

# 6 Capítulo

---

## Oncología

Elena Pina Pascual

### PUNTOS CLAVE

- Existe una relación bidireccional entre la coagulación y la progresión tumoral.
- El tromboembolismo venoso es la manifestación clínica más frecuente de la activación de la coagulación en los pacientes con cáncer.
- La heparina de bajo peso molecular es el fármaco de elección para el tratamiento y la profilaxis de los eventos trombóticos en el cáncer.

### INTRODUCCIÓN

En el cáncer existe una relación bidireccional entre la progresión tumoral, la activación de la coagulación y la inflamación. La activación de la coagulación puede influir directamente en las propiedades celulares relevantes para la progresión del cáncer; incluyendo la adhesión, migración e invasión de células tumorales. Mientras que solo en un subgrupo de pacientes esta activación de la coagulación tendrá consecuencias clínicas, la mayoría de pacientes con tumores avanzados muestran algún grado de activación de la coagulación en el estudio de laboratorio. Se define el síndrome

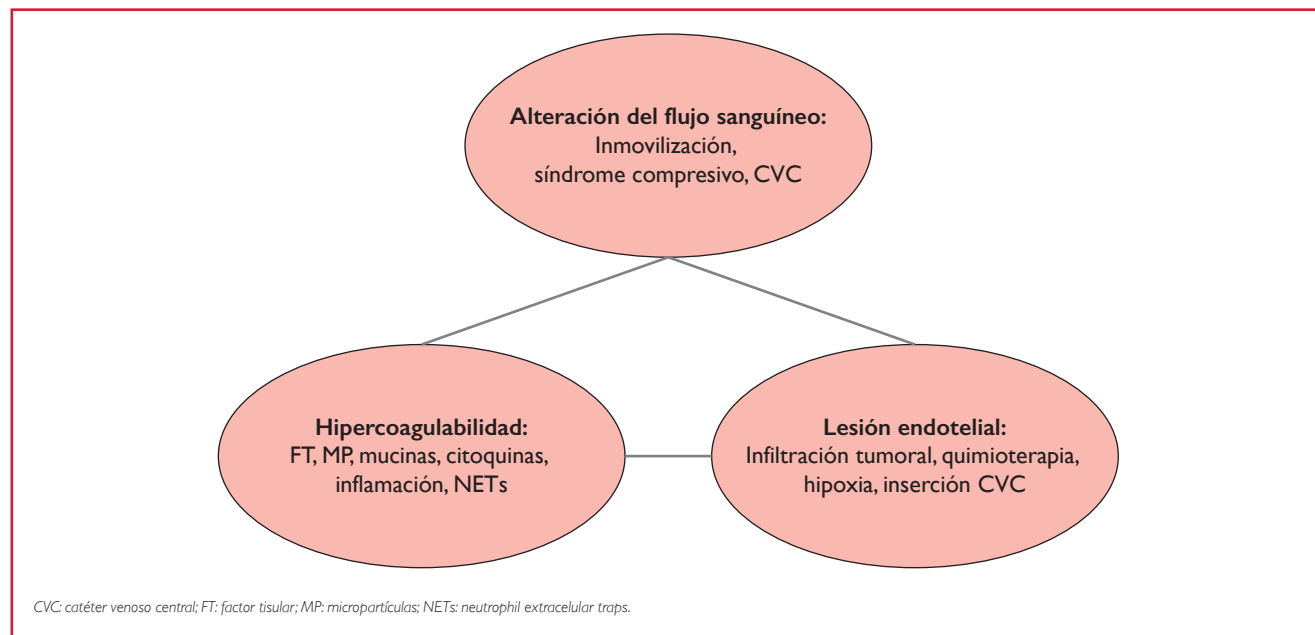
de Trousseau como un complejo síndrome paraneoplásico que consiste en la activación sistémica de la coagulación. La manifestación clínica más común es el tromboembolismo venoso (TEV) que incluye la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP). Aunque menos frecuentemente, también puede presentarse en forma de trombosis arterial en ausencia de factores de riesgo cardiovasculares o como coagulopatías sistémicas: coagulación intravascular diseminada (CID), hiperfibrinólisis y púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (1).

### FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del síndrome de Trousseau es compleja, en la mayoría de casos comprende todos los componentes de la tríada de Virchow (Figura 1):

- 1) Estasis del flujo sanguíneo.
- 2) Alteraciones de la pared endotelial.
- 3) Hipercoagulabilidad.

La activación de la coagulación no solo influye en la progresión tumoral, sino que también promueve la inflamación a diferentes niveles. El factor VIIa, el factor Xa y la trombina modulan



**Figura 1.** Tríada de Virchow en el cáncer.

la expresión celular génica a través de la señalización de la vía de las PAR (*protease-activated receptors*), que produce la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6), IL-8 e IL-10. De manera inversa, la inflamación estimula la activación de la coagulación al inducir moléculas de adhesión y procoagulantes en el endotelio celular y en los monocitos. El factor tisular (FT), aislado o formando el complejo FT-FVIIa, disminuye la expresión de trombospondina e induce el factor de crecimiento vascular (VEGF) y a la vez más FT. Todo esto estimula la angiogénesis, la adhesión y la migración celular; además de inducir la supervivencia de células tumorales que iban dirigidas directamente a la apoptosis.

El procoagulante del cáncer (PC) es una cisteína proteasa que se expresa en la superficie de las células cancerígenas, puede inducir directamente la activación del FX independientemente del FVIIa, promoviendo de esta manera la proliferación vascular. La trombina promueve la expresión de FT y de factores de crecimiento como el VEGF y el factor de crecimiento plaquetar; a través de la señalización de la vía de las PAR en la superficie de las células cancerígenas y/o endoteliales y de la activación plaquetar.

Parece que la activación de la coagulación facilita el crecimiento y la progresión del cáncer. Por otro lado, la fibrina es una excelente matriz para la angiogénesis, a la vez que protege de la proteólisis. Las células cancerígenas pueden expresar diferentes proteínas que intervienen tanto en la inhibición como en la activación del sistema fibrinolítico (uPA, tPA, PAI-1, PAI-2) que resulta en la conservación de la malla de fibrina, la invasión tumoral, la proliferación celular y la metástasis (2).

## CÁNCER Y RIESGO TROMBÓTICO

### Riesgo trombótico

El TEV es una complicación frecuente de los pacientes con cáncer. Un 20 % de todos los casos de TEV ocurren en pacientes con cáncer. La incidencia absoluta varía dependiendo del tipo de tumor; del estadio y del tratamiento oncológico. El riesgo de recurrencia de TEV, a pesar del tratamiento, es el triple que en los pacientes sin cáncer. Además, el riesgo de sangrado relacionado con el tratamiento es entre 2-6 veces superior al de la población general. El momento de más riesgo de TEV es durante los 3 primeros meses desde el diagnóstico del cáncer (*odds ratio* [OR] 54) y el factor que más se relaciona es la presencia de metástasis (OR 20). Aunque existen discordancias sobre el riesgo relativo en relación con la localización y la histología del tumor, parece claro que el riesgo de TEV no es el mismo para todos los tumores. Algunos estudios poblacionales han situado a los tumores hematológicos, pulmón, gastrointestinales, páncreas y sistema nervioso central (SNC) como los más trombogénicos, con una OR > 20 en todos ellos (3). En cuanto al riesgo relacionado con el tratamiento oncológico, se ha descrito la quimioterapia como un factor de riesgo independiente de TEV. Además de la quimioterapia, otros tratamientos como los tratamientos hormonales, antiangiogénicos y tratamientos de soporte como los corticoides, la eritropoyetina (EPO) o los factores de crecimiento también han demostrado aumentar el riesgo de TEV (Tabla I).

