

**ÚS DE LES ESCALES D'ESTRATIFICACIÓ DEL
RISC PER LA PREVENCIÓ DE LA TROMBOSI
VENOSA EN PACIENTS AMBULATORIS AMB
CÀNCER QUE REBEN QUIMIOTERÀPIA**

TREBALL DE FI DE GRAU

Grau de Medicina i Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Autora: Anna Falcó Roget

Tutor: José Maria Suriñach Caralt

Maig 2018

Ús de les escales d'estratificació del risc per la prevenció de la trombosi venosa en pacients ambulatoris amb càncer que reben quimioteràpia

Gràcies al Dr. Suriñach, per tota l'ajuda i
dedicació al llarg de tot el treball.

ÍNDIX

1. RESUM	3
2. INTRODUCCIÓ	5
A. Generalitats i repercussions de la malaltia tromboembòlica	5
B. Fisiopatologia de la MTEV associada al càncer	6
C. Factors de risc	7
3. OBJECTIUS	8
4. MATERIALS I MÈTODES	9
5. DISCUSSIÓ	9
A. Profilaxis de la MTEV. Aspectes generals	9
B. Pacients ambulatoris que reben quimioteràpia	16
C. Profilaxis mecànica i farmacològica de la MTEV	24
6. CONCLUSIONS	26
7. BIBLIOGRAFIA	27
8. ANNEX	33

1. RESUM

Introducció: El càncer indueix un estat protrombòtic en l'organisme pel que es considera un important factor de risc per la malaltia tromboembòlica venosa (MTEV), sent responsable d'una elevada morbimortalitat en aquests pacients.

Objectius: Analitzar les escales d'estimació del risc de MTEV així com la seva aplicació clínica i definir els grups de pacients que es beneficiarien de rebre profilaxis primària i com s'hauria de realitzar.

Metodologia: S'ha realitzat una recerca a la base de dades PubMed sobre articles que avaluen la relació entre el càncer, el tractament amb quimioteràpia i la incidència de MTEV.

Discussió: Existeixen diverses escales aplicables a la pràctica que ens permeten estratificar el risc que tenen els pacients ambulatoris amb càncer de desenvolupar una trombosi venosa per a valorar si són tributaris de realitzar profilaxis primària.

Conclusions: De totes les escales, la única que està validada per a la pràctica clínica és l'escala Khorana. La profilaxis primària amb heparina de baix pes molecular està indicada en pacients hospitalitzats i s'hauria de considerar en pacients ambulatoris d'alt risc.

ABSTRACT

Background: Venous thromboembolism (VTE) is an important risk factor in patients with cancer resulting in a higher morbidity, and mortality. It is known that cancer creates a state of hypercoagulability that increases VTE incidence.

Aims: To analyse risk assessment models of VTE as well as their clinical application, to define which groups of patients would benefit from receiving primary thromboprophylaxis, and to discuss how could be done.

Methods: Articles regarding cancer, chemotherapy and VTE incidence were identified in PubMed database.

Discussion: Different risk assessment models have been proven useful in ambulatory patients in order to predict the risk of VTE and establish whether they should be offered primary thromboprophylaxis.

Conclusions: Amongst the risk assessment models, only the Khorana Score has been validated for clinical practice. Primary prophylaxis with low molecular weight heparin is recommended in inpatients, and should be considered in high-risk ambulatory patients.

2. INTRODUCCIÓ

A. GENERALITATS I REPERCUSSIONS DE LA MALALTIA TROMBOEMBÒLICA

La malaltia tromboembòlica venosa (MTEV) es produeix com a conseqüència de la formació d'un coàgul sanguini a nivell del sistema sanguini venós que ocasiona una alteració en la circulació habitual i pot causar diverses alteracions.

Es pot manifestar a dos nivells diferents: la trombosi venosa profunda (TVP), si es produeix a nivell de les venes profundes de les extremitats inferiors habitualment, tot i que $\leq 10\%$ es formen a nivell de l'extremitat superior; i el tromboembolisme pulmonar (TEP), que es produeix quan un coàgul format a nivell venós profund migra fins a impactar a l'arbre bronquial ocasionant un infart pulmonar (1).

La MTEV és la tercera causa de mort a nivell de les malalties cardiovasculars, superada únicament per l'infart de miocardi i l'accident cerebrovascular amb una prevalença de 1/1.000 habitants (2). S'ha observat que la MTEV en pacients amb malalties cròniques en estat terminal, provoca la mort de manera més precoç; així com també és la primera causa hospitalària de pèrdua total d'anys de vida ajustats per discapacitat (DALYs), superant causes com la pneumònia nosocomial, infeccions de catèter i efectes adversos a fàrmacs. Cal tenir present que, a més a més de la càrrega física, també trobem una elevada càrrega emocional associada a la MTEV (3).

El càncer és un factor de risc molt important per a la MTEV, ja que la incidència és 4-6,5 vegades superior (incidència de 1/200) (4)(5) en pacients amb càncer en comparació a pacients sense càncer, sent la segona causa de mort entre aquests pacients (6).

B. FISIOPATOLOGIA DE LA MTEV ASSOCIADA AL CÀNCER

La fisiopatologia de la MTEV associada al càncer, s'explica per la presència d'un estat protrombòtic que resulta dels diferents aspectes de la triada de Virchow (Figura 1):

- Estasi venosa. La immobilitat dels pacients
- Lesió endotelial. La quimioteràpia (principalment amb Cisplatí i fàrmacs immunomoduladors) (7), i les cirurgies a les que els pacients són sotmesos provoquen un dany directe sobre la paret endotelial.
- Hipercoagulabilitat (4). El càncer indueix un estat d'hipercoagulabilitat a través de diferents mecanismes (Figura 1):
 - a. Activació de la via directa de la coagulació. El mecanisme principal pel qual s'activa la coagulació és a través d'un augment de la producció de microvesícules generades per les pròpies cèl·lules tumorals que tenen una càrrega elevada de factor tissular (TF) que incrementa el risc de desenvolupar una trombosi venosa (TV). Un altre mecanisme menys rellevant, és la presència de nivells elevats de procoagulant cancerigen (CP) que activen directament el factor X.
 - b. Inducció de respostes inflamatòries. Els pacients oncològics tenen nivells elevats de citocines proinflamatòries (IL-6 i TNF) que estimulen l'alliberació de factors procoagulants com són TF i el Factor de Von Willebrand.
 - c. Inhibició de l'activitat fibrinolítica. Les cèl·lules tumorals expressen nivells elevats de l'inhibidor de l'activitat del plasminogen (PAI-1) evitant d'aquesta manera la degradació dels trombes.

