

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 29

Revisión

Enfermedad tromboembólica arterial y cáncer

Dr. David Fernández Garay
Dr. Francisco José García Verdejo
Dra. Natalia Luque Caro



sanofi



Dr. David Fernández Garay

Licenciado en Medicina por la Universidad de Murcia. Especialista en Oncología Médica desde 2020 tras finalizar la residencia en el Hospital Universitario de Jaén. Actualmente trabaja como médico adjunto en Hospital Costa del Sol (Marbella). Máster Universitario en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud por la Universidad de Huelva. Especialista Universitario en Enfermedad Tromboembólica Venosa y Cáncer por la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Miembro de la sección de Trombosis y Cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).



Dr. Francisco José García Verdejo

Facultativo Especialista de Oncología Médica desde el año 2017 en el Hospital Universitario de Jaén. Máster Universitario en Biomedicina y Biotecnología en la Universidad de Jaén. En la actualidad, se dedica principalmente a patología oncológica digestiva y genitourinaria. Investigador activo en ensayos clínicos de cáncer colorrectal y cáncer genitourinario en el Hospital Universitario de Jaén. Coinvestigador y coordinador de varios proyectos de investigación en desarrollo, algunos de ellos en colaboración con la Universidad de Jaén. Miembro de Sociedades Científicas, entre ellas, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y su sección de Trombosis y Cáncer.



Dra. Natalia Luque Caro

Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada. Facultativa Especialista en Oncología Médica en el Hospital Universitario de Jaén, se dedica principalmente a la patología oncológica digestiva y del sistema nervioso central. Máster en Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular por la Universidad de Granada. Especialista Universitaria en Enfermedad Tromboembólica y Cáncer por la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Investigadora en ensayos clínicos de cáncer colorrectal y carcinoma hepatocelular en el Hospital Universitario de Jaén. Coinvestigadora y coordinadora de varios proyectos de investigación en colaboración con la Universidad de Jaén y con la Universidad de Granada. Miembro de la sección de Trombosis y Cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Sobre esta monografía:

Tiene como objetivo ofrecer una mayor comprensión de la trombosis arterial asociada al cáncer, mediante una revisión amplia de los principales estudios publicados al respecto.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN

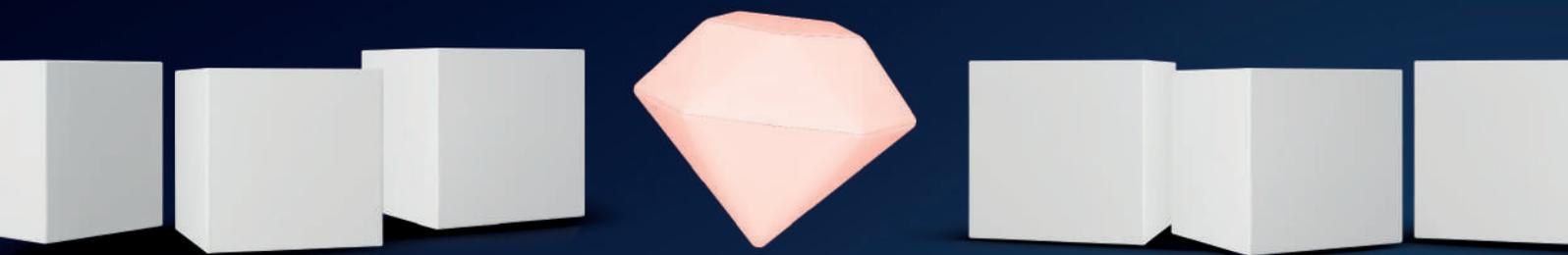
Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

Solo Clexane[®] es **Clexane[®]**

+ Evidencia + Experiencia + Confianza

Solo Clexane[®] es **tu aliado original** con
mayor evidencia y al **mejor precio**^{1,2}



1. PubMed.gov [Base de datos en línea]: NIH National Library of Medicine. Disponible en [última consulta **octubre 2023**]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> **2.** Precios de los tratamientos disponibles en: Bot PLUS 2.0 [en línea]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en [último acceso **octubre 2023**]: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>.

Ver ficha técnica [aquí](#)

sanofi

CLEXANE[®]
enoxaparina

ONCOLOGY

THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 29

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Enfermedad tromboembólica arterial y cáncer

Dr. David Fernández Garay, Dr. Francisco José García Verdejo,

Dra. Natalia Luque Caro

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen | 6 |
| Introducción | 7 |
| Epidemiología de la trombosis arterial asociada a cáncer | 7 |
| Trombosis arterial como predictor de cáncer oculto | 9 |
| Mecanismos fisiopatológicos de la trombosis arterial y cáncer | 9 |
| Tipo de eventos tromboembólicos arteriales | 11 |
| Factores de riesgo de la trombosis arterial | 12 |
| Tratamientos oncológicos relacionados con la trombosis arterial y cáncer | 13 |
| Profilaxis de enfermedad tromboembólica arterial y cáncer | 16 |
| Puntos clave | 18 |
| Bibliografía | 19 |

Enfermedad tromboembólica arterial y cáncer

Dr. David Fernández Garay, Dr. Francisco José García Verdejo, Dra. Natalia Luque Caro
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Jaén.

Correspondencia:
David Fernández Garay
E-mail: davidfg112@gmail.com

Resumen

La asociación entre cáncer y enfermedad tromboembólica venosa (ETV) ha sido bien estudiada en los últimos años, sin embargo, aún queda mucho por conocer sobre su relación con la trombosis arterial (TA).

La TA es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, con una incidencia del 1,1-4,8% a los seis meses del diagnóstico. Se ha descrito un riesgo de 2-7 veces mayor de TA en los pacientes con cáncer, más marcado en los primeros seis meses desde el diagnóstico, y que multiplica por 3-4 el riesgo de muerte. En ocasiones, su aparición puede ser predictor de un cáncer oculto.

Entre los biomarcadores predictores de TA en pacientes con cáncer, se encuentra la elevación de los niveles de neutrófilos y la selectina P soluble. Los eventos tromboembólicos arteriales más reportados en la literatura son el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV), siendo la edad, el tabaquismo y la hipertensión los factores de riesgo cardiovascular más frecuentemente asociados a esta enfermedad.

El riesgo de TA no solo está relacionado con las características biológicas del paciente, sino también con el tipo de tumor y el tratamiento utilizado contra el cáncer. Al igual que sucede con la ETV, los tumores de pulmón, páncreas, estómago y sistema nervioso central, son los que tienen mayor riesgo de TA. Citostáticos como el cisplatino y el fluoruracilo, anticuerpos monoclonales antiangiogénicos e inhibidores de la tirosina cinasa con efecto antiangiogénico, están relacionados con un mayor riesgo de incidencia de TA. La evidencia científica es escasa en relación a la trombopprofilaxis y al tratamiento de eventos trombóticos arteriales en los pacientes con cáncer.