**Tabla I**  
**Factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer**

Dependientes del paciente	Dependientes del tumor	Dependientes del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Raza</li> <li>• Obesidad (&gt; 35 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Sexo</li> <li>• Comorbilidades (infección activa, EPOC, IRC, ICC)</li> <li>• Antecedentes de ETEV</li> <li>• Trombofilia hereditaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localización primaria del tumor: páncreas, SNC, riñón, ovario, estómago, pulmón y tumores hematológicos</li> <li>• Estadío tumoral</li> <li>• Metástasis</li> <li>• Histología (más frecuente en adenocarcinomas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Catéter venoso central</li> <li>• Quimioterapia</li> <li>• Terapia hormonal</li> <li>• Agentes eritropoyéticos</li> <li>• Transfusiones</li> <li>• Hospitalización</li> <li>• Agentes antiangiogénicos</li> <li>• Cirugía</li> </ul>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; SNC: sistema nervioso central.

## Tratamiento del TEV en el cáncer

El objetivo del tratamiento anticoagulante en el cáncer es prevenir la recurrencia del TEV con el menor riesgo hemorrágico. El balance riesgo-beneficio del tratamiento puede ir cambiando dependiendo de diferentes factores que pueden ir apareciendo en relación con la enfermedad neoplásica (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trombocitopenia, etc.).

Los fármacos antivitaminas K (AVK) tienen múltiples limitaciones en los pacientes con cáncer. La quimioterapia puede provocar lesiones en la mucosa oral e intestinal, así como náuseas y diarreas que pueden disminuir la ingesta y la absorción del fármaco. Además, existen interacciones farmacológicas y con la dieta que hacen que los niveles del International Normalized Ratio (INR) con frecuencia sean infraterapéuticos o supratrapéuticos. La heparina de bajo peso molecular (HBPM), además de un perfil farmacocinético más estable, ha demostrado una disminución significativa del riesgo de recurrencia de TEV, sin diferencias en el sangrado mayor comparado con los AVK (Tabla II).

En el estudio CLOT, 676 pacientes con cáncer activo se randomizaron en dos ramas: una recibió dalteparina en monoterapia (175 UI/kg/día durante el primer mes, seguido de una reducción de la dosis al 75 % durante los siguientes 5 meses) o dalteparina seguido de AVK durante 6 meses. Durante el seguimiento, un 9 % de los pacientes tratados con dalteparina y un 17 % de los tratados con AVK presentaron una recurrencia del TEV (*hazard ratio* [HR] 0,48, 95 %, intervalo de confianza [IC] 0,3-0,8). No se observaron diferencias significativas en el sangrado mayor (6 vs. 4 %). Recientemente, el estudio CATCH, comparó 6 meses de tratamiento con tinzaparina en monoterapia con AVK en pacientes con TEV y cáncer. La incidencia de recurrencia en

los dos grupos de tratamiento fue comparable (7 vs. 10 %; HR 0,65, 95 % IC 0,4-1,0). Tampoco hubo diferencias significativas en el sangrado mayor (2,7 vs. 2,4 %), mientras que, en el sangrado no mayor clínicamente significativo, se redujo el riesgo en un 42 % en el grupo de tinzaparina (11 vs. 15 % HR 0,58, 95 % IC 0,4-0,8). Estos resultados van en la misma línea que los estudios previos que demuestran que la HBPM es más eficaz e igual de segura que los AVK en el tratamiento del TEV de los pacientes con cáncer.

De los 6 estudios de tratamiento que comparan los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) con los AVK en la población general, que incluyen 27.000 pacientes, un 5 % tenían cáncer. El análisis de este subgrupo de pacientes demostró una disminución significativa del riesgo de recurrencia de TEV en los pacientes tratados con los ACOD comparado con los AVK, sin diferencias en el riesgo de sangrado mayor. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, debido a que la población estudiada no es comparable con la población de los estudios de tratamiento de TEV y cáncer y el fármaco comparador son los AVK y no la HBPM, que ya ha demostrado ser superior a los AVK en la prevención de recurrencias de TEV en los pacientes con cáncer (5).