C. FACTORS DE RISC

En diferents estudis, s'ha vist que la incidència acumulada al llarg de 2 anys de MTEV en pacients amb càncer, varia de 0,6% a un 7,8% en funció de la població estudiada (8). Aquesta variació es deu als diferents factors que influeixen sobre el risc de desenvolupar una TV. Aquests poden agrupar-se en 4 grups diferents (4) (Figura 2):

Factors relacionats amb el tumor

La localització del tumor primari: els càncers amb risc més elevat de desenvolupar una TV són el càncer de pàncrees i d'estómac; seguits pel càncer cerebral, ginecològics, pulmonar, renal, bufeta, ossi i hematològic.

El grau histològic: tumors d'elevat grau histològic tenen el doble de probabilitats de patir una TV (Hazard Ratio [HR] 95% CI: 2.0 [1.1 – 3.5]; p = 0.015) (9).

L'estadi del càncer: aquells pacients amb un estadi local del càncer tenen un risc molt inferior a desenvolupar una TV.

El temps des del diagnòstic: s'ha vist que la majoria dels esdeveniments trombòtics tenen lloc els primers 3 – 6 mesos posteriors al diagnòstic de la malaltia.

Factors relacionats amb el pacient:

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys); amb obesitat; amb comorbiditats (Índex de Comorbiditats de Charlson ≥ 3); amb antecedents personals i familiars de TV; o amb trombofílies hereditàries tenen un risc més elevat de desenvolupar una TV.

Factors relacionats amb el tractament:

Quimioteràpies basades en platí (Cisplatí); tractament amb fàrmacs antiangiogènics (Bevacizumab), immunomoduladors (Talidomida); teràpia hormonal; agents estimulants de l'eritropoesi i transfusions sanguínies o de plaquetes s'han associat a un increment

del risc de desenvolupar una TV. Altres factors relacionats són la cirurgia oncològica, la presència de catèters centrals venosos (CVC) i la immobilització i hospitalització; actualment, està en estudi el possible paper que pugui tenir la radioteràpia.

Biomarcadors:

Marcadors hematològics com un recompte plaquetari $\geq 443 \cdot 10^9/L$, un recompte elevat de leucòcits i nivells baixos d'hemoglobina indiquen un risc més elevat de TV.

Altres marcadors indicadors d'un risc elevat són: nivells elevats de P-selectina soluble (sP-selectina) en plasma, dels fragments 1 i 2 de protrombina (F1+2), D-Dímer, PCR i microvesícules de TF.

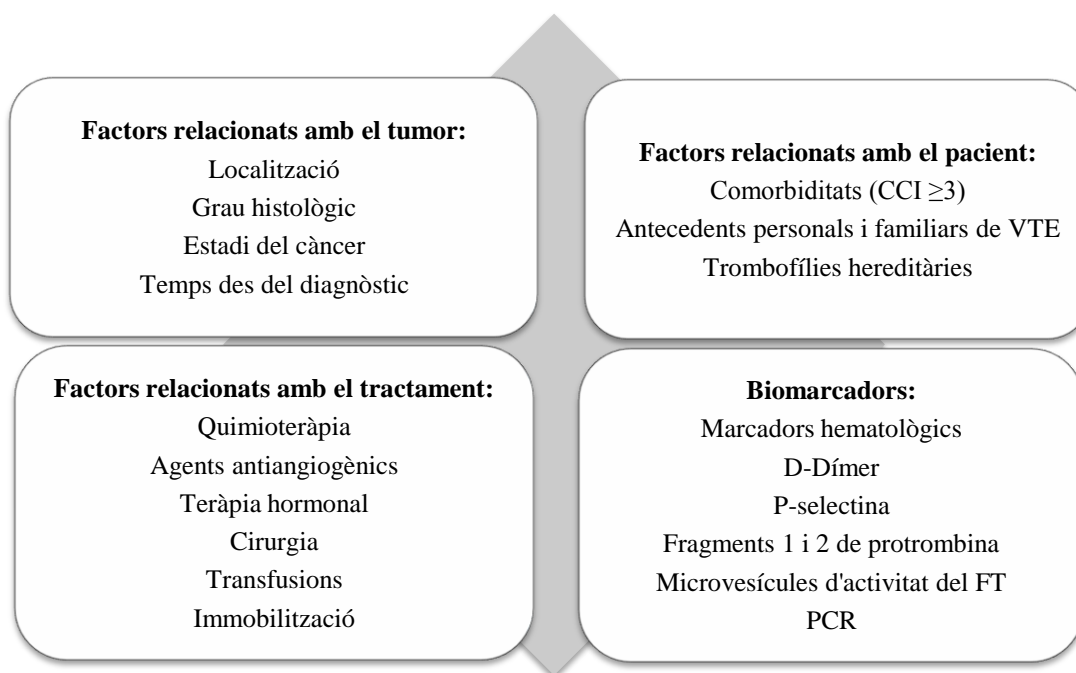


Figura 1 Factors de risc per a desenvolupar una TV agrupats.

3. OBJECTIUS

Els objectius del treball són:

1. Analitzar les escales d'estimació del risc de MTEV en pacients amb càncer i valorar-ne la possible aplicació a la pràctica clínica.

2. Descriure els diferents grups de pacients oncològics.
3. Definir els grups de pacients que es beneficiarien de rebre profilaxis per a la MTEV, en especial en pacients amb càncer que reben tractament amb quimioteràpia.
4. Establir els criteris acceptats per a iniciar profilaxis primària per a la MTEV i com s'hauria de realitzar.

4. MATERIAL I MÈTODES

Per a realitzar la revisió bibliogràfica sobre la malaltia tromboembòlica en relació amb el càncer, s'ha efectuat una recerca a la base de dades "PubMed" utilitzant les paraules claus següents: "venous thromboembolism and cancer", "venous thrombosis and malignancy", "cancer-associated thrombosis", "oncological patients", "primary prophylaxis", "thromboprophylaxis", "cancer outpatients" i "chemotherapy".

S'han seleccionat aquells articles més recents (dels darrers 15 anys) i amb gran factor d'impacte així com també s'han revisat les guies de pràctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

5. DISCUSSIÓ

A. PROFILAXIS DE LA MTEV. ASPECTES GENERALS

La profilaxis es podria realitzar enfocant els diferents aspectes que tractarem a continuació.

Educació

És important fer notar als pacients que es troben en una situació amb un risc més elevat de patir una TV; així com també seria interessant explicar els diferents signes i símptomes clínics que impliquen la possible presència d'una TV i aconseguir que els

pacients consultessin de manera precoç per evitar-ne les complicacions que se'n deriven.

Per altra banda, cal conscienciar la societat que es tracta d'un fenomen de gran impacte en la salut, per l'elevada morbidimortalitat que comporta. Igualment, és molt important conscienciar a tots els especialistes implicats en el diagnòstic i tractament dels pacients amb càncer de cara a identificar-ne les possibles complicacions de la manera més precoç possible.

Cribratge

Els pacients amb càncer tenen un elevat risc de desenvolupar una TV, per tant cal estudiar la necessitat d'administrar profilaxis primària en aquest pacients. Cal tenir en compte però que no tots els pacients tenen el mateix risc, per tant caldria considerar-la en aquells pacients amb una relació benefici/risc més favorable.