Introducción

Desde el siglo XIX, se dispone de evidencia sobre la asociación entre enfermedad tromboembólica y cáncer de la mano de Trousseau, quien describió los fenómenos trombóticos como un síndrome paraneoplásico al advertir que los pacientes oncológicos presentaban con frecuencia edemas dolorosos en las extremidades¹.

La asociación entre TA y cáncer ha sido una cuestión menos estudiada que en el caso de la ETV y, un ejemplo de ello, es la falta de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre anticoagulantes en pacientes oncológicos que desarrollan eventos trombóticos arteriales². Sin embargo, en los últimos años, se han publicado varios estudios poblacionales con un gran número de pacientes que han ayudado a una mayor comprensión de la TA y el cáncer.

Al igual que la población general, estos pacientes tienen un riesgo aumentado de TA debido probablemente al estado procoagulante asociado al cáncer, a los factores de riesgo cardiovascular y a los tratamientos antitumorales. Su aparición tiene un impacto negativo en el transcurso de la enfermedad, pudiendo mermar la calidad de vida del paciente, limitar el arsenal terapéutico contra el tumor y empeorar, por tanto, el pronóstico global³.

Desafortunadamente para los médicos, las guías de práctica clínica actuales no incluyen recomendaciones específicas sobre la prevención y el tratamiento de la TA asociada a cáncer, centradas principalmente en la ETV⁴.

Epidemiología de la trombosis arterial asociada a cáncer

En relación a la carga mundial de trombosis, la tasa de incidencia global de TA en la población general para sus dos formas más frecuentes, como son el IAM y el ACV isquémico, se estima en 139,3 y 114,3 por 100.000 personas, respectivamente⁵.

La incidencia de esta complicación en la población oncológica varía entre los estudios publicados, debido a la heterogeneidad en el diseño, los tipos de eventos trombóticos incluidos, la clase de tumores seleccionados y el tiempo de seguimiento, situándose en torno al 1,1-4,7% a los seis meses tras el diagnóstico de cáncer⁶⁻¹² (Tabla 1).

Un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas con 279.719 pacientes de la base de datos americana *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), entre 2002 y 2011,

objetivó una incidencia acumulada de TA a los seis meses del 4,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 4,6-4,8%) en el grupo de pacientes con cáncer, en comparación con el 2,2% (IC del 95%; 2,1-2,2%) en el grupo control. Hubo una mayor incidencia de ACV respecto al IAM a los seis meses en el grupo de pacientes con cáncer (3% [IC del 95%; 2,9-3,1%] frente al 2% [IC del 95%; 1,9-2,0%]). Atendiendo al tipo de cáncer, los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón fueron los que tuvieron la incidencia más alta a los seis meses (8,3%; IC del 95%; 8,0-8,5%), seguida del cáncer gástrico (6,5%; IC del 95%; 5,9-7,1), de páncreas (5,9%; IC del 95%; 5,5-6,4) y colorrectal (5,9%; IC del 95%; 5,7-6,1)⁸.

El grupo de Viena *Cancer and Thrombosis Study* (CATS) realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó 1.880 pacientes con cáncer y una mediana de seguimiento de dos años, observando una incidencia acumulada del 2,6% de desarrollar TA en ese periodo. El tipo de evento más frecuente fue el IAM (41,7%), seguido del ACV (33,3%) y los eventos arteriales periféricos (25%). Durante el periodo de seguimiento, se objetivó una tasa más alta de TA durante los primeros seis meses, que luego disminuyó fuertemente y se mantuvo constante en el tiempo⁹.

En el congreso de la *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) de 2020, Mulder *et al.* presentaron los datos de un estudio de cohortes retrospectivo con 458.452 pacientes daneses, informando de una incidencia de TA del 1,60% (IC del 95%; 1,57-1,64%) a los seis meses del diagnóstico de cáncer, en comparación con 0,89% (IC del 95%; 0,88-0,91%) en el grupo control. La incidencia más elevada se describió en los pacientes diagnosticados de tumor cerebral, de hígado y de páncreas¹¹.

En cuanto al riesgo de TA tras el diagnóstico de cáncer, Yu *et al.* realizaron una revisión sistemática incluyendo 12 estudios de cohortes retrospectivos con más de un millón de pacientes, en la que concluyeron que los pacientes con cáncer presentaban un riesgo incrementado tanto de IAM como de ACV. Detectaron que el riesgo de TA era más alto en el mes posterior al diagnóstico de cáncer y que, a su vez, disminuía paulatinamente hasta valores iniciales un año después del diagnóstico. Los tumores asociados con mayor riesgo de TA fueron el cáncer de pulmón y de páncreas y, además, fueron los únicos cuyo incremento del riesgo se mantuvo constante en el tiempo¹².

En otro estudio poblacional con datos de 7.529.481 pacientes con diversos tipos de cáncer procedentes de la base SEER entre 1992-2015, se encontró que el riesgo de ACV entre los pacientes con cáncer era el doble que el de la

Tabla 1. Estudios sobre la incidencia de trombosis arterial en pacientes con distintos tipos de cáncer.

| Estudio | Diseño | Periodo de estudio | Pacientes con cáncer (n) | Tipos de cáncer incluidos con mayor frecuencia | TA n (%) | IAM n (%) | ACVI n (%) |
|--------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Zoller <i>et al.</i> , 2012 ^{6,7} | Cohorte retrospectiva nacional | 1987-2008 | 820.491 | Mama, pulmón, próstata, colon, recto, vejiga, páncreas, estómago, linfoma no hodgkiniano | ND | 34.666 (4,2%) | 31.524 (3,8%) |
| Navi <i>et al.</i> , 2017 ⁸ | Cohorte retrospectiva emparejada | 2002-2011 | 279.719 | Mama, pulmón, próstata, colorrectal, vejiga, páncreas, estómago, linfoma no hodgkiniano | IA 4,7% a 6 meses IA 9,1% a 2 años | IA 2% a 6 meses IA 3,7% a 2 años | IA 3% a 6 meses IA 61% a 2 años |
| Grilz <i>et al.</i> , 2018 ⁹ | Cohorte prospectiva unicéntrica | 2003-2013 | 1.880 | Pulmón, mama, linfoma, cerebral, colorrectal, próstata, páncreas, estómago, mieloma, riñón | 48 (2,5%) IA 2,6 % a 2 años | 20 (1,06%) | 16 (0,85%) |
| Navi <i>et al.</i> , 2019 ¹⁰ | Cohorte prospectiva emparejada | 2003-2007 | 836 | Próstata, mama, origen desconocido, pulmón, colorrectal, vejiga, leucemia, linfoma no hodgkiniano, melanoma | 63 (7,5%) IA 1,8% a 1 año | 36 (4,3%) | 27 (3,2%) |
| Mulder <i>et al.</i> , 2020 ¹¹ | Cohorte retrospectiva emparejada | 1997-2017 | 458.462 | Cerebro, hígado, páncreas, esofagogástrico, pulmón, vejiga, colorrectal | IA 1,60% a 6 meses | ND | ND |
| Grilz <i>et al.</i> , 2021 ¹⁴ | Cohorte retrospectiva | 2006-2007 | 158.675 | Gastrointestinal, pulmón, genitourinario, piel, mama, hematológico | 8.559 (5,4%) | ND | ND |

ACVI: accidente cerebrovascular isquémico; IA: incidencia acumulada; IAM: infarto agudo de miocardio; ND: no disponible; TA: trombosis arterial.

población general y, además, este riesgo se incrementaba en los largos supervivientes¹³. Recientemente, Grilz *et al.* publicaron los resultados de un estudio a nivel nacional con 8.306.244 pacientes a partir de datos procedentes del Sistema de Salud Público Austriaco para cuantificar la asociación entre el cáncer y TA/ETV. Observaron que el riesgo relativo de TA fue siete veces mayor en pacientes con un diagnóstico de cáncer en comparación con sujetos sin cáncer¹⁴.