En cuanto a la duración, no disponemos de estudios que evalúen el tratamiento más allá de los 6 meses. Debido al alto riesgo de recurrencia, se recomienda extender el tratamiento en los pacientes con cáncer activo o que están en tratamiento oncoespecífico. En el momento de decidir la prolongación del tratamiento, siempre debe ser sopesado el riesgo de recurrencia contra el riesgo de hemorragia, teniendo en consideración la calidad de vida y las preferencias del paciente. No disponemos de suficientes datos que nos permitan saber cuál es el tratamiento de elección a partir de los 6 meses.

**Tabla II**  
**Estudios de tratamiento del TEV asociado a cáncer: HBPM vs. AVK**

Estudio	HBPM	Comparador	Duración del tratamiento (meses)	Recurrencia de TEV	Sangrado mayor
CLOT Lee et al., 2003	Dalteparina 200 UI/kg (1 mes), 150 UI/kg (5 meses)	AVK	6	HBPM 8,0 % AVK 15,8 % p = 0,002	HBPM 6,0 % AVK 4,0 % NS
CANTHANOX Meyer et al., 2002	Enoxaparina 1,5 mg/kg/d	AVK	3	HBPM 10,5 % AVK 21,1 % p = 0,09	HBPM 7,0 % AVK 16,0 % p = 0,09
Main-LITE-Cancer Hull et al., 2006	Tinzaparina 175 UI/kg/d	AVK	3	HBPM 7,0 % AVK 16,0 % p = 0,044	HBPM 7,0 % AVK 7,0 % NS
CATCH Lee et al., 2015	Tinzaparina 175 UI/kg/d	AVK	6	HBPM 7,2 % AVK 10,5 % p = 0,07	HBPM 2,7 % AVK 2,4 % p = 0,77

AVK: antivitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; NS: no significativo; TEV: tromboembolismo venoso.

## Profilaxis del TEV en el cáncer

### Profilaxis en cirugía oncológica

Los pacientes con cáncer sometidos a cirugía tienen el doble de riesgo de TEV que los pacientes que no tienen cáncer. Se recomienda realizar tromboprofilaxis de forma rutinaria un mínimo de 7-10 días tras la intervención quirúrgica (IQ) con HBPM. En los pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica se recomienda prolongar la profilaxis hasta completar 4 semanas pos-IQ. Esto es consecuencia de que se ha demostrado que el riesgo de TEV se mantiene durante el primer mes. Existe evidencia de que el mantenimiento de la profilaxis durante este periodo se asocia a una disminución del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) (6).

### Profilaxis en el paciente hospitalizado

A partir de la extrapolación de los datos de que disponemos de los estudios de profilaxis hospitalaria en la población general, se recomienda realizar tromboprofilaxis en los pacientes con cáncer hospitalizados por un proceso médico agudo con HBPM o fondaparinux. Los datos disponibles de los estudios de profilaxis médica realizados con los ACOD son decepcionantes, por lo que, hasta el momento, no se pueden recomendar en este contexto (5).

### Profilaxis en el paciente en tratamiento con quimioterapia ambulatoria

En un reciente metaanálisis de los estudios de profilaxis primaria del TEV en los pacientes con cáncer, la HBPM se ha relacionado con una disminución del riesgo relativo del 47 % comparado con no realizar profilaxis (riesgo relativo [RR] 0,53, 95 % IC 0,4-0,8), sin diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor (RR 1,3, 95 % IC 0,8-2,2) ni en la mortalidad (RR 0,95, 95 % IC 0,8-1,1). El riesgo estimado de TEV es de 5,2 %, y la reducción del riesgo absoluto con HBPM es de 2,4 % (7). Esta reducción del riesgo es demasiado baja para justificar realizar tromboprofilaxis de forma rutinaria en todos los pacientes, por lo que actualmente ninguna de las guías internacionales la recomienda.