No està establert el benefici de realitzar un cribratge de TV en pacients amb càncer d'alt risc que iniciaran quimioteràpia per tal d'identificar TV asimptomàtiques.

En dos estudis diferents es van utilitzar diferents mètodes de cribratge (ECO-Doppler d'extremitats inferiors bilateral associat o no a una TC toràcica) prèviament a l'inici de la quimioteràpia i en ambdós estudis es varen detectar casos de TV asimptomàtica, en un 9.3% (3/32) dels pacients en el primer i en un 8.5% en el segon (10)(11).

Això demostra l'existència d'un potencial benefici pel que fa al cribratge de MTEV oculta en pacients d'alt risc, tot i que encara no s'han realitzat suficients estudis per a recolzar-ne l'evidència.

És important saber si aquesta troballa i l'actuació que comporta pot repercutir favorablement en el pacient, ja que el tractament anticoagulant té un risc evident i s'ha de valorar el risc-benefici d'un possible sobretractament, ja que aquest no es innocu.

En un estudi es va comparar el risc de recurrència i mortalitat en pacients simptomàtics i asimptomàtics diagnosticats de TEP sense mostrar diferències significatives entre els grups (12). Per aquest motiu, les guies de pràctica clínica de la *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) aconsellen el tractament de la TV o TEP incidental de la mateixa manera que si fos simptomàtic.

Profilaxis

Per tal d'analitzar la utilitat de la profilaxis primària en pacient ambulatoris amb càncer, es van dissenyar dos estudis, el PROTECHT i el SAVE-ONCO. En ambdós estudis es comparava l'eficàcia d'una heparina de baix pes molecular (nadroparina en el primer i semuloparina en el segon) amb placebo en pacients amb diferents tipus de càncer; en el primer, en pacients amb neoplàsies de pulmó, gastrointestinal, mama, ovari o cap i coll, i en el segon en pacients amb càncer metastàtic o localment avançat. Els resultats van demostrar una disminució de la incidència d'esdeveniments tromboembòlics en ambdós casos (2% nadroparina vs. 3.9% placebo en el primer cas; 1.2% semuloparina vs. 3.4% placebo en el segon) sense augmentar el risc de sagnat major però, sense un impacte en la supervivència global. Degut a que la incidència de TV era baixa en general, implicava un elevat NNT (77 en el cas de l'estudi PROTECHT i 333 en el cas del SAVE-ONCO) pel que la *Food and Drug Administration* (FDA) no en va aprovar el seu ús com a tractament profilàctic (13)(14).

Aleshores, es van analitzar subgrups d'ambdós estudis que tenien un elevat risc de desenvolupar una TV i d'aquesta manera, es va aconseguir reduir el NNT a 15 i 25 respectivament (15)(16).

Recentment, es van presentar els resultats d'un estudi que valorava l'ús de dalteparina versus no anticoagulació en 117 pacients d'alt risc. Es va veure una disminució de la incidència de TV, sent del 12% en els pacients amb dalteparina versus el 21% en els

pacients sense anticoagulació (HR: 0.69 95% IC: 0.23-1.89). Tot i no ser significatiu, els autors de l'estudi plantegen la necessitat de realitzar nous estudis per avaluar la necessitat de realitzar profilaxis (11).

Amb totes les dades actuals, els comitès són favorables a realitzar profilaxis primària en aquells pacients considerats d'alt risc; però està en contra de realitzar-la en pacients de baix risc. La dificultat recau doncs, en la identificació dels pacients d'alt risc que serien tributaris de fer tractament profilàctic amb una relació benefici-risc favorable. D'aquesta manera s'aconseguiria prevenir episodis en malalts d'alt risc sense exposar a aquells malalts amb un baix risc a un tractament innecessari.

Tipus de pacients oncològics

Per poder identificar a aquells pacients que serien tributaris de rebre profilaxis per a la MTEV, cal definir els diferents tipus de pacients oncològics. Primerament, cal diferenciar entre pacients ingressats (*inpatients*) i els pacients ambulatoris (*outpatients*). Dins els *inpatients* trobem dos grups diferents: aquells hospitalitzats per causa mèdica i els hospitalitzats per causa quirúrgica. Dins els *outpatients*, trobem els pacients ambulatoris que reben quimioteràpia, els pacients ambulatoris portadors d'un catèter venós central (CVC) i els pacients ambulatoris que reben tractament anticoagulant per malaltia crònica.

Pacients amb càncer hospitalitzats per causa mèdica.

Les guies internacionals recomanen mesures preventives per a tots els pacients hospitalitzats que tinguin un risc moderat-alt de desenvolupar una TV. Per tant, tot i que no hi ha estudis realitzats en població oncològica però considerant que aquests pacients tenen factors de risc afegits, està indicat realitzar tromboprofilaxis primària en pacients hospitalitzats sempre que no hi hagi contraindicacions per a rebre el tractament. El

fàrmac indicat per a la profilaxi és l'heparina de baix pes molecular (HBPM), heparina no fraccionada (UFH) o Fondaparinux (7)(17).

Existeixen dues escales (*Padua Prediction Score* i l'escala IMPROVE) que prediuen el risc trombòtic i hemorràgic que tenen els pacients hospitalitzats, però no han estat específicament validades en pacients amb càncer (18).

En un estudi recent s'ha estudiat l'ús de l'escala Khorana (fins al moment validada per a la determinació del risc de MTEV en pacients ambulatoris amb càncer) per a predir el risc de TV en pacients hospitalitzats. Utilitzant el mateix punt de tall que en els pacients ambulatoris (puntuació ≥ 3); la incidència de TV en pacients d'alt risc és del 5.5% vs. el 2.5% en pacients de baix risc, suggerint un risc més elevat en aquells amb puntuacions elevades a l'escala Khorana. En el mateix estudi, es va valorar la possibilitat de disminuir el punt de tall i establir que els pacients amb un risc elevat fossin aquells amb una puntuació ≥ 2 , de manera que la incidència va ser del 5.1% (Khorana ≥ 2) vs. 3.0% (Khorana 0-1); caldria realitzar més estudis per a validar-ne l'ús i, seria útil comparar l'escala Khorana amb les ja existents, Padua i IMPROVE (19).

Un cop a l'alta, cal valorar i individualitzar en cada situació, valorant la relació risc-benefici; de manera que a vegades pot ser necessari seguir amb el tractament, aspecte que serà tractat més endavant.

Pacients amb càncer hospitalitzats per causa quirúrgica.

Els pacients amb càncer que s'han de sotmetre a una cirurgia tenen un risc molt més elevat de desenvolupar una TV que aquells que no tenen càncer. (20)(21) Això es deu a l'estat d'hipercoagulabilitat propi del càncer, la major agressivitat de les cirurgies oncològiques i altres factors associats. Les recomanacions de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) indiquen l'ús de HBPM o UFH en absència de

contraindicacions per a tots aquells pacient oncològics que s'hagin de sotmetre a una cirurgia ja que redueix de manera significativa la incidència de TV sense augmentar la incidència de complicacions hemorràgiques.