Al igual que la ETV, estos pacientes pueden presentar fenómenos tromboembólicos recurrentes¹⁵⁻¹⁷ (Tabla 2). En un estudio retrospectivo de un solo centro que incluyó 236 pacientes con cáncer activo diagnosticados de ACV isquémico, se detectaron eventos tromboembólicos recurrentes en el 34% de los casos (el 34% con trombosis venosa profunda, el 31% con ACV isquémico, el 15% con tromboembolismo pulmonar y el 9% con embolia sistémica). Su aparición tuvo un impacto negativo en supervivencia, aumentando el riesgo de mortalidad al doble (cociente de riesgo o *hazard ratio* [HR]: 2,12; IC del 95%; 1,61-2,80) y la histología de adenocarcinoma se asoció de forma independiente con un mayor riesgo (HR: 1,65; IC del 95%; 1,02-2,68)¹⁵.

Por otro lado, se conoce desde hace varios años que la trombosis es una de las principales causas de muerte en los pacientes oncológicos¹⁸. En base a las series publicadas, se ha visto que el desarrollo de una TA se asocia con un incremento de 3-4 veces el riesgo de mortalidad^{8-10,12}. En el trabajo del grupo CATS se hallaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global a los dos años entre aquellos pacientes que desarrollaron una TA durante los tres primeros meses de seguimiento (62,3% frente al 24,8%)⁹.

En el estudio con el mayor número de pacientes con cáncer y ACV publicado, Zaorsky *et al.* informaron de una tasa de mortalidad estandarizada de ACV de 2,17 (IC del 95%; 2,15-2,19), sin diferencias por sexos. Los pacientes diagnosticados a una edad más temprana, en estadio avanzado, con tumores cerebrales y del tracto gastrointestinal (de páncreas, hígado y esófago) se asociaron con una tasa de mortalidad estandarizada más alta¹³.

Los predictores de mortalidad en el ACV asociado al cáncer incluyen la gravedad del accidente cerebrovascular, la presencia de metástasis, diabetes, mecanismos criptogénicos y niveles elevados de proteína C-reactiva y dímero D¹⁹.

Tabla 2. Estudios sobre eventos tromboembólicos recurrentes en pacientes con ACV y cáncer.

| Estudio | Nº de pacientes | Tipo de tumor | Características de los pacientes (%) | Retrombosis n (%) |
|-------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kim <i>et al.</i> , 2013 ¹⁵ | 102 | Varios tipos de cáncer | <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer gástrico (18%) • Tumor genitourinario (15%) • Estadío localizado (48%) • Cirugía previa (37%) | 28 pacientes (27%) |
| Navi <i>et al.</i> , 2014 ¹⁶ | 263 | Cualquier cáncer activo, excepto tumores en el SNC | <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer pulmón (32%) • Tumor gastrointestinal (25%) • Adenocarcinoma (60%) • Estadío avanzado (69%) | 90 pacientes (34%): <ul style="list-style-type: none"> • 40 (34%) TVP • 36 (31%) ACV • 17 (15%) TEP • 10 (9%) EAP |
| Parikh <i>et al.</i> , 2017 ¹⁷ | 83 | Tumor primario del SNC | <ul style="list-style-type: none"> • Glioma de alto grado (59%) • Glioma de bajo grado (13%) • Meningioma (11%) • RT previa (71%) | 22 pacientes (27%): <ul style="list-style-type: none"> • 12 (55%) ACV • 8 (36%) TEV • 2 (9%) AIT |

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; EAP: embolia arterial periférica; GI: gastrointestinal; RT: radioterapia; SNC: sistema nervioso central; TEV: tromboembolismo venoso; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Trombosis arterial como predictor de cáncer oculto

Se ha descrito que hasta un 5% de los casos de ETV pueden estar asociados con un cáncer oculto y ser su primera manifestación²⁰. Sin embargo, la evidencia disponible del papel de la TA como presentación inicial de una neoplasia es escasa.

En un estudio poblacional noruego que siguió en el tiempo a 1.474 sujetos que habían sufrido un IAM, se observó que 146 (8,4%) fueron diagnosticados de cáncer *a posteriori*. Se informó una tasa de incidencia de 22,6 por 100.000 personas/año, notablemente mayor en los primeros seis meses desde el IAM y, tras ajustar por diversas variables de riesgo cardiovascular, el IAM se asoció con un aumento del 46% de riesgo de cáncer (HR: 1,46; IC del 95%; 1,21-1,77)²¹. Otra serie danesa con 6.600 pacientes diagnosticados de TA de miembros inferiores, reportó una tasa de incidencia de 27,05 por 100.000 personas/año y un incremento del 35% de riesgo de cáncer (HR: 1,35; IC del 95%; 1,25-1,45), especialmente de pulmón²².

En el congreso de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2017, Rogado *et al.* presentaron los resultados de un estudio unicéntrico español de 381 pacientes diagnosticados de ictus. Observaron que la incidencia de cáncer entre estos supervivientes fue casi el doble (7,6%) de la tasa que se esperaría en la población general, con mayor frecuencia de cáncer de colon, pulmón y próstata. Casi la mitad de los diagnósticos ocurrieron dentro de los primeros seis meses tras el diagnóstico de ACV y casi dos tercios debutaron como enfermedad metastásica o localmente avanzada²³.

