. La profilaxis primaria con HBPM, antagonistas de la vitamina K o ACOD en pacientes ambulatorios no se recomienda rutinariamente (grado 1B)²⁶ (*Evidencia: intermedia-alta; Recomendación: fuerte*)¹⁵.
2. A los pacientes ambulatorios de alto riesgo con cáncer (puntuación de Khorana ≥ 2) y antes de iniciar un régimen de quimioterapia, se les puede ofrecer tromboprofilaxis con apixabán, rivaroxabán o HBPM siempre que no existan factores de riesgo significativos para el sangrado y sin interacciones farmacológicas. La consideración de dicha terapia debe ir acompañada de una discusión con el paciente sobre los beneficios y daños relativos, el coste del medicamento y la duración de la profilaxis en este

Tabla 4 Resumen de las recomendaciones de tromboprofilaxis en pacientes con quimioterapia ambulatoria

	ASCO 2019 ¹⁵	NCCN 2019 ¹⁹	ACCP 2016 ²⁵	ITAC 2019 ²⁶
Recomendación	<i>No de rutina</i> (Evidencia: alta; recomendación: fuerte) <i>Recomendado pacientes alto riesgo Khorana ≥ 2, y bajo riesgo hemorrágico</i> (Evidencia: intermedia alta) <i>Mieloma múltiple</i> recibiendo talidomida, lenalidomida con QT y/o dexametasona (Evidencia: intermedia; recomendación: fuerte)	<i>No de rutina</i> Recomendado pacientes alto riesgo Khorana ≥ 2, y bajo riesgo hemorrágico Mieloma múltiple recibiendo talidomida, lenalidomida con QT y/o dexametasona	<i>No de rutina</i> Recomendado pacientes de alto riesgo (tromboembolismo venoso previo, terapia hormonal, inhibidores angiogénicos, talidomida, lenalidomida) y bajo riesgo sangrado	<i>No de rutina</i> (1 B) Recomendado pacientes alto riesgo Khorana ≥ 2, y bajo riesgo hemorrágico (1 B) <i>Mieloma múltiple</i> recibiendo talidomida, lenalidomida con QT y/o dexametasona (1 A) En cierto tipo de tumores con riesgo validado RAMs, sin hemorragia o riesgo sangrado
Agentes	HBPM: en alto riesgo Apixabán o Rivaroxabán si no hay interacciones Mieloma múltiple: AAS o HBPM si bajo riesgo	HBPM en alto riesgo AAS en mieloma múltiple bajo riesgo. Fondaparinux, HNF, AVK ajustado INR	HBPM HNF	HBPM, preferente a ACOD cuando no sean seguros AAS en mieloma múltiple bajo riesgo. Fondaparinux, HNF, AVK ajustado INR

AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulantes de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: *international normalized ratio*; QT: quimioterapia; RAM: Modelo de Valoración de Riesgos (Puntuación Khorana ≥ 2)

contexto (Evidencia: intermedia-alta para apixabán y rivaroxabán, e intermedia para HBPM); Recomendación: moderada)¹⁵ (grado 1 B)²⁶.

- A los pacientes con mieloma múltiple que reciben regímenes basados en talidomida o lenalidomida con quimioterapia y/o dexametasona se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica con aspirina para pacientes de bajo riesgo y HBPM para pacientes de mayor riesgo (Evidencia: intermedia; Recomendación: fuerte)¹⁵ (2 C)²⁶. La profilaxis farmacológica primaria de ETV con HBPM está indicada en pacientes ambulatorios con cáncer localmente avanzado o cáncer pancreático metastásico tratado con terapia contra el cáncer y que tienen un bajo riesgo de sangrado (grado 1 B)²⁶.
- No se recomienda el uso de anticoagulantes para mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer sin ETV (Evidencia: alta; Recomendación: fuerte)¹⁵.
- La tromboprofilaxis farmacológica ambulatoria no se recomienda en pacientes con diagnóstico de tumor cerebral primario³².

Considerar en pacientes de alto riesgo de ETV (ETV previa, inmovilización, terapia hormonal, inhibidores angiogénesis, talidomida, lenalidomida) y bajo riesgo de sangrado, y en pacientes de muy alto riesgo (Khorana ≥ 3).

Uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)
Una reciente revisión llevada a cabo por la *International Society for Thrombosis and Hemostasis* (ISTH)³³, sobre

datos emergentes en tromboprofilaxis primaria de ETV con ACOD, ha reflejado sugerencias de orientación sólida de su uso, basado en ensayos clínicos y en opiniones de expertos, como opción en pacientes ambulatorios con cáncer que inician quimioterapia con una puntuación de Khorana ≥ 2, sin interacciones farmacológicas y que no tienen un alto riesgo de hemorragia, monitorizando el recuento plaquetario y el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante la anticoagulación. Actualmente, apixabán y rivaroxabán en los ensayos clínicos aleatorizados AVERT³⁴ y CASSINI³⁵, respectivamente, son los únicos que evidenciaron que la tromboprofilaxis con ACOD en pacientes ambulatorios con cáncer fue efectiva y segura³⁶. No obstante, en pacientes con cáncer ambulatorio de alto riesgo, donde se planifica tromboprofilaxis primaria pero con inquietudes por la seguridad de ACOD (interacción farmacológica o alto riesgo de hemorragia gastrointestinal), se sugiere usar HBPM³³.

Pacientes con cáncer que se ven sometidos a cirugía

Los pacientes con cáncer multiplican el riesgo postoperatorio de ETV, a pesar de la profilaxis³⁷.

Actualización de la guía de práctica clínica de la ASCO¹⁵ (tabla 5)

Son relevantes las propuestas de extensión de la tromboprofilaxis en los pacientes sometidos a cirugía mayor, la recomendación de determinar el riesgo de ETV, y que los

Tabla 5 Recomendaciones de las guías de práctica clínica

	ASCO 2019 ¹⁵	NCCN 2019 ¹⁹	ACCP 2016 ²⁵	ITAC 2019 ²⁶
Indicación	Profilaxis inicial preoperatoria, pacientes oncológicos en cirugía mayor	Profilaxis en función del riesgo de ETV y de sangrado	Cirugía alto riesgo de trombosis	Oncológicos quirúrgicos. Inicio 2-12 h preoperatorias y hasta 7-10 días
Fármaco	HBPM, HNF	HBPM, HNF, fondaparinux, métodos mecánicos	HBPM	HBPM o HNF
Duración	Durante un mínimo de 7-10 días. Extendida a 4 semanas postoperación en cirugía mayor abdominal/pélvica con alto riesgo de ETV	Mínimo 10 días, extendida a un mes en cirugía mayor abdominal o pélvica	Hasta 4 semanas tras la cirugía	Mínimo 7-10 días postoperatorio, extendida a 4 semanas después de laparoscopia/laparotomía en pacientes con alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado
Condición	Alto riesgo de trombosis	Alto riesgo de trombosis	Alto riesgo trombótico	Alto riesgo de trombosis

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

profesionales de oncología deben brindar educación al paciente sobre los signos y síntomas de ETV.

1. A los pacientes con cáncer que se someten a una intervención quirúrgica mayor se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica, a menos que estén contraindicados debido a un sangrado activo o un alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones (*Evidencia: alta; Recomendación: fuerte*).
2. La tromboprofilaxis farmacológica con HBPM, para pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer, debe iniciarse antes de la operación (*Evidencia: intermedia; Recomendación: moderada*) y continuarse durante al menos de 7 a 10 días. Se recomienda extender la profilaxis con HBPM, durante 4 semanas tras la intervención, en pacientes sometidos a cirugía abdominal o pélvica abierta o laparoscópica mayor por cáncer, que tienen características de alto riesgo como movilidad restringida, obesidad, antecedentes de ETV o con factores de riesgo adicionales (*Evidencia: alta; Recomendación fuerte*). Se pueden agregar métodos mecánicos a la tromboprofilaxis farmacológica, pero no en monoterapia para la prevención de ETV, a menos que los métodos farmacológicos estén contraindicados por sangrado activo o alto riesgo de sangrado (*Evidencia: intermedia; Recomendación: fuerte*).
3. En entornos quirúrgicos de bajo riesgo, la decisión sobre la duración adecuada de la tromboprofilaxis se debe tomar caso por caso (*Evidencia: alta; Recomendación: moderada a fuerte*).