La profilaxis cal iniciar-la prèviament a la cirurgia i continuar-la com a mínim durant 7-10 dies prolongant-la fins a 4 setmanes en aquells pacients que se sotmeten a una cirurgia abdominal major o a una cirurgia pèlvica (22).

Pacients ambulatoris portadors d'un catèter venós central (CVC).

Degut a que la taxa de complicacions trombòtiques en pacients portadors de CVC que no reben profilaxis és baixa (aproximadament un 3-4%) i no estadísticament significativa, les guies internacionals no recomanen la tromboprofilaxis sistemàtica en aquest tipus de pacients (23).

Tot i això, cal identificar els factors de risc (Taula 1) que s'associen a un major risc de TV en aquells pacients portadors de CVC i individualitzar cada cas establint el balanç risc-benefici de l'ús de tromboprofilaxis. (24) En cas de ser necessària, es pot realitzar tant amb HBPM o warfarina (25).

Taula 1 Factors de risc associats al desenvolupament de TV en pacients portadors de CVC (17)

<u>Factors i risc</u>
Material utilitzat: major incidència amb polivinil i polietilè menor incidència amb silicona i poliuretà de 2 ^a o 3 ^a generació
Tècnica de col·locació dany del teixit durant la col·locació del catèter oclusió vascular per la mida del catèter i els vasos localització dreta del catèter (la localització òptima és al punt d'unió entre vena cava i l'aurícula dreta) més d'un intent de venopunció
Localització major incidència a la banda esquerra i a la meitat superior de la vena cava superior
Tipus de catèter major incidència en catèters de tres vies
Història prèvia de CVC
Infecció del catèter

<u>Neoplàsia</u> Major incidència en tumors toràcics o mediastínic
<u>Tractament rebut</u> Radioteràpia Nutrició parenteral
<u>Altres factors de risc no relacionats amb el tipus de catèter</u> Tipus de càncer Tipus de quimioteràpia Teràpia angiogènica Teràpia hormonal

Pacients ambulatoris que reben tractament anticoagulant per malaltia crònica.

En pacients oncològics amb malalties cròniques que requereixen anticoagulació oral (per exemple amb warfarina) pot ser més difícil arribar a un rang òptim de INR degut a interaccions amb el tractament quimioteràpic, vòmits, disfunció hepàtica i altres factors que poden influir en el metabolisme de la warfarina. És per això que en aquest tipus de pacients es recomana el canvi a HBPM ja que l'efecte anticoagulant és més previsible (26).

Un estudi recent, valora la utilitat dels nous anticoagulants per a prevenir episodis de TV i complicacions derivades de malalties cròniques com la fibril·lació auricular enlloc de la warfarina. Els resultats suggereixen que amb els NACOs s'obté el mateix benefici pel que fa a prevenció de l'ictus que amb warfarina, però disminueix la probabilitat de patir un esdeveniment hemorràgic i una TV. En els estudis pivotats dels diferents NACOs, els pacients amb càncer presenten resultats comparables als pacients sense càncer, és a dir caldria plantejar-se l'ús dels NACOs en pacients amb càncer que requereixin anticoagulació crònica (27).

B. PACIENTS AMBULATORIS QUE REBEN QUIMIOTERÀPIA

Per tal d'estudiar la necessitat de realitzar profilaxis en aquells pacients amb càncer que reben quimioteràpia, s'han de valorar diferents aspectes que poden influir en la probabilitat de desenvolupar una TV, com poden ser certs tipus de neoplàsies o d'agents quimioteràpics utilitzats que podrien comportar un risc més elevat.

Pacients amb neoplàsies d'alt risc

S'han realitzat diferents estudis per valorar la necessitat de tromboprofilaxis en pacients amb neoplàsies d'alt risc.

- I. Càncer de Mama. Un dels primers estudis realitzats en aquest àmbit, va demostrar una reducció relativa del 85% en la incidència de TV sense augmentar el risc de sagnat en aquelles pacients que rebien profilaxis amb warfarina durant 6 setmanes; però sense cap efecte en la supervivència (28). Un estudi més recent (TOPIC-1) va valorar l'ús de HBPM (certoparina) en pacients amb càncer de mama metastàsic però, per falta d'eficàcia es va aturar (25).
- II. Càncer de pulmó. L'estudi TOPIC-2 va demostrar una reducció significativa de la incidència de TV en pacients amb càncer de pulmó en estadi IV (3.5% en pacients amb certoparina i 10.2% en pacients amb placebo) (29). Un metaanàlisi recent realitzat sobre pacients amb càncer de pulmó, va evidenciar una reducció de la incidència de TV en aquells pacients que rebien HBPM sense augmentar el risc de sagnat i una disminució de la mortalitat en tots aquells pacients sobre els que es realitzava una estratègia preventiva, ja fos amb HBPM, UFH o warfarina (30).
- III. Càncer de pàncrees. Dos estudis dirigits a l'estudi de la tromboprofilaxis primària en pacients amb càncer de pàncrees en estadis avançats van

demostrar una reducció de la incidència de TV en aquests pacients. En l'estudi FRAGEM es va veure una incidència del 28% en el grup control i una incidència del 12% en aquells pacients que rebien dalteparina. A l'estudi PROSPECT-CONKO 004, la incidència als 3 mesos va ser del 9.87% en el grup control i de l'1.25% en el grup tractat amb heparina (29). Un metaanàlisi realitzat sobre aquest tema, va demostrar una reducció relativa del risc del 82% sense augmentar la taxa de sagnats majors però, sense cap benefici sobre la supervivència global d'aquests pacients (31). En un metaanàlisi recent, es va observar que la disminució de la incidència de TV era més evident en pacients amb neoplàsies pulmonars i pancreàtiques (29).

- IV. Càncer cerebral (glioma). L'estudi PRODIGE va analitzar l'ús de dalteparina en pacients amb un glioma maligne durant dotze mesos i, tot i que es va veure una reducció de la incidència de TV en el grup tractat, també hi va haver un augment de la incidència de sagnat intracranial fent que les taxes de mortalitat fossin més elevades en el grup tractat amb dalteparina (47.8%) que en el grup control (45.4%) (32).

Profilaxis segons el tipus de quimioteràpia

S'ha contemplat l'ús de certs agents quimioteràpics com a un factor de risc addicional per a desenvolupar una TV, així com el temps des de l'inici de la quimioteràpia. En un estudi, el 18.1% dels pacients que van desenvolupar una TV, ho varen fer el primer mes; el 47% els tres primers mesos i el 72.5% els sis primers (Figura 3) (8).

