

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE SALUD

Grado en Medicina

“Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un
tratamiento anticoagulante individualizado según la
localización de la neoplasia”

Autor: Álvaro Castillo Navarro

Director: Dr. Javier Trujillo Santos

Murcia, mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

“Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un
tratamiento anticoagulante individualizado según la
localización de la neoplasia”

Autor: Álvaro Castillo Navarro

Director: Dr. Javier Trujillo Santos

Murcia, mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Castillo Navarro	Nombre: Álvaro
DNI: 48738062-G	Grado en Medicina
Facultad de Ciencias de salud	
Título del trabajo: Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia	

El Dr. Javier Trujillo Santos tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V.º B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, mayo de 2020

Fdo.:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Trujillo Santos', written over a white background.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer este trabajo a mi tutor el Dr. Javier Trujillo Santos, por su paciencia, ayuda, y apoyo que me prestó para elaborar el presente estudio. Gracias por todas las horas de prácticas que pude pasar con usted ya que me llenaron y enriquecieron como persona y como futuro médico. Dar las gracias también a todos los miembros de RIETE (entre los que se encuentra mi director) y en especial a Manuel Monreal, coordinador del registro, por permitirnos usar su base de datos sin restricciones.

A mi familia, en especial a mis padres, por toda la ayuda que me han prestado estos 6 años y todo el cariño y apoyo que me han dado a lo largo de mi vida.

A mis amigos, mi segunda familia, por haber pasado con ellos incontables horas de estudio y buenos momentos. Mención especial a mis compañeras de enfermería que me siguieron en este arduo viaje María y Ana, y a mi mejor amigo Daniel, gracias por estar siempre ahí y ser como eres, la mejor persona que conozco con un gran corazón lleno de bondad

Por último, dar las gracias a los profesores y tutores de los hospitales y centros de salud, pues cada uno me ha enseñado una forma diferente de entender la medicina, en especial de Jesús Herreros, quién me enseñó a mantener siempre un espíritu crítico.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	13
RESUMEN.....	15
ABSTRACT.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
2.1. <i>Diseño del registro, recolección de datos y pacientes</i>	23
2.2. <i>Variables de referencia</i>	23
2.3. <i>Tratamiento, seguimiento</i>	24
2.4. <i>Diseño y análisis de estudios</i>	24
2.5. <i>Búsqueda de datos</i>	25
2.6. <i>Aspectos éticos</i>	25
3. RESULTADOS.....	27
3.1. <i>Estudio de la población</i>	27
3.2. <i>Tratamiento y resultados</i>	27
3.3. <i>Recidivas ETV y hemorragias mayores según presentación inicial</i>	28
3.4. <i>Mortalidad según localización de la neoplasia y presentación inicial</i>	29
4. DISCUSIÓN.....	31
5. CONCLUSIONES.....	35
6. ANEXOS.....	37
7. BIBLIOGRAFÍA.....	39
8. TABLAS.....	43
9. FIGURAS.....	47

ABREVIATURAS

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa

AVK: Antivitamina K

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

FG: Filtrado glomerular

FT: Factor tisular

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular

ISTH: International Society of thrombosis and haemostasis

RR: Riesgo relativo

TC: Tomografía computerizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TEV: Tromboembolismo venoso

TVP: Trombosis venosa profunda

RESUMEN

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa es considerada la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer. El objetivo es observar los primeros seis meses de tratamiento anticoagulante y evaluar en estos pacientes la recidiva trombótica, eventos hemorrágicos y la supervivencia en función del evento trombótico inicial. **Material y métodos:** Se han empleado los datos del registro RIETE. Se utilizaron como test estadísticos χ^2 para variables categóricas y ANOVA para continuas. Las *hazard ratio* y las curvas de Kaplan-Meier se calcularon para comparar la tasa de eventos dinámicos. Para el número total de eventos se aplicó un test binomial y para comparar la velocidad de aparición el test de comparación de medianas. **Resultados:** Se seleccionaron 8719 pacientes, 2105 con cáncer de mama, 1367 de próstata, 2529 colorrectal, y 2718 de pulmón. Se registraron un total de 141 eventos de hemorragia mayor y 71 eventos de recidiva trombótica. Los eventos hemorrágicos ocurren, desde una perspectiva general, antes que los trombóticos en el cáncer de mama ($p=0.028$), pulmón ($p=0.001$) y colorrectal ($p=0.001$) para un período de 6 meses. En los pacientes con cáncer colorrectal donde el evento inicial fue una TVP, la hemorragia aparecía antes que el evento trombótico ($p=0.002$). En cáncer de pulmón los eventos hemorrágicos aparecían antes que los trombóticos independientemente de la localización del evento inicial (TVP $p=0.001$ y TEP $p=0.001$). Según el evento trombótico inicial, la mortalidad varía de forma significativa únicamente en el cáncer de mama ($p<0,001$). **Discusión:** Los resultados obtenidos contrastan significativamente con los ensayos CLOT y CATCH, ya que por el mismo periodo de 6 meses, el evento recurrente más frecuente era la recidiva trombótica. **Conclusión:** A raíz de estos hallazgos, podría evaluarse la necesidad de realizar un tratamiento individualizado según las características basales del paciente para cada cáncer y localización trombótica inicial, en especial en aquellos tumores y presentaciones iniciales en los que los eventos de sangrado han ocurrido con mayor antelación.

Descriptor: Trombosis, Trombosis de la Vena, Embolia pulmonar, Anticoagulantes, Neoplasias, Embolia y trombosis, Hemorragia, recurrencia

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolic disease is considered the second cause of death in cancer patients. The objective is to observe the first six months of anticoagulant treatment and to evaluate thrombotic recurrence, hemorrhagic events, and survival based on the initial thrombotic event in these patients. Aim and Methods The data from the RIETE registry have been used. Chi² were used as statistical tests for categorical variables and ANOVA for continuous variables. Hazard ratios and Kaplan-Meier curves were calculated to compare the rate of dynamic events. A binomial test was applied to the total number of events and the medians comparison test was used to compare the speed of appearance. Results: 8719 patients, 2105 with breast cancer, 1367 prostate, 2529 colorectal, and 2718 lung were selected. A total of 141 major hemorrhagic events and 71 thrombotic recurrence events were recorded. Hemorrhagic events occur, from a general perspective, before thrombotics in breast ($p = 0.028$), lung ($p = 0.001$) and colorectal ($p = 0.001$) cancer for a period of 6 months. In patients with colorectal cancer where the initial event was a DVT, the hemorrhagic appeared before the thrombotic event ($p = 0.002$). In lung cancer, hemorrhagic events appeared before thrombotics regardless of the location of the initial event (DVT $p = 0.001$ and PET $p = 0.001$). According to the initial thrombotic event, mortality varies significantly only in breast cancer ($p < 0.001$). Discussion: The results obtained contrast significantly with the CLOT and CATCH studies, since for the same period of 6 months, the most frequent event was thrombotic recurrence. Conclusion: As a result of these findings, the need to perform individualized treatment based on the patient's baseline characteristics for each cancer and location of initial thrombosis could be evaluated, especially in those tumors and initial presentations in which bleeding events they have occurred earlier.