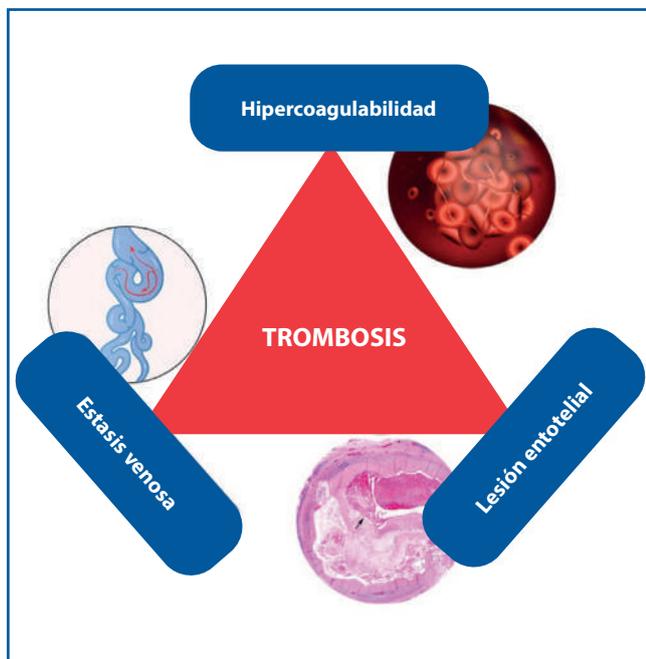
Uno de los estudios que abordó esta cuestión fue el de Navi *et al.*, que incluyó una población de 374.331 pacientes con cáncer y sus respectivos controles, con edades mayores de 67 años. El objetivo fue evaluar el riesgo de TA, definido como IAM o ACV, en el año anterior a la detección del cáncer. Entre los días 360-150 antes del diagnóstico, el riesgo fue similar en ambos grupos. En cambio, desde el día 150 al 1, el riesgo aumentó progresivamente hasta alcanzar su punto máximo en los 30 días previos al diagnóstico de cáncer. Entre los pacientes que presentaron un evento arterial, el 40% debutó en estadio III-IV, siendo el cáncer de pulmón el más frecuentemente diagnosticado, seguido del colorrectal y de próstata²⁴.

Mecanismos fisiopatológicos de la trombosis arterial y cáncer

La tríada de Virchow sirve para explicar el origen de la trombosis venosa, pero también es reproducible para la TA. Según la misma, los tres factores que intervienen en la génesis de un trombo comprenden la lesión endotelial de los vasos sanguíneos, la estasis del flujo sanguíneo y el estado de hipercoagulabilidad (Figura 1).

Existen diversas hipótesis para explicar la TA asociada al cáncer. En el caso del ictus, una de las teorías se basa en que el estado de hipercoagulabilidad produce una endocarditis trombótica no bacteriana con formación de vegetaciones compuestas de plaquetas y fibrina que darían lugar a émbolos hacia el cerebro²⁵. Otra alternativa, en este mismo supuesto, es que el cáncer predisponga al ACV a través de una embolia paradójica de una trombosis venosa²⁶.

Figura 1. Tríada de Virchow en enfermedad tromboembólica.



En comparación con la ETV, las publicaciones sobre biomarcadores responsables de TA y cáncer son escasas, especialmente si se aborda su papel en el riesgo de recurrencia²⁷.

Alteraciones del hemograma

En un análisis de biomarcadores del estudio CATS, publicado en 2019, se observó que un mayor índice de distribución eritrocitaria junto con un recuento elevado de leucocitos y de neutrófilos fueron predictores de mayor riesgo de TA (HR: 4,4, 1,2 y 1,6, respectivamente)²⁸. Sin embargo, al ajustar por edad, sexo y hábito tabáquico, el único parámetro que mantuvo una asociación significativa fue la neutrofilia. Estableciendo como punto de corte de neutrófilos $4,9 \times 10^9/L$, la probabilidad de TA a los 6, 12 y 24 meses fue del 1,8, 2,7 y 3,9%, respectivamente, en pacientes con niveles por encima de este límite; y del 0,5, 0,7 y 1,5%, respectivamente, en pacientes con niveles por debajo del mismo. Los análisis del resto de parámetros, incluida las cifras de plaquetas, no se correlacionaron con un mayor riesgo de desarrollo de TA.

Otro estudio del mismo grupo de trabajo sobre el papel de la ratio plaqueta/linfocito o ratio neutrófilo/linfocito en la enfermedad tromboembólica no detectó una asociación significativa en el riesgo de TA. No obstante, el aumento en

estas ratios sí se asoció de forma independiente con mayor riesgo de mortalidad²⁹.

Dímero D

A diferencia de lo que ocurre en la ETV, los datos preliminares acerca del valor del dímero D para predecir el riesgo de TA en población oncológica no son significativos. En la publicación de Grilz *et al.*, mencionada anteriormente, niveles elevados de dímero D no se relacionaron con un incremento del riesgo de padecer TA. Estos resultados hay que interpretarlos con cautela, ya que los datos publicados son escasos y pueden carecer de la potencia necesaria para demostrar el papel del dímero D en la TA asociada a cáncer²⁸.

Selectina P soluble

Es una proteína presente en plaquetas y células endoteliales con propiedades procoagulantes, cuya asociación con la ETV y el cáncer ha sido bien estudiada²⁹. En el caso de la TA, también se ha constatado que niveles elevados de selectina P soluble se correlacionan con un mayor riesgo de trombosis (HR: 1,9, 1,3-1,27). Situando el punto de corte en $>46,3 \text{ ng/mL}$, la probabilidad de TA a los 6, 12 y 24 meses fue del 1,4, 2,3 y 1,9%, respectivamente, en pacientes con niveles por encima de este dintel; y del 0,9, 1,4 y 1,9%, respectivamente, en pacientes con niveles inferiores al mismo (HR: 2,4; IC del 95%; 1,3-4,6)³⁰.

Hipercolesterolemia

Dado que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo establecido de enfermedad cardiovascular en la población general, se ha investigado su asociación en pacientes oncológicos³¹. Sin embargo, la evidencia disponible en este subgrupo no ha conseguido demostrar una relación significativa entre las cifras elevadas de colesterol y el aumento del riesgo de TA. Si bien cabe destacar que dichos resultados podrían estar sesgados por la pérdida de peso que suele ocurrir en los pacientes con cáncer y que, por lo general, conlleva *per se* un descenso de los niveles de colesterol²⁸.

Trampas extracelulares de neutrófilos

Los neutrófilos activados generan y liberan fibras de cromatina descondensadas y proteínas granulares llamadas trampas extracelulares de neutrófilos, implicadas en procesos de adhesión y activación plaquetaria y de la coagulación³². Se ha demostrado que biomarcadores implicados en la formación de trampas extracelulares de neutrófilos,

como la histona 3 citrulinada, predicen un mayor riesgo de ETV asociada a cáncer³³.

En una cohorte de 957 pacientes oncológicos, se investigó si niveles elevados de histona 3 citrulinada, ácido desoxirribonucleico libre circulante y nucleosomas, se asociaban con un mayor riesgo de TA. No hubo diferencias significativas en el riesgo de TA, pero niveles elevados de histona 3 citrulinada y ácido desoxirribonucleico libre circulante se asociaron con una mayor mortalidad en pacientes con cáncer³⁴.