Ús de les escales d'estratificació del risc per la prevenció de la trombosi venosa en pacients ambulatoris amb càncer que reben quimioteràpia

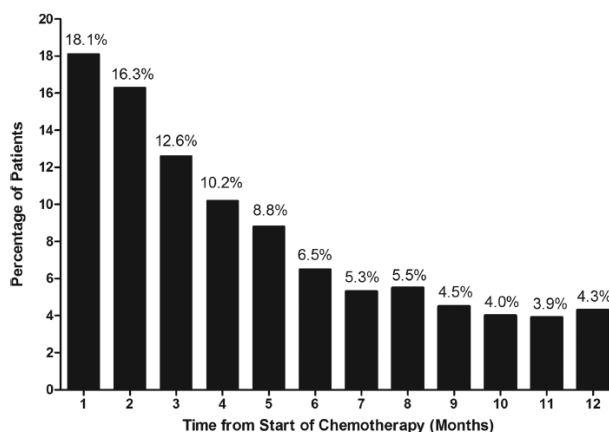


Figura 2 Distribució dels esdeveniments tromboembòlics en funció del temps des de l'inici de QT. Extreta de: Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648–55.

Diferents assajos clínics, demostren un augment de la incidència d'esdeveniments trombòtics en pacients amb mieloma múltiple que reben tractament immunomodulador (talidomida o lenalidomida) associat a quimioteràpia i/o dexametasona; pel que en aquests pacients la *International Myeloma Working Group* (IMWG) recomana l'ús de tromboprotectants amb HBPM (40 mg d'enoxaparina diaris) o warfarina (aconseguir un INR 2-3) si hi ha dos o més factors de risc (Taula 2); o aspirina (dosis entre 81-325 mg diaris) en cas d'haver-n'hi només un (12) (29).

Taula 2 Factors de risc en el mieloma múltiple

Factors de risc individuals	Obesitat (IMC \geq 30 Kg/m ²) Tromboembolisme venós previ Catèter venós central o marcapassos Malaltia associada: cardíaca, insuficiència renal, diabetis, infecció aguda, immobilització Cirurgia: cirurgia general, anestèsia, traumatismes Medicació: eritropoetina Malalties trombofíliques
Factors de risc relacionats amb el MM	Diagnòstic <i>per se</i> Hiperviscositat
Teràpia pel MM	Dosis elevades de dexametasona Doxorubicina Poli quimioteràpia

En un estudi retrospectiu que incloïa 206 pacients, es va veure una incidència de TV del 7.3% durant els tres primers mesos posteriors a l'inici de la quimioteràpia i, que la incidència era especialment alta en un grup de pacients amb càncer còlon tractats amb

fluorouracil i leucovorina (un 15% de tots els pacients amb TV) (33).

En diferents estudis, s'ha demostrat l'existència d'una relació entre la incidència de TV i seguir un tractament de quimioteràpia amb cisplatí. En un estudi amb 400 pacients (200 tractats amb cisplatí i 200 amb un tractament diferent), la incidència d'esdeveniments tromboembòlics va ser del 15.5% en el grup amb cisplatí (31/200) i del 5.5% en el grup control (11/200), cosa que representa un risc relatiu del 2.8 (IC 95%: 1.4-4.22). En el mateix estudi, es va observar que aquells pacients que desenvolupaven un esdeveniment tromboembòlic rebien dosis de cisplatí més altes; pel que s'estableix que la TV és un efecte dosi-dependent, més freqüent a dosis acumulades >450 mg (34).

Altres agents quimioteràpics que s'han relacionat amb un augment de la incidència de TV són els agents antioangiogènics (p.e. bevacizumab) amb un risc relatiu de 1.33 [IC 95% 1.13-1.56; $p < 0.001$]. Tot i això l'associació no queda del tot clara ja que en un estudi recent la incidència de TV en un grup en tractament amb bevacizumab és del 10.9% i en el grup control de 9.8%. [OR: 1.14; IC 95% 0.96-1.35; $p = 0.13$] (35). Per tant, no es recomana l'ús de HBPM com a profilaxis de TV (17).

Escales d'estimació del risc

Per tal de poder identificar aquells pacients ambulatoris que reben quimioteràpia que tenen un risc elevat de desenvolupar una TV, s'han establert diferents models d'estratificació del risc per a poder determinar aquells que es beneficiarien de rebre trombopofilaxis primària.

Khorana Score

Es tracta d'un model senzill que inclou cinc variables simples i fàcils d'obtenir: localització del càncer, recompte de plaquetes, nivells d'hemoglobina, (o l'ús d'agents estimuladors de l'eritropoesi), recompte de leucòcits i l'índex de massa corporal (Taula

3). En funció de la puntuació obtinguda, classifiquem als pacients en un risc alt (≥ 3), un risc intermedi (1-2) o un risc baix (0) (36).

Taula 3 Escala Khorana

Característiques del pacient	Puntuació
Localització del càncer	
Risc molt elevat (estómac, pàncrees, cerebral primari)	2
Risc elevat (pulmó, limfoma, ginecològic, bufeta, testicular, renal)	1
Factors hematològics	
Plaquetes pre-quimioteràpia $> 350.000/\mu\text{L}$	1
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ o ús d'agents estimuladors d'eritropoesi	1
Leucòcits pre-quimioteràpia $< 11.000/\mu\text{L}$	1
Factors relacionats amb el pacient	
Índex de massa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$	1

Vienna Cancer and Thrombosis Study

L'escala Vienna inclou els mateixos elements de l'escala Khorana però s'afegeixen dos nous paràmetres: la P-selectina i el D-Dímer, biomarcadors amb un elevat potencial tromboembòlic.

Tot i que s'ha demostrat que l'escala Vienna té una fiabilitat més elevada que l'escala Khorana (29), encara no s'ha validat perquè aquests biomarcadors no es determinen de manera rutinària i a vegades no és possible realitzar-ne les determinacions (17).

Escala PROTECHT

L'escala PROTECHT està basada en l'escala Khorana però enlloc de fer servir l'índex de massa corporal, el substitueix per diferents variables: 1 punt si la quimioteràpia està basada en platí, 1 punts si està basada en gemcitabina i 2 punts si es combinen ambdós agents. (12).

COMPASS-CAT

És l'escala més recent que està pendent de validar externament. Inclou les següents variables: teràpia hormonal o quimioteràpia amb antraciclins, temps des del diagnòstic, pacient portador de CV, estadi del càncer, factors de risc cardiovascular, hospitalització

recent per malaltia aguda, història personal de TV i el recompte de plaquetes (Taula 4). Igual que en l'escala Khorana, en funció de la puntuació obtinguda, classifiquem al pacient en un risc baix-intermedi (0-6) o elevat (≥ 7) (29).