Descriptors: Thrombosis, Venous Thrombosis, Pulmonary embolism, Anticoagulants, Neoplasms, Embolism and thrombosis, Hemorrhage, Recurrence

1. INTRODUCCIÓN

La relación entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el cáncer fue descrita ya por Trousseau en 1865¹. La ETV, constituida por la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una complicación frecuente en pacientes neoplásicos, con una frecuencia estimada en torno a un 5-7%, aunque en cánceres de alto riesgo puede alcanzar el 20%. Esta incidencia de la ETV en personas con cáncer va en aumento, con una tasa estimada de 13 por 1.000 personas-año (intervalo de confianza [IC] del 95%,7-23)²⁻³. Adicionalmente, es importante destacar que el 20% del total de las ETV se producen en personas que padecen una neoplasia. La trombosis (venosa y arterial) se ha llegado a considerar como la segunda causa más frecuente de muerte en pacientes con cáncer tras las complicaciones del propio cáncer y por delante de complicaciones como las infecciones⁴⁻⁵. La incidencia de la ETV aumenta en los pacientes con enfermedad metastásica, destacando su trascendencia en los primeros meses desde el diagnóstico (pudiendo ser el primer y único síntoma de un tumor no diagnosticado) estando directamente relacionada con la agresividad del tumor. Varios son los factores responsables del incremento de la incidencia de ETV en estos pacientes: catéteres venosos, tratamientos quirúrgicos, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal potencialmente protrombóticas⁶, además de por el mejor diagnóstico⁵, así, el 12% de las ETV se diagnostican al mismo tiempo que el tumor⁶⁻⁸.

La fisiopatología de la relación entre el cáncer y la ETV no ha sido totalmente aclarada. Se sabe que constituye una entidad diferente del resto de ETV, denominándose “trombosis asociada a cáncer”. En estos pacientes, es frecuente encontrar alteraciones en la coagulación sin que existan manifestaciones trombóticas o hemorragias. Las células neoplásicas segregan factores biológicos que pueden iniciar las trombosis, como el factor tisular (FT), el procoagulante del cáncer (activa factor X), moléculas de adhesión y citocinas. El FT es el nexo entre la enfermedad tromboembólica y el cáncer, activando la coagulación por la vía extrínseca. Las células endoteliales de los vasos sanguíneos y monocitos no manifiestan FT pero, pueden ser inducidas por estímulos proinflamatorios producidos por las células cancerosas (IL-1 β y TNF- α). Las células tumorales pueden segregar factores proangiogénicos para activar e inducir la expresión de un fenotipo procoagulante en células

endoteliales y monocitos. El evento que inicia la activación local del trombo en el vaso y favorece su formación es el anclaje de la célula tumoral al endotelio vascular. Esta situación podría justificar el motivo por el que la ETV suele diagnosticarse más en estadios avanzados o en tumores agresivos con tendencia a la diseminación⁹⁻¹⁰.

El tratamiento inicial del evento agudo se realiza generalmente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o con anticoagulantes orales directos (ACOD). El tratamiento en fase crónica tiene una duración mínima de 6 meses y se prefieren las HBPM a los antagonistas de la vitamina K (AVK)⁷ para el tratamiento de TEV cuando el filtrado glomerular (FG) sea ≥ 30 ml/min. También se pueden emplear los ACOD cuando el FG sea ≥ 30 ml/min, en ausencia de interacciones farmacológicas o alteración de la absorción intestinal. Se debe tener precaución en los cánceres del tracto gastrointestinal superior, ya que los datos disponibles muestran un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal con edoxabán y rivaroxabán. Estos tratamientos se utilizan sin distinguir el tipo de cáncer o la localización del evento trombótico inicial⁷.

En los pacientes con trombosis y cáncer, el riesgo de sangrado es el doble tanto durante el tratamiento inicial, como con la anticoagulación oral, respecto a los pacientes con trombosis y sin cáncer. La recurrencia, tras un primer episodio, también es mayor en los pacientes con cáncer que en los que no muestran una neoplasia subyacente¹¹. Entre los distintos cánceres el comportamiento difiere, observando comportamientos con más recurrencia de ETV o con una mayor tendencia al sangrado¹². Adicionalmente, se ha observado que la ETV se asocia con peores resultados en pacientes con cáncer, encontrándose un aumento de 2,2-2,5 veces en la mortalidad en comparación con pacientes con cáncer sin ETV⁵. Considerando la misma situación de estadio y tratamiento, los pacientes oncológicos que presentan una ETV tienen peor pronóstico y menor esperanza de vida que los que no la presentan³. Otros estudios sobre que factores pueden influir en la ETV mencionan la necesidad de realizar un tratamiento individualizado, dejando una puerta abierta para la búsqueda de nuevos indicadores que ayuden a identificar qué tipo de pacientes con cáncer y ETV se benefician del tratamiento anticoagulante¹³⁻¹⁴.

El diseño, ejecución y control de una intervención adecuada para su abordaje se ha convertido en una cuestión significativa para el colectivo médico, tanto por la dificultad que genera en la toma de decisiones como por el impacto en la seguridad y calidad de vida de los pacientes. Es por ello que, el estudio realizado en la presente memoria se centra en el seguimiento de pacientes con cuatro tipos diferentes de cáncer que hayan presentado un evento trombótico (TVP o TEP), con objeto de observar y evaluar de forma comparada durante los primeros seis meses de tratamiento anticoagulante, la recidiva trombótica, la tasa de hemorragia y la supervivencia en función del evento trombótico inicial (TVP o TEP), con el fin de establecer propuestas de nuevas estrategias de tratamiento anticoagulante en estos pacientes en función de la localización de la neoplasia.

Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. *Diseño del registro, recolección de datos y pacientes*

El registro de RIETE es internacional, (España, Bélgica, Canadá, República Checa, Ecuador, Francia, Grecia, Israel, Italia, Letonia, Portugal, Macedonia, Suiza), de múltiples hospitales, prospectivo de datos clínicos de pacientes consecutivos que se presentan con TEV agudo sintomático (TVP y/o TEP) confirmado por pruebas objetivas (Eco doppler o venografía de contraste para TVP y tomografía computarizada (TC), gammagrafía ventilación/perfusión o angiografía para TEP). El registro se inició en 2001 y actualmente cuenta con más de 90.000 pacientes incluidos con al menos 3 meses de seguimiento. Todos los pacientes proporcionaron consentimiento por escrito para participar en el registro, según los requisitos del comité ético de investigación local.

2.2. *Variables de referencia*

A los pacientes con cáncer activo incluidos en el registro RIETE se les recogen más de 500 variables de las que se han seleccionado las siguientes para el presente estudio: tipo de cáncer; sexo; edad; peso; terapias concomitantes (quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal o inmunoterapia); presencia de enfermedad cardíaca o pulmonar crónica; niveles de filtrado glomerular al inicio del estudio; nivel de hemoglobina; recuento de plaquetas; sangrado mayor reciente (<30 días antes de TEV); presencia o no de diabetes; factores de riesgo adicionales de ETV como: inmovilidad reciente (definida como pacientes no quirúrgicos asignados a reposo durante >4 días), cirugía (aquellos que se habían sometido a una cirugía mayor en los 2 meses previos al diagnóstico), ETV anterior, terapia estrogénica y presencia de embarazo/puerperio. Se incluyeron los siguientes datos clínicos de ETV al ingreso: presentación de la trombosis (TEP o TVP), frecuencia cardíaca, niveles de presión arterial sistólica, saturación de oxígeno, localización de la trombosis (proximal, de miembros superiores o inferiores y si era bilateral). Respecto al tratamiento utilizado se emplearon los tiempos de duración media de la terapia y el uso de la terapia anticoagulante tanto para el evento agudo como el tratamiento de mantenimiento. Se definió como cáncer activo aquel que había sido diagnosticado en los 6 meses anteriores, estaba en tratamiento

activo en el momento del diagnóstico de la ETV, presentaba metástasis o se encontraba en situación de cuidados paliativos.

2.3. *Tratamiento, seguimiento*

Los pacientes se manejaron en función de la práctica clínica de cada médico (no hubo estandarización del tratamiento). TEV recurrente se definió como una TVP en una nueva zona, una TVP de 4 mm de diámetro mayor en comparación con una ecografía previa, un nuevo desajuste de ventilación y perfusión en una gammagrafía pulmonar o un nuevo defecto de llenado intraluminal en una TC. La hemorragia mayor se definió como una hemorragia manifiesta que requería una transfusión de 2 o más unidades de sangre o aquella de localización retroperitoneal, espinal o intracraneal o cualquier hemorragia fatal, según criterios ISTH. La hemorragia fatal o TEV mortal se definió como cualquier muerte que ocurra dentro de los 10 días de un evento correspondiente en ausencia de una causa alternativa de muerte.