Para aumentar el beneficio absoluto de la profilaxis con HBPM, se han realizado estudios en pacientes con tumores de alto riesgo trombótico. El análisis conjunto de los estudios realizados en pacientes con cáncer de páncreas sugiere una reducción del 78 % de RR de complicaciones tromboembólicas durante los primeros meses de tratamiento con quimioterapia. Este beneficio no se ve compensado por el aumento del riesgo de hemorragia mayor (RR 1,25, 95 % IC 0,5-3,3), aunque hay que tener en cuenta las diferentes dosis de HBPM utilizadas en los diferentes estudios al interpretar los resultados (5).

## CÁNCER Y RIESGO HEMORRÁGICO

El riesgo de sangrado clínicamente relevante en los pacientes con cáncer avanzado se estima que es de un 10 % aproximadamente. La manifestación clínica puede ser en forma de sangrado localizado por invasión local del tumor o en forma de diátesis hemorrágica generalizada. Además de los factores de riesgo conocidos como la edad, la insuficiencia renal etc., los pacientes con cáncer presentan unos factores de riesgo específicos (ulceración o sangrado por el tumor; trombocitopenia, disfunción plaquetar; enfermedad de von Willebrand (EvW) adquirida, déficits adquiridos de factores de coagulación, hiperfibrinólisis, coagulación intravascular diseminada [CID], cirugía, metástasis cerebrales, quimioterapia, inhibidores de la tirosina cinasa, etc.) (8).

### Riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante

El riesgo de sangrado se incrementa en los pacientes anticoagulados. De los estudios de tratamiento de TEV en pacientes con cáncer tratados con AVK, se concluye que el riesgo de sangrado mayor es de 2-6 veces superior al de los pacientes sin cáncer. En los estudios de tratamiento del TEV asociado a cáncer que comparan los AVK frente a la HBPM durante 3-6 meses, el riesgo de sangrado mayor es del 6 %, sin que se observen diferencias significativas entre los dos fármacos (5). En el estudio DALTECAN, que evalúa la seguridad del tratamiento con dalteparina durante 1 año en pacientes con cáncer y TEV, el riesgo anual de sangrado mayor es del 10 %. De este estudio se concluye que el periodo de mayor riesgo es el primer mes de tratamiento y que la prolongación del tratamiento más allá de los 6 meses se asocia a una disminución del riesgo de sangrado comparado con el periodo inicial (9).

### Trombocitopenia

La trombocitopenia es una complicación frecuente de los pacientes con cáncer. La causa suele ser multifactorial y la

incidencia y severidad dependen del tipo de cáncer, del estadio y del tratamiento oncológico (Tabla III).

### *Trombocitopenia secundaria a la quimioterapia*

La frecuencia y severidad de la trombocitopenia depende del régimen de quimioterapia, de la dosis y del número de ciclos administrados. El tiempo que tarda en descender la cifra de plaquetas y la duración puede variar dependiendo del fármaco. Las nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de la tirosina cinasa también pueden causar trombocitopenia. El sunitinib, aprobado para el tratamiento de algunos tumores sólidos (carcinoma de células renales, tumor neuroendocrino de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal), tiene actividad inhibitoria sobre los receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas, c-kit y FLIT-3, cinasas importantes para el mantenimiento de la hematopoyesis.

El principal objetivo del tratamiento de la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia es evitar el sangrado mayor con el mínimo soporte transfusional posible, con la finalidad de reducir la demanda y evitar la aloinmunización plaquetar. Las guías actuales recomiendan la transfusión profiláctica de plaquetas cuando la cifra es igual o menor de  $10 \times 10^9/l$ , en pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o en tratamiento por una leucemia aguda. La combinación de fármacos antifibrinolíticos con las transfusiones de plaquetas puede disminuir el riesgo de sangrado en pacientes con neoplasias hematológicas (10).

