

GUÍA 2021 DE LA AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY (ASH) PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EN PACIENTES CON CÁNCER

Entre 5% y 20% de los pacientes con cáncer desarrollan episodios de TEV que se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. El tratamiento o la profilaxis de episodios de TEV en esta población debe basarse en la evaluación del balance entre el riesgo de eventos tromboticos recurrentes y el incremento del riesgo de hemorragias vinculadas a la acción anticoagulante, además de la consideración de las preferencias del sujeto. En el año 2021, el panel de expertos de la ASH elaboró las recomendaciones para la profilaxis y el tratamiento del TEV en diferentes perfiles de individuos con cáncer. La trombopprofilaxis primaria con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) en pacientes ambulatorios con cáncer bajo terapia con agentes quimioterápicos sólo está indicada en aquellos sujetos con elevado riesgo de TEV. En pacientes hospitalizados, se sugiere la trombopprofilaxis con HBPM, tanto en individuos médicos como en sujetos con cáncer sometidos a intervención quirúrgica. Las HBPM y los AOAD representan dos opciones recomendadas en el tratamiento inicial del TEV dentro de los primeros 5-10 días desde el diagnóstico. Para el manejo a corto plazo (primeros 3-6 meses) del episodio de TEV en individuos con cáncer activo, el panel de expertos aconseja la administración de AOAD antes que HBPM o antagonistas de la vitamina K. El consenso recomienda además, de manera condicional, la profilaxis secundaria a largo plazo con HBPM o AOAD como mejor opción frente a la terapia a corto plazo (3-6 meses) en sujetos con cáncer activo que sufrieron un episodio de TEV.

El TEV es una complicación frecuente en pacientes con cáncer, que aumenta la morbilidad y la mortalidad. Se estima que entre 5% y 20% de los individuos con malignidad desarrollan episodios de TEV, si bien el riesgo de eventos tromboticos, hemorragias y mortalidad temprana en sujetos con cáncer que reciben terapia sistémica varía con el tipo de malignidad, el tratamiento oncológico y los factores específicos del paciente. El riesgo de TEV es especialmente alto en ciertos subgrupos de cáncer, en individuos hospitalizados y en aquellos que reciben terapia antineoplásica o cuidados de apoyo. En este contexto, la terapia o la profilaxis de episodios de TEV en sujetos con cáncer debe basarse en la evaluación del balance entre el riesgo de eventos tromboticos recurrentes y el incremento del riesgo

de hemorragias asociadas a la acción anticoagulante, además de tener en cuenta las preferencias del paciente.

La ASH ha elaborado en 2021 la guía clínica para la prevención y el manejo del TEV en individuos con cáncer, incluyendo recomendaciones para la trombopprofilaxis farmacológica y mecánica en sujetos con cáncer hospitalizados, en aquellos sometidos a intervenciones quirúrgicas y en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia.¹

TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA EN PACIENTES MÉDICOS HOSPITALIZADOS CON CÁNCER

En pacientes médicos hospitalizados con cáncer se recomienda el uso de trombopprofilaxis para la prevención de episodios de TEV. Con respecto a la modalidad, los

expertos aconsejan la instauración de la trombopprofilaxis farmacológica con HBPM antes que la profilaxis mecánica. El consenso sugiere además discontinuar la trombopprofilaxis en el momento del alta hospitalaria en individuos médicos hospitalizados en lugar de la profilaxis extendida. En comparación con la heparina no fraccionada (HNF), las HBPM pueden reducir levemente la mortalidad en sujetos médicos hospitalizados con cáncer, con poca o ninguna diferencia en la tasa de embolismo pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) sintomática, y con un riesgo comparable de hemorragia mayor (**Tabla 1**). A su vez, la trombopprofilaxis con HNF requiere de mayor tiempo por parte del personal de salud y de múltiples inyecciones diarias que pueden generar errores en la dosificación y problemas de

TABLA 1. Comparación de anticoagulantes parenterales en la trombopprofilaxis de pacientes médicos hospitalizados con cáncer

Comparación	Beneficio	Riesgo
HBPM vs. HNF	Reducción de la mortalidad	Riesgo similar de hemorragia mayor
	<ul style="list-style-type: none"> RR: 0.52; IC de 95%: 0.18-1.53 RAR: 21 muertes menos, cada 1000 pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> RR: 1.06; IC de 95%: 0.07-16.78 IAR: 2 eventos hemorrágicos mayores más, cada 1000 pacientes
	Reducción de EP	
	<ul style="list-style-type: none"> RR: 0.33; IC de 95%: 0.01-8.04 	