2.4. *Diseño y análisis de estudios*

Comparamos las características basales de los pacientes según la ubicación del cáncer usando pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas (o prueba exacta de Fisher donde fuera apropiado) y prueba ANOVA para variables continuas.

Las comparaciones entre los cánceres se realizaron por pares frente al cáncer de mama. Las *hazard ratio* se expresaron en cifras como (1-supervivencia acumulada) y las curvas de Kaplan-Meier se calcularon para comparar la tasa de eventos dinámicos (recurrencias de ETV, hemorragia mayor y defunciones globales).

La comparativa del número total de eventos ocurridos en los 6 meses de tratamiento anticoagulante, se calculó mediante la aplicación de un test binomial. Para comparar la velocidad con la que se producen los eventos de recidiva de ETV y de hemorragia mayor en cada localización de cáncer se compararon las medianas de los tiempos hasta la aparición de cada uno de los eventos (pues solo se tenía en cuenta el primer evento sucedido, pues la ocurrencia de éste cambiaría la probabilidad de padecer el otro de una forma variable) mediante el test de comparación de medianas.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics (versión 20; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

2.5. Búsqueda de datos

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane Library y Scopus.

2.6. Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital General Universitario Santa Lucía.

Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia

3. RESULTADOS

3.1. Estudio de la población

Hasta octubre de 2019, 88.545 pacientes fueron reclutados en RIETE, de los cuales 8.719 tenían cáncer activo, distribuidos de la siguiente forma: 2.105 (24%) casos de cáncer de mama, 1.367 (16%) de próstata, 2.529 (29%) colorrectal, y 2.718 (31%) casos de cáncer de pulmón. Las características básicas de los pacientes se recogen en la Tabla 1 donde puede verse la existencia de ciertas similitudes, y también diferencias significativas entre los cuatro grupos. La edad de los pacientes es relativamente homogénea, siendo los pacientes de cáncer de próstata los de mayor edad; igual podemos decir del peso corporal, entre 58 y 90 kg. En cuanto al sexo, en los cánceres de colon y pulmón predomina el masculino. Se encontraron diferencias significativas para la tasa de enfermedad metastásica, especialmente en el cáncer de pulmón (75%).

Aproximadamente 50% de los pacientes en cada subgrupo estaban recibiendo quimioterapia en el diagnóstico de tromboembolismo venoso salvo aquellos pacientes con cáncer de próstata donde era significativamente inferior. Igualmente en este grupo de pacientes, presentaban mayor rango de edad, y fallo cardíaco crónico. Los pacientes con cáncer colorrectal presentaban mayor frecuencia de sangrado reciente y anemia comparado con los otros grupos. Adicionalmente estos pacientes presentaban mayor incidencia de cirugías recientes y TVP proximal de forma general. Finalmente, los pacientes con cáncer de pulmón tenían más frecuencia de enfermedad pulmonar crónica o recuento plaquetario anormal, pero presentaban una menor proporción de pacientes a los que se les había sometido a cirugía reciente que el resto de grupos (Tabla 1).

3.2. Tratamiento y resultados

La duración media del tratamiento anticoagulante, fue similar en pacientes con cáncer de mama, próstata y colorrectal siendo significativamente más corta en las personas con cáncer de pulmón, probablemente debido a su mayor mortalidad (Tabla 2). La mayoría de los pacientes en todos los subgrupos (aproximadamente un 90%) recibió como terapia inicial HBPM. Posteriormente, en algunos de ellos fue sustituida por antivitamina K (AVK) (en especial cáncer

de próstata con un 47,8%). La proporción de pacientes que recibieron terapia a largo plazo con fondaparinux o rivaroxaban fue pequeña en todos los subgrupos.

En el presente estudio realizado a 6 meses se registraron un total de 141 eventos de sangrado mayor y 71 eventos de recidiva de ETV entre los cánceres estudiados (Tabla 3). La localización más frecuente de aparición de sangrado mayor fue de origen gastrointestinal (62 eventos, 44% total), seguida por cerebral (28 eventos, 20% total) y genitourinario (14 eventos, 10% total).

Desde una perspectiva general, se observó que, en pacientes con cáncer de mama, colorrectal y pulmón los eventos hemorrágicos mostraban una mayor tendencia a aparecer de forma inicial que la ETV de manera significativa (mama: $p=0.028$, pulmón $p=0.001$ y colorrectal $p=0.001$).

En los cánceres de mama, pulmón y colón, el sangrado mayor presentó una media de aparición de $42\pm 53,07$; $44\pm 39,72$ y $39\pm 42,89$ días, y medianas 19, 31 y 24, respectivamente. En el caso de los eventos trombóticos, en los mencionados cánceres de mama, pulmón y colorrectal, su ritmo de aparición se produjo con una media de aparición de $85,8\pm 70,26$; $53,9\pm 44,23$ y $63,4\pm 56,73$ días y medianas 60, 43 y 60, respectivamente.

En el caso del cáncer de próstata podían aparecer de forma general, tanto fenómenos trombóticos (media de aparición $62\pm 56,57$ días y mediana 62) como hemorrágicos (media 48 ± 50 días; mediana 29), ($p=0.180$), (Figura 1).

Para el número total de eventos a 6 meses, la comparativa entre eventos hemorrágicos y recidiva trombótica, no fue significativa para ningún cáncer. (Mama $p=0.182$, pulmón $p=0.084$, colorrectal $p=0.121$ y próstata $p=0.283$)

3.3. Recidivas ETV y hemorragias mayores según presentación inicial

La Figura 2 muestra la aparición de eventos de sangrado mayor y de recidiva ETV en función del evento trombótico inicial y la localización de la neoplasia a 6 meses.

En pacientes con cáncer de mama y de próstata que experimentaron TEP o TVP, se observó que los eventos trombóticos y los hemorrágicos podían aparecer inicialmente con una probabilidad similar (cáncer de mama: $p=0.180$ para TVP y $p=0.068$ para TEP; cáncer de próstata: $p=0.317$ para TVP y $p=0.109$ para TEP).

En cuanto a los pacientes con cáncer de pulmón que cursaron con TEP o TVP, se demostró que los eventos de sangrado aparecían antes que los trombóticos ($p=0.001$ para TVP y $p=0.001$ para TEP).

En cambio, en los casos de cáncer colorrectal se encontró que solo aquellos en los que el evento inicial fue una TVP, los eventos de sangrado se presentaban antes que los trombóticos ($p=0.002$), sin embargo, para el TEP los resultados no fueron significativos ($p=0.109$).

Para el número total de eventos a 6 meses, la comparativa entre eventos hemorrágicos y recidiva trombótica según la localización del evento trombótico inicial, no se hallaron diferencias significativas en ninguno de los cánceres. Mama: TVP $p=0.222$ y TEP $p=0.223$; Pulmón: TVP $p=0.129$ y TEP $p=0.110$; Colorrectal: TVP $p=0.158$ y TEP $p=0.237$; Próstata: TVP $p=0.397$ y TEP $p=0.380$.

Como eventos de hemorragia fatal a 6 meses se produjeron: 32 en pacientes con cáncer de pulmón, 17 en cáncer colorrectal, 4 en cáncer de próstata y 3 en cáncer de mama.

3.4. *Mortalidad según localización de la neoplasia y presentación inicial*

Los datos recogidos mostraron una mortalidad de 1829 fallecimientos durante el período de estudio, perteneciendo la mayoría al grupo de cáncer de pulmón (1024, 56% del total de muertes).

Los resultados obtenidos sugieren que la forma de presentación del evento trombótico solo influye de manera significativa en un período de 6 meses en la mortalidad del cáncer de mama ($p<0,001$), pero no en pulmón ($p=0,966$), colorrectal ($p=0,399$) y próstata ($p=0,474$) (Figura. 3).