Taula 4 Escala COMPASS-CAT simplificada

Predictors de TV	Puntuació
Factors relacionats amb el càncer	
Teràpia hormonal en càncer de mama o quimioteràpia amb antraciclins	6
Temps des del diagnòstic ≤ 6 mesos	4
CVC	3
Estadi avançat del càncer	2
Factors de risc predisposants	
Factors de risc cardiovasculars (història de malaltia arterial perifèrica, ictus isquèmic, malaltia arterial coronària, hipertensió, hiperlipidèmia., diabetis, obesitat)	5
Hospitalització recent per malaltia aguda	5
Història personal de trombosi venosa	1
Biomarcadors	
Plaquetes $\geq 350.000/\mu\text{L}$	2

Escala ONKOTEV

Aquesta escala es fonamenta en un estudi que pretén establir quines són les variables que, de manera independent, mostren una associació més significativa amb la probabilitat de desenvolupar una TV. A partir d'aquestes variables (Taula 5), es crea una nova escala on es pot arribar a sumar un total de 4 punts. En aquest cas, dividim els pacients en funció de si obtenen 1 punt (probabilitat als 12 mesos del 9.7%); 2 punts (probabilitat als 12 mesos del 19.4%) o >2 punts (probabilitat als 12 mesos del 33.9%); i s'estableix la puntuació 0 com a referència (37).

Taula 5 Escala ONKOTEV

Factors de risc	Puntuació
Puntuació a l'escala Khorana > 2	1
Tromboembolisme venós previ	1
Malaltia metastàsica	1
Compressió macroscòpica vascular o limfàtica	1

Escales genètiques: ThromboinCode (TiC)

S'ha demostrat que hi ha variables genètiques que predisposen a certs individus a patir TV, principalment alteracions ens les vies de coagulació. Les dues mutacions més conegudes i que si que es tenien en compte són la mutació del factor V de Leiden i la mutació del factor II (protrombina), però s'ha vist que afegint diferents polimorfismes de nucleòtids simples (SNPs) relacionats amb la TV, podem augmentar la precisió de predicció d'un esdeveniment trombòtic (38).

Es van realitzar dos estudis (SANTPAU i MARTHA) per valorar diferents escales genètiques i l'escala TiC, que resulta ser la que més variants genètiques té en compte, és la que més millora la capacitat predictiva de la història familiar (39).

Aplicació clínica de les escales d'estimació del risc

Actualment, l'únic model validat externament per a valorar el risc dels pacient ambulatoris amb quimioteràpia, és l'escala Khorana; pendents de validació, trobem l'escala PROTECHT, COMPASS-CAT i ONKOTEV.

Tot i això, ens trobem que l'escala Khorana té certes limitacions: està dissenyada per aplicar-se en aquells pacients que estan rebent tractament amb quimioteràpia o que l'iniciaran en un futur immediat, de manera que ens trobem que no tenim cap eina per aplicar en els pacients que no reben quimioteràpia; un dels altres factors que no té en compte l'escala Khorana és l'estadi del càncer, factor important ja que en alguns casos condiciona la necessitat o no de quimioteràpia; per últim, un dels altres aspectes dèbils és que no es van incloure suficients pacients amb càncer cerebral, renal o mieloma múltiple, neoplàsies que condicionen un elevat risc de trombosi.

Aquests aspectes, es van tenir en compte a l'hora de dissenyar l'escala Vienna que, tot i millorar la precisió, té la limitació que els valors que afegeix no es determinen de

manera rutinària, pel que seria difícil de generalitzar a la pràctica clínica. L'estadi de la neoplàsia si que s'inclou en les escales COMPASS-CAT i ONKOTEV; en la primera s'ha vist que augmenta la sensibilitat i el valor predictiu negatiu (aquesta escala però tal i com hem mencionat, està pendent de validació externa) i amb la segona, aconseguim discriminar millor els pacients que tenen un risc intermedi dels que tenen un risc elevat (sent les probabilitats de TV en pacients de risc intermedi del 8.8% i de risc elevat del 9.2% en l'escala Khorana; i del 19.4% i 33.9% respectivament amb l'escala ONKOTEV. Es per aquest motiu, que actualment s'està realitzant l'estudi ONKOTEV-2 per a validar aquesta escala.

Pel que fa a l'escala PROTECHT, cal tenir en compte que l'ús dels agents quimioteràpics que valora són d'elecció en neoplàsies d'alt risc, de manera que es necessita realitzar un estudi més exhaustiu per valorar si aquest factor, influeix o no en els resultats finals; per tant, aquesta escala està encara pendent de validació i no se'n recomana el seu ús.

En clau de futur tenim les escales genètiques, que poden ajudar de manera substancial a millorar els algoritmes a seguir per a la profilaxis ja que augmentaran la precisió d'estimació del risc.

Guies internacionals

Segons les guies internacionals, no es recomana de manera sistemàtica la profilaxis en pacients ambulatoris amb càncer, ja que el risc de sagnat és elevat (sobretot en aquells pacients amb trombocitopènia); però caldria considerar-ne el seu possible ús en aquells amb un elevat risc de desenvolupar una TV (pacients amb càncer de pàncrees a estadis avançats, una puntuació a l'escala Khorana ≥ 3 i amb un baix risc de sagnat) (22). *Veure annex.*

C. PROFILAXIS MECÀNICA I FARMACOLÒGICA DE LA MTEV

Hi ha dues maneres de fer profilaxis per a la MTEV.

Profilaxis mecànica

Els mètodes mecànics són: dispositius d'estimulació elèctrica dels bessons, compressió pneumàtica intermitent, mitges de compressió i bombes venoses. Hi ha poca evidència que els mètodes mecànics siguin eficaços en absència de farmacoteràpia, però l'avantatge és que es poden utilitzar en qualsevol tipus de pacient ja que no impliquen un augment del risc de sagnat. Per tant, aquests mètodes es poden utilitzar en pacients amb elevat risc de complicacions hemorràgiques sense l'ús de mètodes farmacològics; o bé, de manera coadjuvant (17).

Profilaxis farmacològica

Pel que s'ha comentat respecte a l'efecte trombòtic del càncer, la profilaxis farmacològica es considera en general una eina important per a reduir la mortalitat de la MTEV, però com s'ha vist, la relació benefici-risc no és favorable en tots els pacients.

En línies generals, la profilaxis es pot realitzar amb HBPM, UFH, fondaparinux o anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K (AVK) com la warfarina (25). El tractament més utilitzat és l'HBPM i el Fondaparinux, mentre que la UFH es reserva per pacients inestables amb un elevat risc hemorràgic que precisin d'un control molt estable de l'anticoagulació i que aquesta sigui reversible de forma ràpida.

Cal tenir en compte però que pel que fa al tractament amb warfarina, pot ser difícil arribar a uns nivells d'INR correctes per dificultats en l'absorció (p.e. vòmits) o per interaccions amb els fàrmacs administrats i per aquest motiu no està indicada en malalts sotmesos a tractaments actius, reservant-se per a malalts amb control de la seva malaltia neoplàsica i que precisin d'un tractament a llarg termini.