IAR: Incremento absoluto del riesgo; IC de 95%: Intervalo de confianza de 95%; RAR: Reducción absoluta del riesgo; RR: Riesgo relativo. Adaptado de Lyman GH y cols. *Blood Adv* 2021

disponibilidad. En su conjunto, se prefiere la profilaxis con HBPM frente a la profilaxis con HNF, producto de su mejor relación beneficio-riesgo. En pacientes médicos hospitalizados con cáncer con insuficiencia renal grave (definida por un aclaramiento de creatinina [ClCr] <30 ml/min) se elige la trombopprofilaxis con HNF antes que con HBPM.

El consenso establece, además, que la trombopprofilaxis mecánica se relaciona con un daño a la salud en comparación con la profilaxis farmacológica, por lo que sólo se recomienda en pacientes con alto riesgo de hemorragias mayores. A su vez, la combinación de trombopprofilaxis farmacológica y mecánica

puede ser considerada en los casos de individuos médicos hospitalizados con cáncer con muy alto riesgo de desarrollo de TEV, en especial aquellos con inmovilización prolongada.

TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA EN PACIENTES CON CÁNCER SOMETIDOS A INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

En pacientes con cáncer sometidos a intervención quirúrgica, la modalidad de trombopprofilaxis depende de la evaluación del riesgo de TEV y de hemorragia. Mientras que en individuos sometidos a cirugía con bajo riesgo de hemorragia se recomienda la trombopprofilaxis farmacológica sobre la mecánica, en aquellos con

alto riesgo de hemorragia se sugiere la aplicación de profilaxis mecánica. En sujetos con alto riesgo de TEV, excluidos los que presentan elevado riesgo de hemorragia, el consenso aconseja la combinación de trombopprofilaxis farmacológica y mecánica. En situaciones en las que existe un alto riesgo de trombosis y hemorragia mayor, los expertos preconizan la trombopprofilaxis mecánica hasta la desaparición del riesgo elevado de hemorragia mayor, momento en el cual se sugiere agregar trombopprofilaxis farmacológica. A su vez, el consenso recomienda el inicio de la trombopprofilaxis durante el período posquirúrgico, teniendo en cuenta que la administración preoperatoria no se asocia a ventajas clínicas significativas y se vincula con potencial sangrado en caso de anestesia neuroaxial.

Con relación a la modalidad de la trombopprofilaxis farmacológica, los expertos aconsejan, con un nivel de certeza moderado, la instauración de un régimen con HBPM antes que con HNF, producto de su mayor costo-efectividad y beneficios leves en términos de mortalidad y eventos de TVP y EP (**Tabla 2**).

TABLA 2. Comparación de anticoagulantes parenterales en la trombopprofilaxis de pacientes con cáncer sometidos a intervención quirúrgica

Comparación	Beneficio	Riesgo
HBPM vs. HNF	Leve reducción de la mortalidad	Riesgo similar de hemorragia mayor
	<ul style="list-style-type: none"> RR: 0.82; IC de 95%: 0.63-1.07 RAR: 9 muertes menos, cada 1000 pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> RR: 1.01; IC de 95%: 0.69-1.48 IAR: 1 evento hemorrágico mayor más, cada 1000 pacientes
	Leve reducción de EP	
	<ul style="list-style-type: none"> RR: 0.52; IC de 95%: 0.20-1.34 RAR: 6 episodios de EP menos, cada 1000 pacientes 	
	Leve reducción de TVP	
	<ul style="list-style-type: none"> RR: 0.86; IC de 95%: 0.69-1.06 RAR: 4 episodios de TVP menos, cada 1000 pacientes 	

IAR: Incremento absoluto del riesgo; IC de 95%: Intervalo de confianza de 95%; RAR: Reducción absoluta del riesgo; RR: Riesgo relativo. Adaptado de Lyman GH y cols. *Blood Adv* 2021

La duración de la trombotprofilaxis farmacológica dependerá del tipo de cirugía a la que es sometido el paciente con cáncer. La ASH recomienda extender la trombotprofilaxis después del alta hospitalaria en sujetos asignados a procedimiento quirúrgico abdominal o pélvico mayor. En comparación con la trombotprofilaxis limitada a 7-10 días con interrupción en el momento del alta hospitalaria, el régimen extendido de profilaxis farmacológica con una duración de hasta 4 semanas puede reducir la incidencia de EP y TVP sintomática. En caso de que se planifique la trombotprofilaxis extendida, el panel de expertos de la ASH sugiere el uso preferente de HBPM respecto de HNF. Para facilitar la continuación de la trombotprofilaxis después del alta, los pacientes deben recibir educación integral sobre anticoagulación, incluida la técnica de autoinyección durante la hospitalización.