Mutaciones protrombóticas hereditarias

Las trombofilias hereditarias más frecuentes son la mutación del factor V Leiden, la mutación de protrombina G20210A, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, la deficiencia de antitrombina y el síndrome antifosfolipídico. Múltiples estudios han demostrado su relación con un mayor riesgo de ETV; sin embargo, su asociación con la TA está menos establecida. Más aún, la literatura científica es escasa en los pacientes con cáncer y la evidencia procede de los estudios realizados en la población general^{35,36}.

En 2018, se publicaron los datos de un metaanálisis de estudios de casos y controles de pacientes con trombofilias hereditarias, excluyendo el SAF de los previamente mencionados, e ictus isquémico transitorio. Se demostró que las trombofilias hereditarias, incluyendo el factor V Leiden, la mutación de protrombina, la deficiencia de proteína C y la deficiencia de proteína S, se asociaban con un aumento estadísticamente significativo, aunque pequeño, del riesgo de ACV isquémico, particularmente en pacientes jóvenes³⁷.

En lo que respecta al SAF, existe mucha más evidencia a favor de un incremento en el riesgo de IAM y ACV³⁸. Un estudio americano de casos y controles anidado con más de 8.000 hombres inscritos en el *Honolulu Heart Program*, que fueron seguidos durante 20 años, encontró una asociación entre el anticuerpo anticardiolipina (ACAC) como factor de riesgo de ACV isquémico e IAM³⁹.

Zuckerman *et al.* realizaron un estudio de casos y controles con 216 pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas, emparejados por edad con un grupo de control de 88 sujetos sanos. Su objetivo fue determinar la prevalencia de ACAC en pacientes con cáncer e investigar una posible asociación con la aparición de eventos tromboembólicos. Encontraron que 47 (22%) de los 216 pacientes con cáncer tuvieron ACAC positivos, en com-

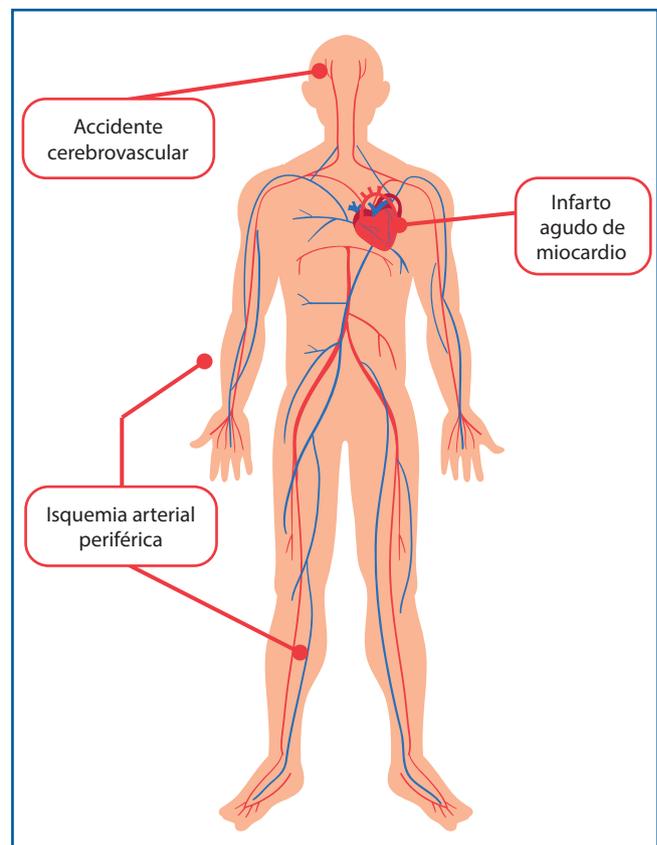
paración con solo 3 (3,4%) en el grupo control ($p < 0,001$). De los 47 pacientes con cáncer y ACAC positivos, 13 (28%) presentaron eventos tromboembólicos en los 12 meses posteriores al diagnóstico, mientras que solo 24 (14%) de los 169 pacientes con cáncer ACAC negativos presentaron un fenómeno trombótico ($p < 0,05$). Además, se observó que los títulos altos de ACAC se correlacionaban con una mayor incidencia de trombosis. Un problema importante de este estudio es que no desglosa los eventos trombóticos en arteriales y venosos⁴⁰.

A pesar de lo anterior, existe controversia en cuanto a la implementación en la práctica clínica de estudios genéticos de trombofilia en pacientes con TA y su uso no está estandarizado⁴¹.

Tipo de eventos tromboembólicos arteriales

Los eventos trombóticos arteriales más frecuentes asociados a cáncer se muestran a continuación (Figura 2).

Figura 2. Tipos de eventos tromboembólicos arteriales.



Accidente cerebrovascular

El ictus se caracteriza por ser un cuadro clínico de inicio agudo secundario a la alteración del flujo cerebral que modifica transitoria o permanentemente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo⁴². Existen dos tipos de ictus, según la naturaleza de la lesión producida, isquémicos o hemorrágicos.

Dentro de los isquémicos, se habla de eventos focales cuando solo afectan a una región del encéfalo, y globales, si la afectación es completa. En base a la duración de la isquemia cerebral focal, se distingue entre el ataque isquémico transitorio y el ictus isquémico. El ataque isquémico transitorio se caracteriza por un episodio breve de disfunción neurológica sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen. El ictus isquémico está ocasionado por la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte circulatorio a un territorio cerebral, lo cual produce un déficit neurológico durante más de 24 horas⁴³.

El proceso diagnóstico en pacientes con sospecha de ictus debe ser ágil y rápido, e incluye la realización de una exploración física y neurológica minuciosa, analítica completa, electrocardiograma, tomografía computarizada de cráneo sin contraste para el estudio del parénquima y angiografía que abarque los troncos supraaórticos⁴⁴.

Infarto agudo de miocardio

El IAM se produce por la necrosis de cardiomiocitos en un entorno clínico compatible con isquemia miocárdica aguda. Se requiere un biomarcador cardiaco elevado, preferiblemente troponina de alta sensibilidad o tipo I, y al menos uno de los siguientes criterios⁴⁵:

- Síntomas típicos de isquemia miocárdica.
- Cambios isquémicos *de novo* en el electrocardiograma.
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el electrocardiograma.
- Evidencia ecocardiográfica de pérdida de miocardio viable o nueva anormalidad en la motilidad del miocardio con un patrón consistente de isquemia.
- Trombo intracoronario detectado por angiografía o autopsia.

Isquemia arterial periférica

El síndrome de isquemia arterial aguda se define como la interrupción brusca de la perfusión sanguínea de una extremidad. Las dos causas principales son la trombosis y la embolia, excluyendo los traumatismos y la yatrogenia.

El diagnóstico es clínico, siendo las características típicas: dolor, palidez, parestesias, parálisis, ausencia de pulso arterial y poiquiloterma. La exploración de los pulsos es crucial e, igualmente, se debe complementar con una exploración general y neurológica dirigida a descartar alteraciones sensitivomotoras del miembro afecto. Como pruebas complementarias, está indicado solicitar una analítica que incluya coagulación, creatinina cinasa y lactato deshidrogenasa, un electrocardiograma, una radiografía de tórax y un ecodópler arterial⁴⁶.