Pautas internacionales de práctica clínica de la ITAC 2019 para tratamiento y profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer²⁶ (tabla 5)

1. Uso de HBPM una vez al día (cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 30 ml/min) o dosis bajas de heparina no

fraccionada (HNF). La profilaxis farmacológica debe iniciarse 2-12 h preoperatoriamente y continuar durante al menos 7-10 días. No hay datos que permitan conclusiones sobre la superioridad de un tipo de HBPM sobre otro (grado 1 A).

2. No hay pruebas suficientes para apoyar fondaparinux como una alternativa a HBPM para la profilaxis de ETV postoperatoria en pacientes con cáncer (grado 2 C).
3. Profilaxis extendida (4 semanas) con HBPM para prevenir ETV postoperatoria después de una laparotomía mayor en pacientes con cáncer de alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado (grado 1 A).
4. Se recomienda para la cirugía laparoscópica de la misma manera que para laparotomía (grado 2 C).
5. Los métodos mecánicos no se recomiendan como monoterapia excepto cuando los métodos farmacológicos están contraindicados (grado 2 B).
6. No se recomiendan filtros de vena cava inferior de rutina para tromboprofilaxis (grado 1 A).

Tromboprofilaxis asociada al uso de catéter venoso central

Inicialmente sugerimos considerar los factores de riesgo relacionados con la implantación de catéteres³⁸.

Recomendaciones

1. No se recomienda la profilaxis de forma rutinaria en los enfermos con cáncer portadores de un catéter venoso central (CVC) (1 A)¹⁵.
2. Si se va a colocar un nuevo CVC y existen antecedentes de trombosis del CVC, se debe realizar profilaxis con HBPM ≥ 30 días tras la implantación y plantear mantenerla hasta retirarlo, valorando el riesgo hemorrágico y las preferencias del paciente⁵.

3. El empleo de catéteres pequeños y con la punta alojada en la vena cava superior justo por encima de la aurícula derecha reduce el riesgo de eventos trombóticos. Los lavados intermitentes con soluciones salinas de HNF diluida no han demostrado una reducción del riesgo de trombosis, oclusión o infecciones con respecto al sellado empleando una solución salina al 0,9%. La inserción guiada por ecografía facilita el acceso y podría reducir el riesgo de eventos trombóticos y otras complicaciones^{39,40}.

Manejo de pacientes con cáncer en situaciones especiales²⁶

1. Se recomienda el uso de HBPM o HNF en el postoperatorio, para profilaxis de ETV, en pacientes con cáncer que se someten a neurocirugía (grado 1 A).
2. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se puede aplicar un dispositivo de compresión, y se puede utilizar la profilaxis farmacológica con HNF considerando caso por caso (orientación, en ausencia de datos y un equilibrio entre efectos deseables e indeseables según el nivel de riesgo de tromboembolismo venoso).
3. En pacientes con cáncer con trombocitopenia leve con un recuento de plaquetas superior a $80 \times 10^9/L$, se puede usar profilaxis farmacológica; si el recuento de plaquetas es inferior a $80 \times 10^9/L$, la profilaxis farmacológica solo puede considerarse caso por caso y se recomienda un seguimiento cuidadoso.
4. En pacientes con cáncer que están embarazadas, sugerimos el uso de HBPM para profilaxis de ETV evitando antagonistas de la vitamina K y ACOD (orientación, en ausencia de datos y basada en la contraindicación de antagonistas de la vitamina K y ACOD durante el embarazo).
5. En pacientes con cáncer que son obesos, se debe considerar una dosis más alta de HBPM para cirugía de cáncer (orientación).

Resumen de las recomendaciones de tromboprofilaxis en situaciones específicas

En general, los pacientes hospitalizados con cáncer y una afección médica aguda requieren tromboprofilaxis durante la hospitalización.

No se recomienda de rutina la profilaxis primaria en los pacientes que reciben quimioterapia ambulatoria, pero en los de alto riesgo con factores adicionales (ETV previa, inmovilización, terapia hormonal e inhibidores angiogénicos), donde se planifica tromboprofilaxis primaria, se sugiere usar HBPM.