Si comparamos el resto de cánceres con el cáncer de mama (el que presenta la menor mortalidad con 9,5%) según la forma de presentación, se observó que, si la forma inicial es TVP, este hecho influye de forma significativa en la mortalidad de los otros 3 cánceres: pulmón ($p<0,001$), colorrectal ($p<0,001$) y próstata ($p=0,031$). En cambio, si la forma inicial es TEP, influye significativamente en cáncer de pulmón ($p<0,001$) y colorrectal ($p<0,001$), no siendo así en cáncer de próstata ($p=0,845$) (Figura. 4).

Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia

4. DISCUSIÓN

En pacientes con cáncer, tanto la recurrencia de ETV como la aparición de sangrado u otros efectos adversos derivados del tratamiento quimioradioterápico, dificultan y disminuyen su calidad de vida. Las guías actuales de terapia antitrombótica proponen que todos los pacientes con ETV y cáncer reciban terapia a largo plazo con HBPM durante al menos 6 meses⁷. No obstante, más allá del tercer mes hay escasez de información sobre que factores pueden condicionar el resultado. Nuestros hallazgos, obtenidos de una gran serie de pacientes que presentan cáncer activo y tromboembolismo venoso, muestran diferencias significativas en la tasa de recurrencias ETV y hemorragias mayores en función de la localización de la neoplasia y el evento trombótico inicial.

En nuestra serie, las tasas de hemorragia mayor y recurrencias ETV durante 6 meses con terapia anticoagulante fueron similares en pacientes con cáncer de pulmón (61 vs 48 eventos, respectivamente), cáncer colorrectal (38 vs 15 eventos), cáncer de mama (21 vs 6 eventos) y cáncer de próstata (21 vs 2 eventos), ya que a pesar de que en todos ellos el evento más frecuente era el sangrado mayor, no se pudieron establecer diferencias significativas.

No obstante, con independencia de que los eventos totales a 6 meses no fueran significativos, podemos establecer de forma genérica que, en los primeros meses del tratamiento, los eventos de sangrado mayor ocurrieron antes que la recidiva trombótica en pacientes con cáncer de mama ($p=0.028$), pulmón ($p=0.001$) y colorrectal ($p=0.001$), no así en cáncer de próstata ($p=0.180$).

Estos resultados contrastan significativamente con los de los ensayos clínicos aleatorizados publicados por los estudios CLOT¹⁵ y CATCH¹⁶, en los que en el mismo periodo mencionado de 6 meses, el evento recurrente más frecuente de forma significativa era el TEV sintomático.

Es complejo establecer el motivo de estas diferencias, pero es importante considerar que, tal y como se establece en los criterios de inclusión de ambos estudios, se realizó una elección de pacientes con menor comorbilidad y una situación clínica más favorable, mientras que en nuestra serie se recogen todos los pacientes con ETV y cáncer, sin limitación alguna.

Cuando desglosamos los eventos totales según la localización del evento trombótico inicial encontramos algunas diferencias. Aquellos pacientes que presentaron cáncer de pulmón ($p=0.001$) o colorrectal ($p=0.002$) y presentaron una TVP como primer evento trombótico, los eventos de sangrado mayor ocurren con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento anticoagulante que las recidivas de ETV. Cuando el evento inicial es un TEP solo aquellos pacientes con cáncer de pulmón ($p=0.001$) presentan mayor número de eventos de sangrado que de ETV al comienzo del tratamiento. Cabe destacar que, aunque parezca que el cáncer de pulmón tenga tendencia al sangrado de forma general, determinados estudios¹² llegaron a la conclusión que en los primeros meses de tratamiento anticoagulante los eventos trombóticos casi duplicaban a los eventos de sangrado, obteniendo, en el presente estudio resultados diferentes.

Determinados factores son capaces de elevar el riesgo relativo (RR) de sangrado en los pacientes con cáncer (IMPROVE)¹⁷, como la edad >75 años, la trombocitopenia, el $FG < 30$ ml/min o la presencia de metástasis¹². Cabe preguntarse si alguno de ellos podría influir significativamente en la diferencia de nuestros resultados. Tanto la edad como el porcentaje de pacientes con metástasis son prácticamente similares entre los estudios CLOT¹⁵, CATCH¹⁶ y el nuestro, con lo que no pensamos que haya podido influir en nuestros resultados. Respecto al $FG < 30$ ml/min y a la trombocitopenia, CLOT no incluye estas variables. En el estudio CATCH, las diferencias con el FG no parecen significativas (1% CATCH vs 4,5%), pero sí con respecto a la trombocitopenia ya que CATCH obtiene resultados contrarios a IMPROVE¹⁷, descartándola como posible factor de riesgo (RR 0,72. [IC 0,24-2,14]).

Posiblemente el factor tiempo sea decisivo para el desarrollo de los eventos hemorrágicos. Aquellas quimioterapias más intensas durante los primeros meses de tratamiento pueden aumentar el riesgo hemorrágico, de forma que, sumado a la terapia antitrombótica, desencadenaría dichos eventos. Es consecuente pensar, que en aquellos cánceres que presenten mayor riesgo de eventos de sangrado al comienzo del tratamiento anticoagulante, habría que realizar una terapia individualizada, minimizando así los efectos adversos. Sin embargo, intentar predecir de forma exacta el riesgo que va a tener un paciente de presentar una recidiva de ETV o de sangrado mayor es sumamente

complicado, e incluso, estudios como el Khorana Score¹⁸ no pudieron obtener resultados precisos sobre la mortalidad, recurrencia de TEV o hemorragia mayor en estos pacientes.

La mayoría de los pacientes de la base de datos RIETE estuvieron anticoagulados con HBPM, tanto en la fase aguda como en la crónica, con excepción de los de cáncer de próstata (Tabla 2). En relación con esto, los estudios CLOT y CATCH, comparaban la eficacia entre HBPM y AVK como terapias anticoagulantes frente a la aparición de hemorragias mayores y recurrencias de ETV. Considerando específicamente los eventos de sangrado mayor, éstos presentan una mínima tasa superior en los pacientes tratados con HBPM respecto a AVK, aunque dichos resultados no son estadísticamente significativos.

Estos ensayos, que respaldan la recomendación para la terapia prolongada con HBPM en pacientes con ETV y cáncer, se realizaron agrupando pacientes con cáncer de muy diferentes localizaciones^{15-16,19}. Este hecho supone una gran heterogeneidad de condiciones y variables, los resultados obtenidos en referencia a recurrencias tromboembólicas venosas y hemorragias son difíciles de interpretar, no de forma global, pero sí de forma específica para cada tipo de neoplasia.

A pesar de que las HBPM siguen siendo el tratamiento anticoagulante de elección⁷, en los últimos años se han llevado a cabo nuevos ensayos clínicos aleatorizados con los ACOD en este tipo de pacientes. Estos ensayos fase III demostraron que tanto el rivaroxaban²⁰ como el apixaban²¹ son capaces de reducir de forma significativa la recidiva tromboembólica frente a HBPM, sin aumentar el riesgo de sangrado mayor (riesgo que incluso presenta índices ligeramente inferiores en apixaban aunque de manera no significativa). Es importante considerar que el número de tipos de cáncer incluidos en estos ensayos es considerable, lo que genera una dificultad en la interpretación específica de resultados en cada neoplasia.