Factores de riesgo de la trombosis arterial

Aunque tradicionalmente se han considerado entidades diferentes, varios estudios realizados en población general han demostrado que la trombosis arterial y venosa comparten factores de riesgo en común⁴⁷. En la Tabla 3, se resumen los principales factores de riesgo asociados a TA^{6-11,48-51}.

Entre los factores de riesgo asociados al paciente con cáncer, estos apenas difieren de los asociados a trombosis arterial en la población general. En el estudio de Grilz *et al.*, el análisis multivariante detectó que el sexo masculino (HR: 2,9; IC del 95%; 1,5-5,6; $p = 0,002$), la edad (HR por aumento de diez años: 1,5; IC del 95%; 1,2-1,7; $p < 0,001$), la hipertensión (HR: 3,1; IC del 95%, 1,7-5,5; $p < 0,001$) y el tabaquismo (HR: 2,0; IC del 95%; 1,1-3,7; $p = 0,022$) se asociaron con un mayor riesgo de TA⁹.

En otros estudios centrados en la asociación de ACV y cáncer, no se encontraron diferencias significativas en los factores de riesgo vascular clásicos en comparación con la población sin cáncer, a excepción del antecedente de tromboembolismo venoso⁴⁹⁻⁵¹.

Entre los factores de riesgo relacionados con el tumor, el riesgo trombótico se ve incrementado en aquellos pacientes que debutan con metástasis a distancia y en los seis meses posteriores al diagnóstico de cáncer, siendo este riesgo más alto en el primer mes. Atendiendo a su localización, las neoplasias de pulmón, riñón, estómago, páncreas y sistema nervioso central, son las que se asocian con un mayor riesgo de TA⁸⁻¹⁰.

En el estudio de Navi *et al.*, se vio incrementado el riesgo de TA de manera constante a mayor estadio tumoral, siendo especialmente alto en los estadios 3 y 4. En un subanálisis de dicho estudio, el riesgo de IAM y de ACV también se correlacionó con el estadio tumoral. Durante los tres

Tabla 3. Factores de riesgo de trombosis arterial en pacientes con cáncer.

| Dependientes del paciente | Dependientes del tumor | Dependientes del tratamiento |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Historia previa de TA y ETV • Sexo masculino • Tabaquismo • Comorbilidades • Mutación JAK2 • Síndrome antifosfolípido antifosfolípido • Elevación de neutrófilos y selectina P soluble | <ul style="list-style-type: none"> • Estadio tumoral (mayor en enfermedad metastásica) • 0-6 meses tras el diagnóstico de cáncer (mayor en el primer mes) • Localización del tumor primario (pulmón, páncreas, estómago, SNC, mama, linfoma) • Alteraciones moleculares (KRAS, STK11, ALK y ROS1) | <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia (cisplatino, fluoropirimidinas) • Anticuerpos monoclonales antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept) • Inhibidores de la tirosina cinasa (sunitinib, sorafenib) • Terapia hormonal • Radioterapia • EPO |

EPO: Eritropoyetina; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; JAK2: cinasas Janus 2; SNC: sistema nervioso central; TA: trombosis arterial; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

primeros meses tras el diagnóstico, el cáncer de pulmón (HR: 3,6; 3,2-4), de páncreas (HR: 3; 2,3-3,7) y de estómago (HR: 3; 2,2-4,3) fueron los que presentaron el mayor riesgo de trombosis⁸.

En los últimos años, la oncología ha evolucionado hacia una medicina de precisión, gracias al conocimiento de diversas alteraciones moleculares presentes en el tejido tumoral. Asimismo, en el campo de la enfermedad tromboembólica también se han descubierto biomarcadores génicos asociados a un mayor riesgo de trombosis. En el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2020, se presentó un estudio observacional retrospectivo con 11.317 pacientes cuyos tumores fueron secuenciados a través del panel MSK-IMPACT que analiza 341 oncogenes y genes supresores de tumores. En el análisis multivariante, alteraciones en KRAS (HR: 2,11; IC del 95%; 1,41-3,16), STK11 (HR: 2,62; IC del 95%; 1,49-4,59) y ROS1 (HR: 5,3; IC del 95%; 1,93-14,58) se asociaron con un riesgo incrementado de TA⁵². Otros estudios retrospectivos seleccionados por el tipo de tumor también demostraron que el reordenamiento ALK en el cáncer de pulmón (HR: 3,15; IC del 95%; 1,18-8,37) y la mutación de cinasas Janus 2 en la trombocitemia esencial (HR: 2,57; IC del 95%; 1,27-5,19) presentaron un riesgo incrementado de trombosis arterial^{53,54}.

En lo que respecta a los factores relacionados con el tratamiento, se conoce desde hace años la asociación de distintos fármacos, como cisplatino, bevacizumab, aflibercept, tamoxifeno o sorafenib, con el riesgo de trombosis arterial⁵⁵.

A diferencia de lo que sucede con la ETV, por el momento, no existen modelos validados que permitan estratificar el riesgo de aparición de una TA en la población con cáncer, ni tampoco predecir el riesgo de recurrencia tras el evento trombótico^{27,56}.

Tratamientos oncológicos relacionados con la trombosis arterial y cáncer

Gracias a los avances en oncología, se han podido incorporar en los últimos años nuevos fármacos que han ampliado enormemente el arsenal terapéutico convencional utilizado para el tratamiento del cáncer. Las terapias biológicas dirigidas, la inmunoterapia o los nuevos tratamientos de radioterapia, han permitido mejorar de forma notable el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, estos “nuevos” tratamientos no solo difieren de la quimioterapia convencional en su actividad farmacológica, sino también en su perfil de toxicidad. Los efectos cardiovasculares, en este caso la TA, son uno de los eventos posibles más temidos relacionados con los tratamientos oncológicos, ya que impactan de forma negativa en el pronóstico y calidad de vida del paciente⁵⁵.

Los tratamientos que a continuación se mencionan tienen un riesgo significativo per se de producir TA, pero es importante destacar que ese riesgo es diferente para cada paciente, ya que influyen diversos factores relacionados con el fármaco, el tumor (tipo de tumor, características histológicas, presencia de metástasis, etc.) y características biológicas del paciente (comorbilidad cardiovascular, susceptibilidad genética, edad, estilos de vida, etc.) (Tabla 4).

Además, en muchas ocasiones, los eventos tromboembólicos pueden ser subclínicos, no pudiendo conocer con certeza la incidencia real de TA en los pacientes oncológicos⁵⁷. Todos estos factores hacen que la TA relacionada con el cáncer sea una enfermedad verdaderamente compleja.