Paper dels nous anticoagulants orals (NACOs)

Tot i que s'ha estudiat molt el paper dels NACOs en el tractament i prevenció de la MTEV, la fibril·lació auricular i els accidents vasculocerebrals, pocs d'aquests estudis inclouïen pacients amb càncer, de manera que no es disposa de gaire informació en el tractament en aquests pacients. Per aquest motiu, ja s'han completat i iniciat múltiples estudis.

En un estudi amb 125 pacients que rebien quimioteràpia es van randomitzar a tractament amb apixaban (tres grups amb tres dosis diferents, 5-10-20 mg) o placebo durant 12 setmanes. Cap dels pacients tractat amb apixaban, va desenvolupar cap TV respecte 3 dels 30 pacients que rebien placebo (10%) i no hi va haver un augment marcat de la incidència de sagnat (un 2.2% en els pacients que rebien apixaban a qualsevol dosi), sense cap sagnat fatal (40).

Un metaanàlisi recent, compara l'ús dels nous anticoagulants orals (NACOs) respecte l'ús de HBPM o AVK. Pel que fa a l'eficàcia, es similar en els tres grups de pacients i, on trobem la diferència és en la seguretat. En canvi, pel que fa a la seguretat la incidència de sagnat més alta es veia en els pacients en tractament amb AVK, seguits dels tractats amb NACOs i per últim, aquells pacients tractats amb HBPM. És per això que se segueix recomanant com a primera opció l'ús d'HBPM per a la profilaxis primària (41).

Actualment, s'han iniciat dos estudis per avaluar el rol de la trombopprofilaxis primària amb NACOs en pacients amb un risc intermedi de desenvolupar una TV. En un cas, la trombopprofilaxis es realitza amb apixaban [*“Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients”* (AVERT)] i en l'altre amb rivaroxaban [*“A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban VTE Prophylaxis in Ambulatory Cancer Patients”* (CASSINI)] (12).

6. CONCLUSIONS

- Existeixen diferents escales que permeten estratificar el risc dels pacients oncològics de desenvolupar una TV però no totes són aplicables en la pràctica clínica. Actualment, la única escala validada és l'escala Khorana; pendent de validació trobem les escales PROTECHT, COMPASS-CAT i ONKOTEV. Les escales genètiques poden ser una peça clau de cara al futur.
- Podem dividir els pacients oncològics en dos grans grups: els *inpatients* (pacients hospitalitzats per causa mèdica o quirúrgica) i els *outpatients* (pacients ambulatoris que reben tractament amb quimioteràpia, portadors de CVC o aquells que reben tractament anticoagulant per malaltia crònica).
- La profilaxis primària està clarament indicada en els *inpatients*, ja sigui amb HBPM o Fondaparinux.
- En pacients ambulatoris no es recomana de manera sistemàtica la profilaxis primària però caldria considerar-la en pacients amb una puntuació a l'escala Khorana ≥ 3 , amb càncer de pàncrees en estadis avançats o amb càncer de pulmó i en aquells pacients que reben tractament amb certs agents quimioteràpics (cisplatí, agents antiangiogènics i fluorouracil-leucovorina).
- En pacients amb mieloma múltiple que reben tractament amb talidomida o lenalidomida associat a quimioteràpia i/o dexametasona s'ha de realitzar profilaxis primària amb HBPM, VKI o AAS segons el risc del pacient.
- La profilaxis mecànica es pot utilitzar com a mètodes complementaris a la profilaxis farmacològica o en monoteràpia en aquells pacients que tinguin un elevat risc de sagnat. L'ús dels NACOs en profilaxis primària està en estudi, però els estudis realitzats fins el moment són tant eficaços com l'HBPM, tot i que menys segurs.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340–7.**
- 2. Black SA, Cohen AT. Anticoagulation strategies for venous Thromboembolism: Moving towards a Personalised approach. Thromb Haemost. 2015;114(4):660–9.**
- 3. Day WT. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. Thromb Haemost. 2014;112(5):843–52.**
- 4. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism : Burden , mechanisms , and management. 2017;(11):219–30.**
- 5. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. Hematology. 2016;2016(1):196–205.**
- 6. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, Yannicelli D, Fortier J, Nelson WW, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Am J Hematol. 2018 Feb 23;**
- 7. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kibdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: An underestimated major health problem. World J Surg Oncol. 2015;13(1):1–17.**
- 8. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer. 2013;119(3):648–55.**

9. **Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol. 2012;30(31):3870–5.**
10. **Khorana AA, Rubens D, Francis CW. Screening high-risk cancer patients for VTE: A prospective observational study. Thromb Res. 2014 Dec;134(6):1205–7.**
11. **Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. Thromb Res. 2017;151:89–95.**
12. **Angelini D, Khorana A. Risk Assessment Scores for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Semin Thromb Hemost. 2017 Jul 6;43(5):469–78.**
13. **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 randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):943–9.**
14. **Fisher, W; Lassen M. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med. 2012;366:601–9.**
15. **Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med. 2012 Jun 1;7(3):291–2.**

16. **George D, Agnelli G, Fisher W, Kakkar A, Lassen MR, Mismetti P, et al. Venous Thromboembolism (VTE) Prevention with Semuloparin in Cancer Patients Initiating Chemotherapy: Benefit-Risk Assessment by VTE Risk in SAVE-ONCO. Blood. 2011;118(21).**
17. **García Escobar I, Antonio Rebollo M, García Adrián S, Rodríguez-Garzotto A, Muñoz Martín A, Cancer&Thrombosis Working Group of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Safety and efficacy of primary thromboprophylaxis in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2017;19(1).**
18. **Farge D, Deboureau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11(1):56–70.**
19. **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 Jun;92(6):501–7.**
20. **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000 Mar 27;160(6):809–15.**
21. **Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost. 2002 Apr;87(4):575–9.**
22. **Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with**

- cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654–6.
23. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(SUPPL. 6):85–92.
 24. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(February):v152–68.
 25. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, et al. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3(July):1–11.
 26. Zacharski LR, Prandoni P, Monreal M. Warfarin Versus Low-Molecular-Weight Heparin Therapy in Cancer Patients. *Oncologist.* 2005 Jan 1;10(1):72–9.
 27. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv.* 2018;2(3):200–9.
 28. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet (London, England).* 1994 Apr 9;343(8902):886–9.
 29. Abdel-Razeq H, Mansour A. Venous thromboembolism prophylaxis for ambulatory cancer patients, can we do better? *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(3):399–405.