Finalmente, de modo general, la presencia de eventos trombóticos, supone una menor esperanza de vida en el contexto del cáncer, con independencia de la localización de la neoplasia, e incluso de su agresividad. No obstante, en nuestro estudio se observa que, en función del evento trombótico inicial, la mortalidad varía de forma significativa únicamente en el

cáncer de mama ($p < 0,001$) (Figura. 3), mostrando una diferencia de casi el 6% (Tabla 4), pudiendo tener significado pronóstico.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque en el registro se incluyen las terapias específicas y factores de riesgo ETV adicionales durante el seguimiento, en nuestro estudio hemos decidido no considerarlas, fundamentalmente por razones de la complejidad de análisis y el efecto que tendría excediendo con mucho la limitación de espacio. En segundo lugar, se han incluido pacientes con TEP sintomática, confirmada por pruebas objetivas. Posiblemente, la muestra de pacientes obtenida del registro RIETE con síntomas de TEP puede haber sido sobreestimada²². No obstante, nuestro estudio refleja situaciones habituales en la práctica clínica diaria y, por lo tanto, también están presentes en otros estudios de cohortes y ensayos aleatorizados. En tercer lugar, los datos sobre histología, diferenciación y grado, clasificación TNM, pruebas moleculares y grado ECOG, no se registraron en nuestro estudio y, por lo tanto, no pudimos evaluar el efecto de estos parámetros sobre los resultados clínicos. Por último, al utilizar la base de datos RIETE para obtener la muestra, y al no tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, el tipo de las HBPM no se encuentra estandarizado, lo cual podría haber influido en nuestros resultados.

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, obtenidos a partir de una gran serie de pacientes que presentan cáncer activo y tromboembolismo venoso (RIETE), muestran diferencias significativas en la recurrencia de ETV y eventos hemorrágicos mayores según la localización de la neoplasia y el evento trombótico inicial, estableciéndose que los eventos hemorrágicos ocurren, desde una perspectiva general, antes que los trombóticos en el cáncer de mama, pulmón y colorrectal en el período evaluado de 6 meses.

Cuando el evento inicial fue una TVP, los pacientes con cáncer de pulmón y colorrectal sufrieron mayor incidencia de eventos hemorrágicos que de recidiva TEV en los primeros meses de tratamiento, no siendo así para cáncer de mama y de próstata. Cuando el evento inicial era un TEP, se producía esta misma situación únicamente en el cáncer de pulmón

Adicionalmente, se pudo observar que la mortalidad era significativamente menor en aquel grupo en el que su evento inicial había sido una TVP, vs TEP, en los pacientes con cáncer de mama, no encontrándose diferencias significativas en este aspecto en los restantes cánceres estudiados.

Nuestros resultados contrastan significativamente con los de los ensayos clínicos aleatorizados publicados por otros estudios (CLOT y CATCH), en los que, en el mismo periodo de tiempo, el evento recurrente más frecuente de forma significativa era el TEV sintomático. No obstante, resulta complejo con la información empleada establecer el motivo preciso de estas diferencias.

En función de estos datos, podría plantearse la necesidad de realizar un tratamiento individualizado según las características basales del paciente para cada localización del cáncer y cada forma de presentación de la ETV inicial, en especial en aquellos tumores y presentaciones iniciales en los que los eventos de sangrado han ocurrido con mayor antelación. Los hallazgos obtenidos en el presente trabajo, los nuevos estudios con terapias de anticoagulación de acción directa y las mejoras de los nuevos tratamientos quimioterápicos, sugieren la necesidad del desarrollo de estrategias específicas de terapia anticoagulante para estos pacientes, como campo de actuación para futuros estudios.

Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia

6. ANEXOS

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º Con Fecha 25/02/20 este Comité ha revisado la documentación referida al estudio:

Tipo de estudio: **Trabajo de Investigación**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No consta	No procede
Trombosis asociada a cáncer : propuesta de tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia	
Versión Protocolo	
Vs. De 25/02/20	

Evaluo los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

D. Álvaro Castillo Navarro.

Lo que firmo en Cartagena, 03 marzo de 2020.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

E.O. 2020-04 TFG- A. Castillo Navarro.doc

1 de 1



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia
Tif 968 110752 hgusinvestigacion@gmail.com

Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique medical de l'Hotel-Dieu de Paris. 2nd ed. Paris: Bailliere, J.B.; 1865;654-712.
2. Trombo.info [Internet] Madrid. FUENTE Foundation; 2015. [Actualizado Octubre 2018; consultado 12 Enero 2020]. Disponible en: <https://trombo.info/factores-de-riesgo-2/cancer/>
3. Pachón V, Ramos MJ, Rebollo MA, Ballesteros D, Iglesias L, Romera-Villegas A. et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. MedClin (Barcelona). 2015;144(1):3-15.
4. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:3–14.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving out patient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007;5:632-4.
6. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013;122: 1712–23.
7. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019;20:566-81.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2):419-96.

9. SEOM: Sociedad española de oncología médica. II Consenso SEOM sobre la Enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer [Internet]. 3º Volumen. 2ºed. Barcelona: Esmon Publicidad S.A. 1978; 2013 [Actualizado 10 Febrero 2020; consultado 11 Marzo 2020] Disponible en:
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II_Consenso_SEOM_enf_tromboembolica_cancer.pdf
10. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2013;131(1):59-62.
11. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
12. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, PérezDuctor C, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.*2017;130(3):337-47
13. Trujillo-Santos J, Martos FM, Font C, Farge-Bancel D, Rosa V, Lorenzo A, et al. Analysis of clinical factors affecting the rates of fatal pulmonary embolism and bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. *Heliyon.* 2017;16;3(1):e00229.
14. Verso M, Di Nisio M. Management of venous thromboembolism in cancer patients: Considerations about the clinical practice guideline update of the American Society of Clinical Oncology. *Eur J Intern Med.* 2020;71:4-7.

15. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al; Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53
16. Kamphuisen PW, Lee AYY, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al; CATCH Investigators. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1069-77
17. Ecosus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest.* 2011;139(1):69-79
18. Tafur AJ, Caprini JA, Cote L, Trujillo-Santos J, Del Toro J, Garcia-Bragado F, et al. RIETE Investigators. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes. RIETE experience of the Khorana score in cancer-associated thrombosis. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1192-8
19. 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
20. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23

21. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-21

22. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205:271-7.

8. TABLAS

Tabla 1. Características clínicas según la localización del cáncer.

	Mama	Próstata	Colorrectal	Pulmón
Pacientes, N	2105	1367	2529	2718
Características clínicas				
Género (hombre)	45 (2,1%)	1367 (100%)	1447 (57,2%)	1951 (71,8%)
Edad(media±DE) (n=8682)	67±13	75±9	69±12	65±11
Peso (kg±DE) (n = 8682)	71±15	77±13	72±14	72±14
Características cáncer				
Metástasis (n = 8438)	911 (44,7%)	512 (39,2%)	1414 (57,8%)	1980 (74,7%)
Quimioterapia	1199 (57%)	428 (31,3%)	1477 (58,4%)	1440 (53%)
Radioterapia	349 (16,6%)	179 (13,1%)	223 (8,8%)	476 (16,5%)
Hormonoterapia	835 (39,7%)	629 (46%)	39 (1,5%)	36 (1,3%)
Inmunoterapia	13 (0,6%)	0 (0,0%)	13 (0,5%)	45 (1,7%)
No tratamiento recibido	165 (7,8%)	244 (17,8%)	626 (24,8%)	632 (23,3%)
Tratamiento desconocido	15 (0,7%)	12 (0,9%)	25 (1,0%)	22 (0,8%)
Comorbilidades				
EPOC	159 (7,6%)	198 (14,5%)	209 (8,3%)	630 (23,2%)
Fallo cardiaco crónico	88 (4,2%)	105 (7,7%)	118 (4,7%)	136 (5,0%)
FG ≤50(mL/min)	478 (22,7%)	349 (25,5%)	575 (22,7%)	375 (13,8%)
FG ≤30(mL/min)	115 (5,5%)	105 (7,7%)	123 (4,9%)	63 (2,3%)
Sangrado mayor reciente	28 (1,3%)	42 (3,1%)	92 (3,6%)	59 (2,2%)
Anemia (n =8707)	1013 (48,2%)	782 (57,3%)	1675 (66,3%)	1634 (60,2%)
Diabetes (n = 6248)	208 (13,6%)	161 (18,8%)	328 (18,0%)	333 (16,3%)
Plaquetas <100.000 (n = 8707)	59 (2,8%)	34 (2,5%)	90 (3,6%)	182 (6,7%)
Plaquetas >450.000 (n = 8707)	56 (2,7%)	35 (2,6%)	150 (5,9%)	209 (7,7%)
Factores de riesgo ETV				
Antecedente quirúrgico	249 (11,8%)	180 (13,2%)	503 (19,9%)	190 (7,0%)
Inmovilización ≥4 días	281 (13,3%)	228 (16,7%)	362 (14,3%)	503 (18,5%)
Estrógenos (n = 8593)	451 (21,5%)	223 (16,8%)	24 (1,0%)	30 (1,1%)
Embarazo/puerperio	1 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)	5 (0,2%)
ETV anterior	270 (12,8%)	207 (15,1%)	270 (10,7%)	252 (9,3%)
Presentación inicial				
TEP con o sin TVP	1138 (54,1%)	742 (54,3%)	1325 (52,4%)	1755 (64,6%)
TAS <90 mm/Hg (n = 4905)	44 (3,9%)	22 (3,0%)	41 (3,1%)	62 (3,6%)
FC >100 lpm (n = 4750)	348 (32,3%)	160 (22,4%)	326 (25,5%)	599 (35,6%)
Sat O2 <90% (n = 2559)	179 (30,1%)	100 (22,0%)	128 (21,1%)	284 (31,4%)
TVP aislada	967 (45,9%)	625 (45,7%)	1204 (47,6%)	963 (35,4%)
TVP EEII (n = 3759)	636 (65,8%)	571 (91,4%)	873 (72,5%)	611 (63,4%)
TVP Proximal (n=3759)	516 (56,4%)	489 (78,2%)	770 (64,0%)	493 (51,2%)
TVP Bilateral (n = 3445)	23 (2,6%)	27 (4,5%)	65 (6,0%)	97 (11,0%)
TVP EESS (n = 3759)	252 (26,1%)	34 (5,4%)	215 (17,9%)	267 (27,7%)