A los pacientes que se someten a cirugía mayor (laparotomía o laparoscopia), se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica con HBPM, a menos que esté contraindicada, debiendo ser de inicio preoperatorio y continuarse durante al menos de 7 a 10 días, recomendando la profilaxis extendida durante 4 semanas tras la intervención si existen factores de riesgo adicionales (ETV previa, inmovilización, terapia hormonal e inhibidores angiogénicos). Se pueden

agregar métodos mecánicos de tromboprofilaxis pero no en monoterapia.

No se recomienda la profilaxis de rutina en enfermos con cáncer portadores de un CVC.

Adicionalmente se recomienda revisar el riesgo trombótico periódicamente e instruir al paciente sobre signos y síntomas de trombosis.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener actualmente conflicto de intereses en las recomendaciones indicadas.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Protocolos de manejo de la enfermedad tromboembólica venosa. Actualización 2020», que cuenta con la colaboración de Laboratorios Rovi para la impresión y difusión del suplemento.

Bibliografía

1. Jara-Palomares L, Otero R, Jiménez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, et al., RIETE Investigators. Development of a risk prediction score for occult cancer in patients with VTE. *Chest*. 2017;151:564-71.
2. Brozos Vázquez EM. Estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa Oncology Thrombosis Risk. Monografías Médicas. Esmo Publicidad S.A.; 2018.
3. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83.
4. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Doménech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:534-47.
5. Pachón V, Trujillo Santos J, Doménech P, Gallardo E, Font E, González-Porras JR, et al. Cancer-associated thrombosis: beyond clinical practice guidelines-A multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) expert consensus. *TH Open*. 2018;2:e373-86.
6. Frits I, Mulder, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bosuyt PM, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104:1277-87.
7. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch E, Riedl J, Reitter EM, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018;5:e289-98.
8. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol*. 2017;92:501-7.
9. Cerezuela P, Castellón V, Salgado M, Martínez de Castro E, Martínez P, Molina RF, et al., CARTAGO Study Group on Cancer Associated Thrombosis. Caracterización del riesgo de trombosis en pacientes con cáncer (CARTAGO). XXX Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica. 2018;164 Suppl. 1:5236-7 (PO-78).
10. Gerotziapas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian

- cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist*. 2017;22:1222–31.
11. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist*. 2017;22:601–8.
 12. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018;118:1056–61.
 13. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W, Zawilska K, Undas A, Podolak-Dawidziak M, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients. *Oncol Clin Practic*. 2016;12:67–91.
 14. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, WitolTomkowski W, Zawilska K, Undas A, Podolak-Dawidziak A, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients. *Nowotwory J Oncol*. 2016;66:326–50.
 15. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. 2019 venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38:496–520.
 16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al., American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl.:381S–453S.
 17. Antonio Rebollo MT, García Alfonso P. Profilaxis de la ETV en el paciente con cáncer. En: *II Consenso SEOM obre la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer*. Barcelona: Esmon Publicidad SA; 2013. p. 44–5.
 18. Greerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119 1 Suppl.:132S–75S.
 19. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:1289–303.
 20. Guijarro R, de Miguel-Diez J, Jimenez D, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database. *Eur J Intern Med*. 2016;28:65–9.
 21. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med*. 2014;127:82–6.e1.
 22. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. *Chest*. 2011;139:69–79.
 23. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl.:e195S–226S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
 24. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2450–7.
 25. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaiwas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315–52.
 26. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al., International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566–81.
 27. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna 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.
 28. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1959–65.
 29. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular-weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:2028–34.
 30. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E. Tromboprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio extrahospitalario. *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*; 2016. Colaboración laboratorios Rovi.
 31. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD008500, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008500.pub4>.
 32. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI, Connolly GC, Bancel DF, Pabinger I, et al. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1928–31.
 33. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1772–8.
 34. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al., AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711–9.
 35. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al., CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720–8.
 36. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:781–3.
 37. Kakkar AK, Haas S, Walsh D, Encke A. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and noncancer surgery (abstract). *Thromb Haemost*. 2001;86 Suppl. 1:OC1732.
 38. Martínez del Prado P, Martínez de Castro F. Profilaxis y tratamiento de la trombosis asociada a catéter venoso central. *SEOM*; 2017. p. 5. Colaboración laboratorios Rovi.
 39. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:71–80.
 40. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, et al., ESMO Guidelines Committee. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl. 5:v152–68.
 41. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–7, <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.