### *Coagulación intravascular diseminada (CID)*

La CID incluye un espectro de entidades trombohemorrágicas asociadas a tumores sólidos, que incluye la CID de bajo grado, el TEV, la fibrinólisis primaria, la anemia hemolítica microangiopática y la endocarditis valvular no trombótica. La incidencia de CID en pacientes con tumores sólidos es de un 7 %, en estos casos es menos frecuente que se asocie a trombocitopenia severa y a sangrado. En cambio, en las leucemias, la incidencia alcanza hasta el 15-20 % y la presentación suele ser en

**Tabla III**  
**Causas de trombocitopenia en el cáncer**

Secundarias al tumor	Secundarias al tratamiento	Microangiopatías	Causa inmunológica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración de la médula ósea</li> <li>• Esplenomegalia secundaria a infiltración tumoral, trombosis portal o esplénica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia</li> <li>• Radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CID</li> <li>• TTP/HUS</li> <li>• Vasculitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTI</li> <li>• Fármacos</li> </ul>

CID: coagulación intravascular diseminada; HUS: síndrome urémico hemolítico; PTI: trombocitopenia inmune; TTP: púrpura trombocitopénica autoinmune.

forma de CID aguda con clínica hemorrágica severa. La leucemia promielocítica aguda es la que con más frecuencia se relaciona con hemorragias vitales asociadas a CID, como consecuencia de la combinación de una marcada hiperfibrinólisis primaria, el consumo de factores de coagulación y la trombocitopenia. Desde la introducción del ácido transretinoico (ATRA) la frecuencia de sangrado grave en esta entidad ha disminuido significativamente.

La microangiopatía trombótica es una complicación que puede ocurrir en un 3-8 % de los pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia a altas dosis seguido de un auto o alo-TPH. Engloba una serie de síndromes parecidos al síndrome hemolítico urémico (SHU) o a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Se caracterizan por la adhesión de las plaquetas a las células endoteliales seguido de una agregación y activación masiva que resulta en una plaquetopenia por consumo, lo que conduce a la formación y deposición de fibrina y a su eliminación inadecuada debido a la función deteriorada del sistema fibrinolítico. La formación de trombina en la microcirculación puede deteriorar la función de algunos órganos (por ejemplo, insuficiencia hepática o renal), y provocar una hemólisis intravascular. La patogénesis de este síndrome no está clara, pero es probable que la toxicidad endotelial por la quimioterapia sea el principal factor desencadenante (10).

El tratamiento de la CID es el de la causa subyacente, por lo que cuando la neoplasia está en remisión la CID desaparece simultáneamente. En presencia de trombosis la anticoagulación con HBPM o la heparina no fraccionada (HNF) constituyen el tratamiento estándar. En los pacientes con sangrado activo y/o plaquetopenia  $< 50 \times 10^9/l$ , estaría indicada la transfusión de plasma y plaquetas. Si no hay sangrado activo, solo se deben transfundir plaquetas si la cifra es menor a  $10-20 \times 10^9/l$ . Si la hemorragia es severa, debe considerarse el tratamiento con antifibrinolíticos (10,11).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hämostaseologie* 2015;35:52-9.
2. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. *Hämostaseologie* 2012;32:95-104.
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-22.
4. Buller HR, van Doormaal FF, Van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):246-54.
5. Van Es N, Bleker SM, Wilts IT, Porreca E, Di Nisio M. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Focus on drug therapy. *Drugs* 2016;76(3):331-41.
6. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schünemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review. *Thromb Haemost* 2008;100:1176-80.
7. Di Nisio M, Porreca E, Otten H-M, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:12.
8. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2):49-55.
9. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):1028-35.
10. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2):63-9.
11. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2016;140(Suppl 1):66-70.