DE: Desviación estándar; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EEII: extremidades inferiores
EESS: extremidades superiores; ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; FC: frecuencia cardíaca;
FG: filtrado glomerular; Lpm: Latidos por minuto Sat O2: saturación de oxígeno; TAS: tensión arterial
sistólica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 2. Estrategias de tratamiento según la localización del cáncer.

	Mama	Próstata	Colorrectal	Pulmón
Pacientes, N	2105	1367	2529	2718
Duración de la terapia (media días \pm DE)	314 (\pm 499)	341 (\pm 532)	272 (\pm 373)	181 (\pm 268)
Duración de la terapia (mediana \pm RIQ)	183 (\pm 263)	185 (\pm 255)	170 (\pm 211)	105 (\pm 155)
Tratamiento agudo (n = 8634)				
HBPM o biosimilar	1905 (91,2%)	1234 (91,1%)	2336 (93,4%)	2471 (91,8%)
HNF	103 (4,9%)	68 (5,0%)	93 (3,7%)	137 (5,1%)
Fibrinólisis	13 (0,6%)	14 (1,0%)	10 (0,4%)	20 (0,7%)
AVK	2 (0,1%)	4 (0,3%)	6 (0,2%)	5 (0,2%)
Fondaparinux	26 (1,2%)	19 (1,4%)	36 (1,4%)	33 (1,2%)
ACOD	33 (1,6%)	73 (0,8%)	10 (0,4%)	19 (0,7%)
Otros	6 (0,3%)	5 (0,4%)	9 (0,4%)	6 (0,2%)
Tratamiento crónico (n = 8220)				
HBPM o biosimilar	1330 (65,5%)	615 (46,7%)	1902 (79,2%)	2068 (83,6%)
HNF	8 (0,4%)	6 (0,5%)	9 (0,4%)	16 (0,6%)
AVK	571 (28,1%)	629 (47,8%)	419 (17,5%)	296 (12%)
Fondaparinux	26 (1,3%)	13 (1,0%)	31 (1,3%)	36 (1,5%)
ACOD	91 (4,5%)	47 (3,6%)	34 (1,4%)	52 (2,1%)
Otros	5 (0,2%)	6 (0,2%)	5 (0,2%)	5 (0,2%)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; **AVK:** antivitamina K; **DE:** Desviación estándar; **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular; **HNF:** Heparina no fraccionada; **RIQ:** Rango intercuartílico.

Tabla 3. Eventos ocurridos durante 6 meses de tratamiento anticoagulante.

	Mama	Próstata	Colorrectal	Pulmón
Pacientes, N	2105	1367	2529	2718
Recidiva ETV	6 (0,3%)	2 (0,1%)	15 (0,6%)	36 (1,3%)
Hemorragia mayor	21 (1%)	21 (1,5%)	38 (1,5%)	61 (2,2%)
Gastrointestinal	8	7	27	20
Genitourinario	1	8	4	1
Cerebral	7	4	1	16
Hematoma*	1	1	2	1
Hemoptisis				7
Retroperitoneal	2		2	4
Hemopericardio				6
Hemotórax				2
Epistaxis				2
Retiniana		1		
Otros	2		2	2
Mortalidad	201 (9,5%)	144 (10,5%)	431 (17%)	1024 (37,7%)

*: Localización muscular o cutánea; **ETV:** Enfermedad tromboembólica venosa
TVP: trombosis venosa profunda

Tabla 4. Eventos a 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante según forma de presentación (TVP o TEP)