PROFILAXIS PRIMARIA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CÁNCER QUE RECIBEN TERAPIA SISTÉMICA

La indicación de la trombotprofilaxis primaria en pacientes ambulatorios con cáncer bajo tratamiento con agentes quimioterápicos dependerá del riesgo de trombosis asociado, evaluado sobre la base de la utilización de escalas validadas para tal efecto, como la puntuación de Khorana y la experiencia clínica. En este contexto, el panel de expertos no recomienda la trombotprofilaxis farmacológica en aquellos individuos ambulatorios con riesgo de trombosis bajo o intermedio. En cambio, la profilaxis con HBPM o con AOAD (rivaroxabán

o apixabán) está indicada en sujetos ambulatorios con cáncer con alto riesgo de trombosis.

PROFILAXIS PRIMARIA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CÁNCER CON CATÉTER VENOSO CENTRAL

El panel de expertos de ASH también elaboró recomendaciones para la profilaxis primaria en pacientes ambulatorios con cáncer con catéter venoso central que presentan bajo riesgo de trombosis y no reciben terapia sistémica. Para este perfil de individuos, no se aconseja la trombotprofilaxis parenteral u oral, a pesar del beneficio a favor de la aplicación de HBPM, debido a los costos variables y la falta de datos de costo-efectividad.

TRATAMIENTO INICIAL DEL TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

El período inicial del tratamiento del TEV incluye los primeros 5-10 días de cuidado desde el diagnóstico de la complicación trombotica en el paciente con cáncer. Con relación a la terapia parenteral, los expertos recomiendan fuertemente el manejo

inicial con HBPM antes que con HNF, debido al balance beneficio-riesgo y la costo-efectividad favorable. En comparación con HNF, la terapia anticoagulante con HBPM se asocia a una reducción considerable del riesgo de mortalidad y de la recurrencia de TEV, sin aumento en la tasa de hemorragia mayor (**Tabla 3**).

De manera adicional, la terapia con HBPM se destaca por su facilidad de administración y la menor frecuencia de aplicaciones. En contraposición, la HNF requiere de la hospitalización del paciente, la infusión intravenosa continua y la necesidad de venopunción repetida para el monitoreo de la actividad anticoagulante y el ajuste de dosis. El consenso establece que HNF puede ser preferida a HBPM en el tratamiento inicial del TEV en pacientes con cáncer con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min).

El panel de expertos de ASH estableció además que la terapia inicial con fondaparinux en vez de HBPM se asocia probablemente a mayor riesgo de mortalidad y de recurrencia del TEV, por lo que las HBPM son consideradas como agente parenteral de elección en pacientes con cáncer con TEV.

TABLA 3. Comparación de anticoagulantes parenterales en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer con TEV

Comparación	Beneficio	Riesgo
HBPM vs. HNF	Reducción de la mortalidad <ul style="list-style-type: none"> RR: 0.75; IC de 95%: 0.56-1.02 RAR: 46 muertes menos, cada 1000 pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo similar de hemorragia en la comparación indirecta en pacientes con cáncer sometidos a intervención quirúrgica
	Reducción de recurrencia de TEV <ul style="list-style-type: none"> RR: 0.69; IC de 95%: 0.27-1.76 RAR: 30 episodios de TEV menos, cada 1000 pacientes 	

Adaptado de Lyman GH y cols. *Blood Adv* 2021

En comparación con HBPM, el tratamiento inicial del TEV con AOAD (apixabán o rivaroxabán) aporta beneficios similares, por lo que la selección de la terapia inicial debe ser basada en la consideración del riesgo de hemorragia, la presencia de interacciones medicamentosas y la preferencia del paciente. Los agentes anticoagulantes de acción directa deben ser utilizados con precaución en individuos con cáncer gastrointestinal o con resección, debido a un mayor riesgo de hemorragia.

TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DEL TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

Para el tratamiento a corto plazo (primeros 3-6 meses) del episodio de TEV en pacientes con cáncer activo, el panel de expertos de la ASH sugiere la administración preferente de AOAD (apixabán, edoxabán o rivaroxabán) respecto de HBPM o antagonistas de la vitamina K. En caso de no ser factible la terapia a corto plazo de AOAD, se recomienda la preferencia de HBPM sobre anticoagulación oral

con antagonistas de la vitamina K, teniendo en cuenta que la evidencia de moderada certeza establece que las HBPM se asocian a una reducción de la recurrencia de TEV (Riesgo relativo: 0.56; IC de 95%: 0.42-0.74). Además, los antagonistas de la vitamina K presentan con frecuencia interacciones medicamentosas, con una acción anticoagulante impredecible en pacientes tratados con regímenes compuestos de múltiples agentes quimioterápicos. Como resultado, se requiere de la monitorización de la razón internacional normalizada (RIN), especialmente en individuos asignados a fármacos que pueden alterar la farmacocinética y en sujetos con toxicidad gastrointestinal significativa.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DEL TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

El consenso elaborado por los expertos de la ASH incluyó además recomendaciones para el tratamiento a largo plazo (>6 meses) en pacientes con cáncer activo con episodio de TEV. Con un bajo nivel de certeza,

se sugiere de manera condicional la profilaxis secundaria con la terapia anticoagulante a largo plazo *versus* el manejo a corto plazo (3-6 meses) en individuos con cáncer activo, teniendo en cuenta que se asocia a una reducción de la recurrencia de episodios de EP y TVP.

En el contexto de la anticoagulación a largo plazo para la profilaxis secundaria, los AOAD pueden disminuir la recurrencia de eventos de TEV en comparación con las HBPM, aunque el nivel de certeza de la evidencia sea muy bajo (Tabla 4). Por otro lado, también con un grado de certeza muy bajo, la evidencia clínica sugiere que la anticoagulación a largo plazo con AOAD se asociaría a mayor riesgo de muerte y de hemorragia mayor en comparación con HBPM (Tabla 4). En consecuencia, los expertos aconsejan la anticoagulación indefinida con HBPM o AOAD en sujetos con cáncer activo que desarrollaron un episodio de TEV. La elección del tratamiento debe basarse en el contexto clínico específico, las preferencias del paciente, la disponibilidad de opciones de terapia y los costos asociados.

TABLA 4. Comparación de AOAD *versus* HBPM en la profilaxis secundaria a largo plazo del TEV en pacientes con cáncer

Comparación	Beneficio	Riesgo
AOAD vs. HBPM	Reducción de recurrencia de TEV • RR: 0.69; IC de 95%: 0.47-1.01 • RAR: 34 episodios de TEV menos, cada 1000 pacientes	Mayor riesgo de mortalidad • RR: 1.07; IC de 95%: 0.92-1.25 • IAR: 24 muertes más, cada 1000 pacientes
	Reducción de recurrencia de TVP • RR: 0.54; IC de 95%: 0.31-0.93 • RAR: 51 episodios de TVP menos, cada 1000 pacientes	Mayor riesgo de hemorragia mayor • RR: 1.71; IC de 95%: 1.01-2.88 • IAR: 72 eventos hemorrágicos mayores más, cada 1000 pacientes
	Reducción de recurrencia de EP • RR: 0.96; IC de 95%: 0.57-1.61 • RAR: 4 episodios de TVP menos, cada 1000 pacientes	

Adaptado de Lyman GH y cols. *Blood Adv* 2021

REFERENCIA Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, y cols. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-974.

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS. MAYOR INFORMACIÓN DISPONIBLE A PETICIÓN.

ARGENTINA: Sanofi-Aventis Argentina S.A. Tucumán 1º, piso 4, CABA, Argentina CP C1049AAA. Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar

CHILE: Sanofi-aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl

PARAGUAY: Sanofi-Aventis Paraguay S.A - Av. Costanera y Calle 3, Parque Industrial Barrail. Asunción, Paraguay. Tel: (595) 21 288 1000 - www.sanofi.com.py

URUGUAY: Sanofi-aventis Uruguay S.A. - Dr. Héctor Miranda 2361 - Piso 10 - Oficinas 1001 - 1002 - Montevideo. Tel: 2710 3710 - www.sanofi.com.uy