30. **Fuentes HE, Oramas DM, Paz LH, Casanegra AI, Mansfield AS, Tafur AJ. Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer. Thromb Res. 2017 Jun;154:28–34.**
31. **Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(3):270–4.**
32. **Imberti D, Benedetti R. Primary prophylaxis of VTE in cancer outpatients. Thromb Res. 2016;140:S103–8.**
33. **Otten H-MMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic Venous Thromboembolism in Cancer Patients Treated With Chemotherapy. Arch Intern Med. 2004 Jan 26;164(2):190.**
34. **Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir-Moosajee M, Jabbar AA. Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy - a cohort study. BMC Cancer. 2017;17(1):1–8.**
35. **Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous Thromboembolic Events With Chemotherapy Plus Bevacizumab: A Pooled Analysis of Patients in Randomized Phase II and III Studies. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1757–64.**
36. **Abdel-Razeq H, Mansour A, Saadeh SS, Abu-Nasser M, Makoseh M, Salam M, et al. The Application of Current Proposed Venous Thromboembolism Risk Assessment Model for Ambulatory Patients With Cancer. Clin Appl Thromb. 2017;107602961769288.**

37. **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 May;22(5):601–8.**
38. **Martín AJM, Ziyatdinov A, Rubio VC, Olmos VP, Huerta BM, Rodríguez JC, et al. PO-04 - A new genetic risk score for predicting venous thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy. Thromb Res. 2016 Apr;140:S177–8.**
39. **Soria JM, Morange P-E, Vila J, Souto JC, Moyano M, Tregouet D-A, et al. Multilocus Genetic Risk Scores for Venous Thromboembolism Risk Assessment. J Am Heart Assoc. 2014 Oct 23;3(5):e001060–e001060.**
40. **LEVINE MN, GU C, LIEBMAN HA, ESCALANTE CP, SOLYMOSS S, DEITCHMAN D, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. J Thromb Haemost. 2012 May;10(5):807–14.**
41. **Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldarola P, Gaglione A, et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. Int J Cardiol. 2017;230:214–21.**

8. ANNEX

Taula 6. Resum de les principals guies de pràctica clínica pel que fa a la tromboprofilaxis en pacients amb càncer.

Classificació	Tipus de pacient	Profilaxis
ASCO (2015)	Hospitalitzat per causa mèdica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Es recomana la tromboprofilaxis primària en pacients amb càncer amb altres factors de risc en absència de sagnat o altres complicacions. 2. Caldria considerar la tromboprofilaxis primària en pacients amb càncer sense factors de risc en absència de sagnat o altres complicacions. 3. No es recomana en pacients ingressats per a procediments menors, infusió de quimioteràpia curta o transplantament de cèl·lules progenitores/mèdula òssia.
	Hospitalitzat per causa quirúrgica	<ol style="list-style-type: none"> 1. En qualsevol pacient amb càncer que se sotmeti a una intervenció quirúrgica major, s'hauria de considerar tromboprofilaxis amb HBPM o UFH excepte si hi ha sagnat actiu o elevat risc de sagnat. 2. La profilaxis s'hauria d'iniciar en el perioperatori. 3. La profilaxis mecànica es pot utilitzar com a complement a la farmacològica excepte en casos de sagnat actiu o elevat risc de sagnat que poden ser utilitzats en monoteràpia. 4. En pacients d'alt risc, la teràpia combinada pot augmentar-ne l'efectivitat. 5. La tromboprofilaxis s'ha de mantenir 7-10 dies després de la cirurgia i; en casos de cirurgia abdominal o pèlvica en pacients amb factors de risc addicionals, fins a 4 setmanes.
	Pacients ambulatoris	<ol style="list-style-type: none"> 1. No es recomana de manera sistemàtica la tromboprofilaxis en pacients ambulatoris. 2. Cal considerar la tromboprofilaxis amb HBPM en casos seleccionats de pacients amb tumors sòlids que reben quimioteràpia. 3. En pacients amb mieloma múltiple que reben tractament amb talidomida o lenalidomida associat a quimioteràpia i/o dexametasona s'ha d'administrar profilaxis amb HBPM/VKI (si alt risc) o AAS/HBPM (si baix risc).

Ús de les escales d'estratificació del risc per la prevenció de la trombosi venosa en pacients ambulatoris amb càncer que reben quimioteràpia

ESMO (2011)	Pacients hospitalitzats per causa mèdica	Es recomana la tromboprofilaxis amb HPM, UFH o fondaparinux en pacients enllitats.
	Pacients hospitalitzats per causa quirúrgica	<ol style="list-style-type: none"> 1. En pacients amb càncer que s'han de sotmetre a una cirurgia es recomana profilaxis amb HBPM o UFH així com mètodes mecànics complementaris. 2. En pacients amb càncer que s'han de sotmetre a cirurgia, els mètodes mecànics poden ser utilitzats en monoteràpia únicament en aquells pacients que presentin contraindicacions per al tractament farmacològic. 3. En pacients amb càncer que s'han de sotmetre a una cirurgia major abdominal o pèlvica, caldria mantenir la profilaxis durant les 4 setmanes posteriors a la cirurgia.
	Pacients ambulatoris	<ol style="list-style-type: none"> 1. No es recomana la profilaxis en pacients ambulatoris de manera sistemàtica però caldria considerar-la en casos d'alt risc. 2. En pacients amb mieloma múltiple que reben tractament amb talidomida o lenalidomida associat a quimioteràpia i/o dexametasona cal realitzar profilaxis amb HBPM, AAS o VKI.
ISTH (2014)	Pacients hospitalitzats per causa mèdica	Es recomana realitzar profilaxis amb HBPM, UFH o fondaparinux en pacients hospitalitzats amb càncer que tenen la mobilitat reduïda.
	Pacients hospitalitzats per causa quirúrgica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Es prefereix utilitzar HBPM 1 cop al dia a dosis baixes de UFH tres cops al dia en pacients amb càncer que s'hagin de sotmetre a una cirurgia. No es recomana el tractament amb fondaparinux. 2. La profilaxis s'hauria d'iniciar a les 2-12 hores preoperatòries i continuar-la durant 7-10 dies. 3. Es recomana utilitzar la màxima dosi profilàctica de HBPM per a prevenir TV. 4. En cirurgies majors abdominals per via laparotòmica es recomana allargar la profilaxis 4 setmanes si el pacient té un risc elevat de TV i un baix risc de sagnat. 5. En pacients que se sotmeten a laparoscòpia, també es recomana la profilaxis amb HBPM. 6. Els mètodes mecànics no es poden utilitzar en monoteràpia excepte en casos de contraindicacions per al tractament farmacològic.
	Pacients ambulatoris	<ol style="list-style-type: none"> 1. No es recomana la profilaxis sistemàtica en pacients ambulatoris amb baix risc de desenvolupar una TV. 2. Es recomana la profilaxis en pacients ambulatoris amb tumors sòlids (excepte cerebral) i una puntuació a l'escala Khorana ≥ 3. 3. Es recomana la profilaxis amb HBPM en pacients amb càncer de pàncrees en estadis avançats que inicien o segueixen tractament amb quimioteràpia. 4. Es recomana la profilaxis amb HBPM o AAS en pacients amb mieloma múltiple que reben tractament amb talidomida o lenalidomida associat a quimioteràpia i/o dexametasona.

ASCO = American Society of Clinical Oncology; ESMO = European Society of Medical Oncology; ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis; HBPM = heparina de baix pes molecular; UFH = heparina no fraccionada; VKI = inhibidors de la vitamina K; TV = trombosi venosa