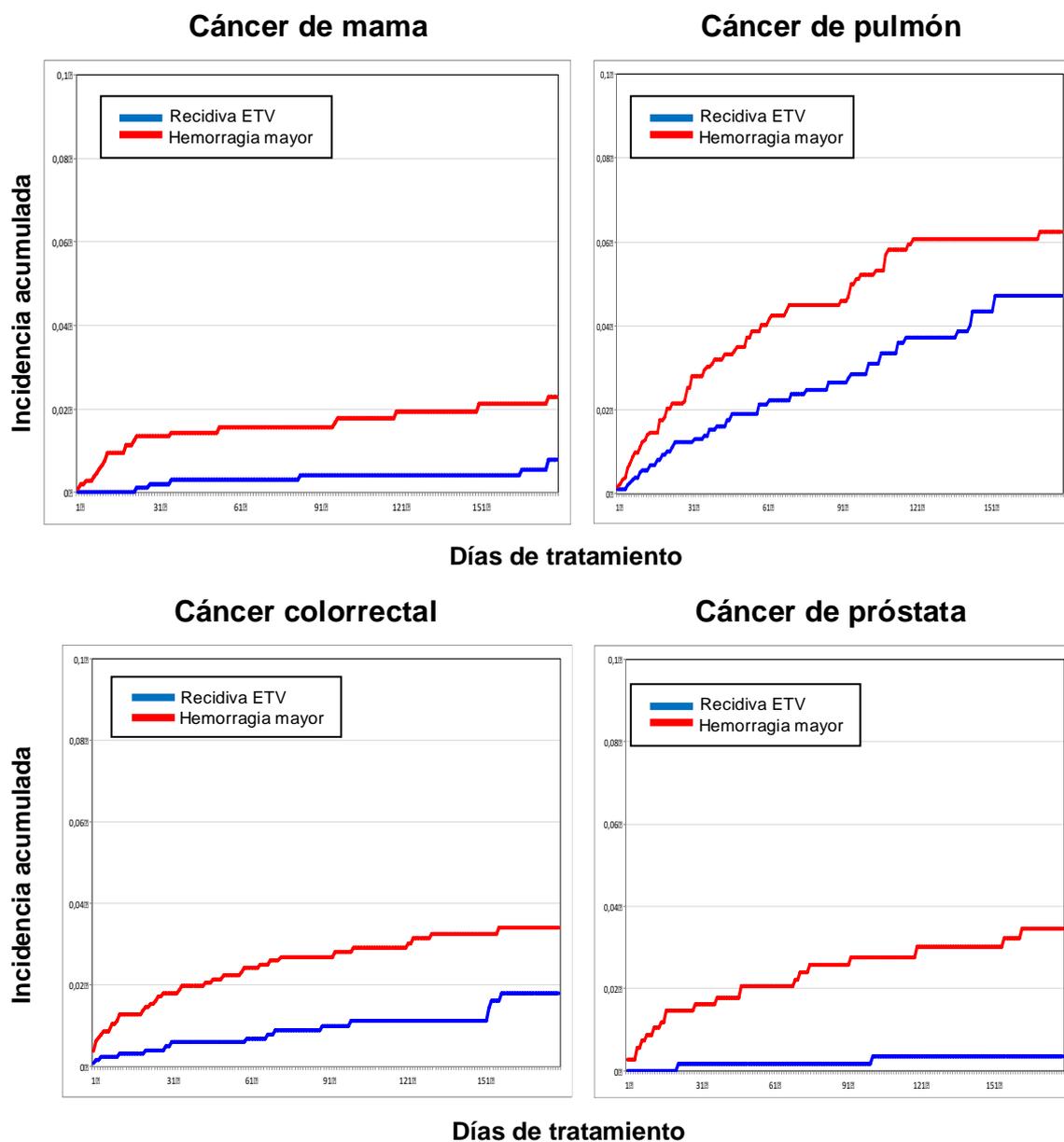
	Mama	Próstata	Colorrectal	Pulmón
Pacientes con TVP	967	625	1,204	963
Eventos a 6 meses				
Recidiva ETV	2 (0,2%)	1 (0,2%)	12 (1%)	16 (1,7%)
Media días \pm DE	100 (\pm 108,9)	22	66 (\pm 51,9)	54,56(\pm 46)
Mediana días	100	22	64	41,5
Hemorragia Mayor	7 (0,72%)	6 (1%)	13 (1,1%)	23 (2,4%)
Media días \pm DE	53,71 (\pm 58,9)	48,66 (\pm 47,6)	25,5 (\pm 30,2)	32,56 (\pm 30,5)
Mediana días	23	42	11	21
Mortalidad	64 (6,6%)	61 (9,7%)	196 (16,3%)	346 (36%)
Eventos a 12 meses				
Recidiva ETV	4(0,4%)	2(0,3%)	15(1,2%)	20 (2,1%)
Hemorragia Mayor	8(0,8%)	9(1,4%)	16(1,3%)	24 (2,5%)
Mortalidad	80 (8,3%)	72(11,5%)	220(18,3%)	406 (42,2%)
Pacientes con TEP	1,138	742	1,325	1,755
Eventos a 6 meses,				
Recidiva ETV	4(0,35%)	1 (0,13%)	3 (0,2%)	20 (1,1%)
Media días \pm DE	78,75 (\pm 63,8)	102	53 (\pm 86,6)	53,4 (\pm 44)
Mediana días	60	102	4	44
Hemorragia Mayor	14 (1,2%)	15 (2%)	25 (1,9%)	38 (2,2%)
Media días \pm DE	36,85 (\pm 51,2)	47,26(\pm 52,6)	45,7 (\pm 47,2)	50,52(\pm 43,4)
Mediana días	12	29	18	36,5
Mortalidad	137 (12%)	83 (11,2%)	235 (17,7%)	678 (38,6%)
Eventos a 12 meses				
Recidiva ETV	4(0,35%)	2(0,27%)	4(0,3%)	21(1,2%)
Hemorragia Mayor	15(1,3%)	18(2,4%)	32(2,41%)	43(2,5%)
Mortalidad	159(14%)	101(13,6%)	277(21%)	782(44,6%)

DE: Desviación estándar; ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

Trombosis asociada a cáncer: evaluación de un tratamiento anticoagulante individualizado según la localización de la neoplasia

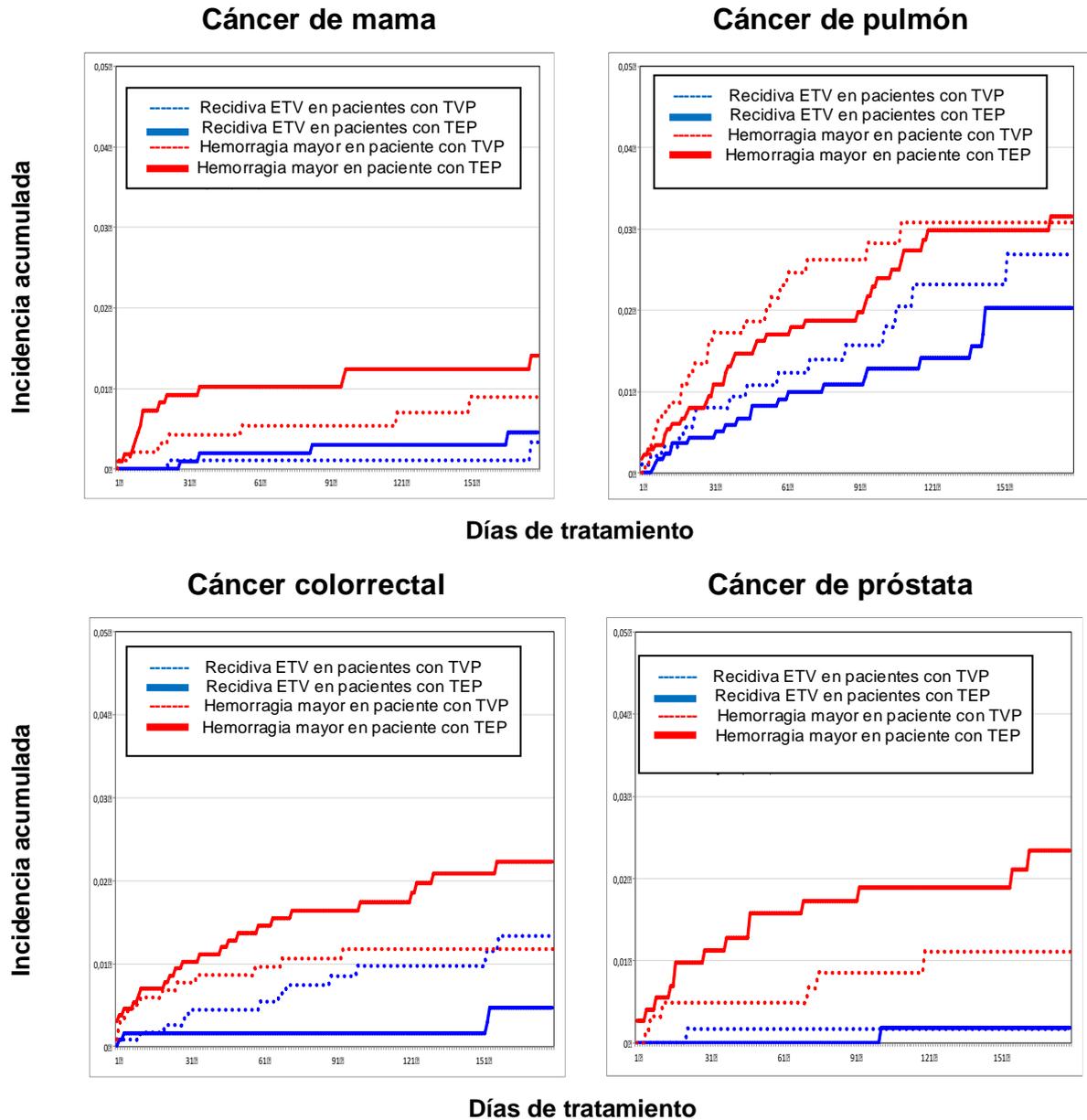
9. FIGURAS

Figura 1. Recidivas ETV y hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante según la localización de la neoplasia.



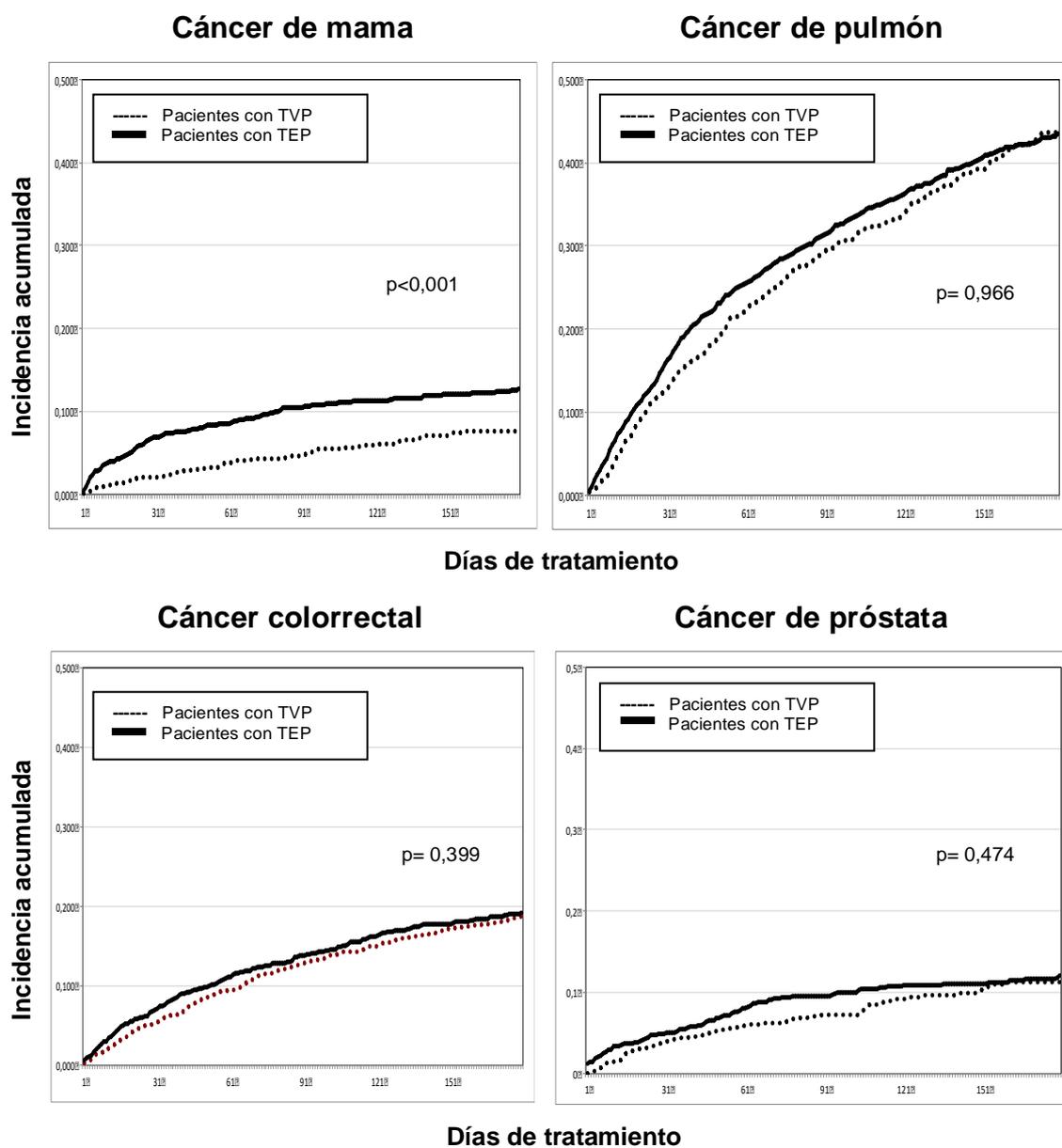
ETV: Enfermedad tromboembólica venosa

Figura 2. Recidivas ETV y hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante según la localización de la neoplasia y forma de presentación (TVP o TEP).



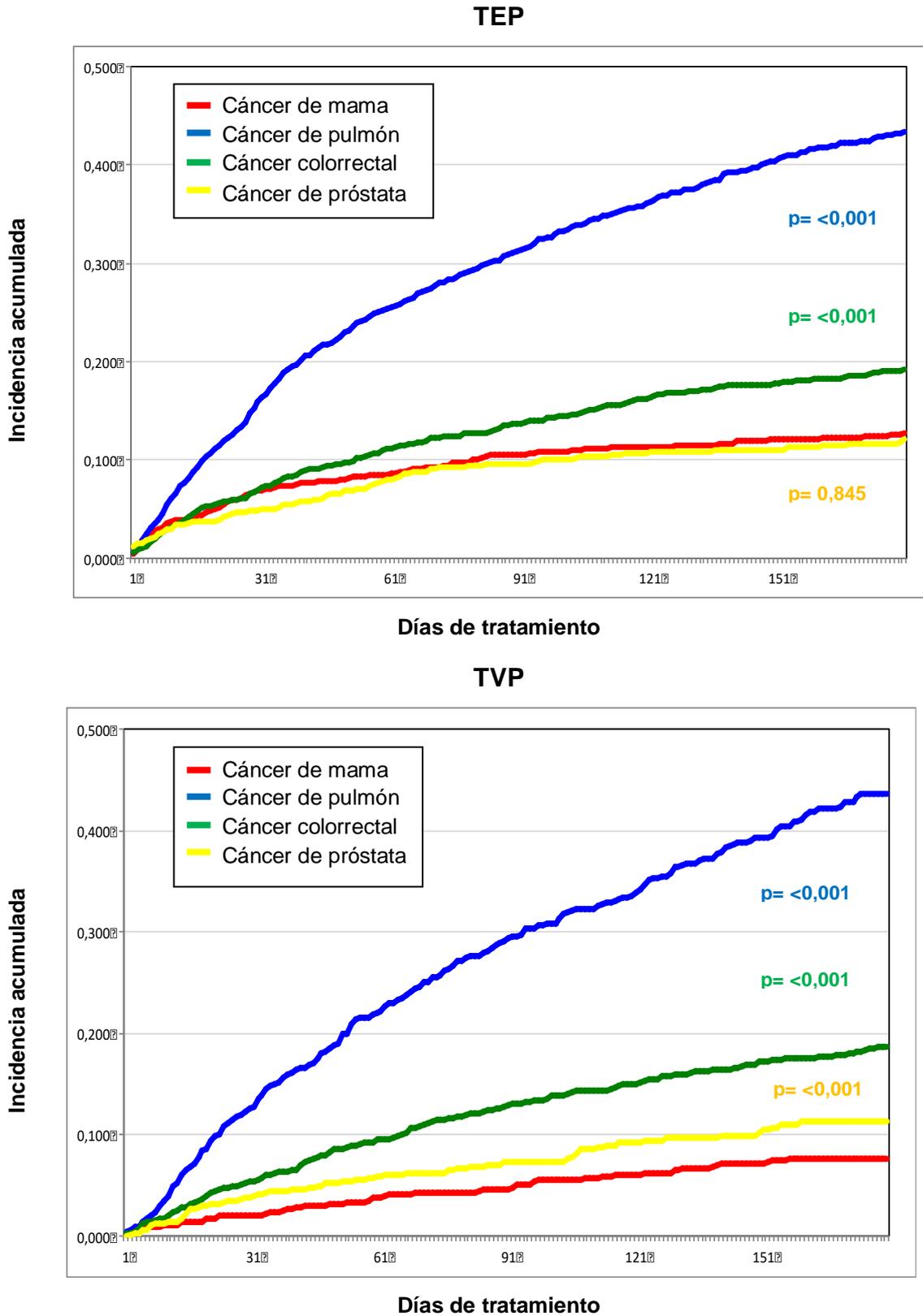
ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

Figura 3. Mortalidad según localización de la neoplasia y forma de presentación (TEP o TVP).



TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

Figura 4. Mortalidad según tipo de presentación (TEP vs. TVP) en comparativa con cáncer de mama.



TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