Tabla 4. Ejemplos de fármacos, riesgo y mecanismo principal de trombosis arterial.

| Terapia | Ejemplos de fármacos | Mecanismo principal | Riesgo de TA (+/+++) |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Agentes alquilantes | Cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida | Daño citotóxico endotelial directo. Agregación plaquetaria, reducción de óxido nítrico | ++ |
| Antimetabolitos | 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina | Daño citotóxico endotelial directo. Vasoconstricción. Aumento de niveles de citocinas proinflamatorias | ++ |
| Taxanos | Docetaxel, paclitaxel | Inducción de apoptosis e inhibición de proliferación de CE. Aumenta niveles del TNF | + |
| Ac. monoclonales antiangiogénicos | Bevacizumab, aflibercept | Inhibición de la función protectora que ejerce el VEGF sobre el endotelio. Agregación plaquetaria | +++ |
| Ac. monoclonales no antiangiogénicos | Panitumumab, cetuximab | Desconocido. Posible agregación plaquetaria y aumento de niveles de citocinas proinflamatorias | + |
| TKI con actividad antiangiogénica | Sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, vandetanib | Inhibición de la función protectora que ejerce el VEGF sobre el endotelio. Agregación plaquetaria | +++ |
| TKI sin actividad antiangiogénica | Erlotinib, lapatinib, crizotinib, gefinitib, afatinib, dabrafenib | Desconocido. Posible agregación plaquetaria y aumento de niveles de citocinas proinflamatorias | + |
| Inmunoterapia | Nivolumab, pembrolizumab | No está bien establecido. Aumento de niveles de citocinas proinflamatorias (inmutrombosis) | D |
| Terapia hormonal | Letrozol, anastrozol | Bloquea el efecto protector de los estrógenos en el endotelio. Aumento de estrés oxidativos. Reducción de óxido nítrico | ++ |
| Radioterapia | | Daño directo, disrupción endotelial y arterioesclerosis acelerada | ++ |

Ac: anticuerpos; D: desconocido; CE: células endoteliales; TA: trombosis arterial; TKI: inhibidor de la tirosina cinasa; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Fármacos citostáticos

Agentes alquilantes

Este subgrupo de fármacos ampliamente utilizado en oncología producen un daño citotóxico en el ácido desoxirribonucleico bloqueando su replicación y transcripción. Algunos ejemplos son el cisplatino y la ciclofosfamida, entre otros. Se ha relacionado la TA con el cisplatino debido al daño citotóxico directo que ejerce sobre las células endoteliales y la consecuente activación plaquetaria, el aumento del factor de Von Willebrand y la reducción del óxido nítrico, condicionando un estado de hipercoagulabilidad⁵⁸. En un estudio que analizó 179 pacientes con tumores germinales tratados con quimioterapia basada en cisplatino, existieron 18 eventos tromboembólicos, de los cuales un 16% fueron arteriales⁵⁹.

Un análisis retrospectivo de 932 pacientes tratados con cisplatino demostró la aparición de enfermedad tromboembólica en el 18% de los pacientes, con un 33,7% de

TA, incluyendo el embolismo pulmonar⁶⁰. Por el contrario, en una revisión sistémica de 38 ECA, la incidencia de TA entre los pacientes que recibieron quimioterapia basada en cisplatino fue baja (0,67%; IC del 95%; 0,40-0,95) y no encontró un aumento significativo del riesgo relativo (RR) entre los pacientes que recibieron tratamiento basado en cisplatino de aquellos que no lo recibieron (RR: 1,36; IC del 95%; 0,86-2,17; $p = 0,19$)⁶¹. La ciclofosfamida también produce daño endotelial directamente conduciendo a la agregación plaquetaria y se ha relacionado con la aparición de microtrombos arteriales⁶².

Antimetabolitos

Está bien establecida la relación entre las fluoropirimidinas y la cardiotoxicidad, siendo temida la isquemia coronaria, que en raras ocasiones puede tener un desenlace fatal. El mecanismo de acción más considerado es la toxicidad directa que ejerce el fármaco sobre el endotelio vascular, que aumentaría el riesgo de trombosis y/o vasos-

pasmo arterial. La incidencia de TA en estos fármacos varía del 2 al 20%, aunque en la mayoría de los casos se trata de eventos subclínicos⁶³.

Taxanos

El paclitaxel también se ha relacionado, aunque con menos frecuencia, con la aparición de TA, siendo su mecanismo de acción más probable la afectación directa del endotelio vascular⁶⁴.

Otros citostáticos

Otros subgrupos de fármacos tales como las antraciclina o los alcaloides de la vinca se han relacionado con TA por un mecanismo similar, que conduce a la erosión endotelial directa a través de la apoptosis de las células endoteliales y al vasoespasmo por hiperreactividad de la musculatura vascular⁶⁵.

Anticuerpos monoclonales antiangiogénicos

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular impidiendo, por tanto, la unión de sus ligandos. Su relación con la TA es precisamente la inhibición de la función protectora que ejerce el factor de crecimiento del endotelio vascular sobre el endotelio, induciendo la agregación plaquetaria y aumentando el riesgo de microtrombos en el sistema arterial⁶⁶.

Un metaanálisis de 22 ECA que incluyó más de 13.000 pacientes con cáncer colorrectal estableció un RR de 1,67 de TA en pacientes que recibían quimioterapia con bevacizumab en comparación con aquellos pacientes sin bevacizumab⁶⁷. Otro metaanálisis demostró resultados similares (RR: 1,46) en pacientes tratados con bevacizumab⁶⁸. En una revisión sistemática de 20 ECA que incluyó 12.617 pacientes con varios tumores sólidos avanzados, el tratamiento con bevacizumab se asoció con un aumento de la incidencia de TA del 3,3% y tuvieron un riesgo significativamente mayor de TA (RR: 1,44; IC del 95%; 1,08-1,91) en comparación con los controles⁶⁹. Destaca también otra revisión sistemática de 20 ECA con más de 20.000 pacientes con diferentes tipos de tumores avanzados que establece un RR de TA de 1,37 para los pacientes tratados con bevacizumab, independientemente del tipo de tumor, siendo el RR de isquemia cardiaca y cerebral de 4,4 y 6,67, respectivamente⁷⁰.

En lo que respecta a su manejo clínico, a diferencia de lo que sucede en el caso de ETV, la aparición de un evento tromboembólico arterial asociado con bevacizumab condiciona su suspensión definitiva⁷¹.

Aflibercept también aumenta la incidencia de TA, tal y como se describe en el estudio VELOUR, que demostró eficacia en cáncer colorrectal. Los pacientes en tratamiento con aflibercept en combinación con FOLFIRI (acrónimo de ácido folínico, fluorouracilo e irinotecan) tenían un mayor riesgo de TA (2,6% frente al 1,5%) que aquellos sin aflibercept⁷². Estos datos han sido confirmados en estudios de pacientes en vida real⁷³. En relación a ramucirumab, otro fármaco que pertenece a este subgrupo, no se ha establecido de forma clara un aumento del riesgo de TA asociado a este tratamiento en comparación con placebo⁷⁴.

Anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina cinasa sin acción antiangiogénica

Son fármacos tales como cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, que bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico implicado en la proliferación celular. No se ha demostrado su papel en la inducción directa de daño endotelial o en el aumento de la trombo-genicidad. Sin embargo, parecen favorecer la activación plaquetaria, la adhesión de leucocitos, el estrés oxidativo, la coagulación y la inflamación al bloquear la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Ello causa una disminución dependiente de la dosis de los factores relacionados con la angiogénesis del factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento transformante alfa, el factor de crecimiento de fibroblastos básico y la interleucina 8 en las células tumorales, lo que resulta en la modulación de la angiogénesis⁷⁵. Un metaanálisis de cinco ECA con más de 3.000 pacientes que comparaban diferentes esquemas de tratamiento con o sin anticuerpos monoclonales no antiangiogénicos en cáncer colorrectal, de pulmón, cabeza y cuello y renal, demostró un RR de TA de 1,34 (IC del 95%; 0,94-1,9; $p = 0,11$)⁷⁶.

Inhibidores de la tirosina cinasa con acción antiangiogénica

Dentro de este subgrupo de fármacos, se encuentran: sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib y vandetanib, entre otros. Existen varios metaanálisis que analizan la incidencia de trombosis arterial con estos fármacos. El más reciente evaluó más de 11.000 pacientes con cáncer de ovario tratados con estos fármacos (15 ECA con inhibidores de la tirosina cinasa) demostrando un RR de TA de 2,38 (IC del 95%; 1,18-4,77; $p = 0,02$)⁷⁷. Otro metaanálisis con más de 10.000 pacientes procedentes de ECA tratados con sorafenib y sunitinib encontró una incidencia global de TA del 1,4% (IC del 95%; 1,2-1,6) y un RR de 3,03 (IC del

95%; 1,25-7,37; $p = 0,015$) en comparación con aquellos pacientes no tratados con estos fármacos⁷⁸. La relación entre TA y estos inhibidores de la tirosina cinasa fue estudiada también en otra revisión sistemática de 19 ECA con 9.711 pacientes. La incidencia global de TA fue del 1,5% (IC del 95%; 1,0-2,3) y el riesgo de desarrollar TA en comparación con los controles (*odds ratio* o razón de posibilidades de 2,26; IC del 95%; 1,38-3,68; $p = 0,001$). El evento arterial más frecuente fue la isquemia cardiaca (67,4%) y no hubo diferencias relevantes entre el tipo de tumor ni el tipo de inhibidores de la tirosina cinasa⁷⁹.

Inmunoterapia

Se han reportado casos aislados de trombosis arterial relacionados con inmunoterapia. Se desconoce realmente si la incidencia es mayor que la observada en los pacientes con cáncer, y la mayoría de los ECA no notificaron prácticamente ningún caso de TA relacionada con estos fármacos⁸⁰. Algunos expertos consideran un posible vínculo entre los eventos trombóticos vasculares y la vasculitis, por la conocida interacción entre la inflamación y la coagulación denominada "inmuntrombosis". La liberación de citocinas inflamatorias activaría el endotelio vascular induciendo un estado procoagulante y activador de plaquetas⁸¹.

Recientemente, un estudio retrospectivo que incluyó 228 pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia reportó tasas de incidencia acumulada a seis meses y un año del 2,2% (IC del 95%; 0,84-4,8) y 4,5% (IC del 95%; 2,3-7,8), respectivamente⁸².

Terapia hormonal

La terapia hormonal utilizada fundamentalmente en cáncer de mama y próstata se ha relacionado sobre todo con trombosis venosa, aunque también existen datos que la relacionan con la TA. Un metaanálisis que incluyó más de 30.000 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromataza (IA) o tamoxifeno demostró un pequeño aumento en los eventos adversos cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio, con IA en comparación con tamoxifeno (4,2% frente al 3,4%)⁸³. Otro metaanálisis muy interesante que incluyó 22 ECA con más de 60.000 pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con IA o tamoxifeno concluyó que los IA se asociaron con un 19% de mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con el tamoxifeno (RR: 1,19; IC del 95%; 1,07-1,34). Los IA no se asociaron con un mayor riesgo en comparación con el placebo (RR: 1,01; IC del 95%; 0,85-1,20) y el tamoxifeno se

asoció con una disminución del riesgo del 33% (RR: 0,67; IC del 95%; 0,45-0,98) en comparación con placebo. Por tanto, el mayor riesgo de eventos cardiovasculares con los IA en relación con el tamoxifeno es probablemente el resultado de los efectos cardioprotectores de este último⁸⁴.

Radioterapia

El mecanismo que relaciona la TA con la radioterapia es el daño directo que ejerce esta sobre los vasos sanguíneos, induciendo una alteración y disrupción de la pared endotelial que se traduce en fibrosis del tejido intersticial, así como el desarrollo de arterioesclerosis acelerada. Como consecuencia, se produce una reducción del calibre y densidad de los capilares y las arterias, que reduce a su vez significativamente el flujo sanguíneo tisular⁸⁵.

La relación entre radioterapia y TA ha sido bien establecida, sobre todo en cáncer de mama y linfoma. Se han publicado diversos estudios, incluyendo metaanálisis, que han logrado demostrar un mayor riesgo de isquemia cardiaca en las pacientes tratadas con radioterapia, independientemente del tiempo transcurrido desde el tratamiento y de la dosis administrada⁸⁶.

Un estudio retrospectivo que incluyó casi 1.500 pacientes con linfoma de Hodgkin, de los que más del 80% recibieron radioterapia sobre el mediastino, mostró un riesgo de complicaciones cardiovasculares de entre tres y cinco veces mayor que la población general. Además, este riesgo era aún mayor en los pacientes tratados con antraciclina y persistía al menos 25 años⁸⁷.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica arterial y cáncer

Hasta la fecha, no se han realizado ECA de trombofilaxis en tumores sólidos específicamente dirigidos a prevenir la TA, ya sea con antiagregantes o anticoagulantes. Sin embargo, algunos de los estudios que han investigado la profilaxis con anticoagulantes en el entorno de la trombosis venosa han incluido la TA como un criterio de valoración en sus objetivos de estudio⁸⁸. Es el caso de los ensayos PROTECT y CASSINI con nadroparina y rivaroxabán como profilaxis primaria en pacientes con cáncer, respectivamente. En los brazos de anticoagulación se hallaron menos eventos de TA en comparación con los brazos placebo, aunque las cifras son demasiado bajas como para sacar conclusiones^{89,90} (Tabla 5).

Tabla 5. Trombosis arterial en estudios de tromboprofilaxis.

| Estudio | Tratamiento | Trombosis arterial |
|----------|-------------|--------------------|
| PROTECHT | Nadroparina | 3/769 (0,4%) |
| | Placebo | 3/381 (0,8%) |
| CASSINI | Rivaroxabán | 4/420 (1,0%) |
| | Placebo | 7/721 (1,7%) |

En el campo de las neoplasias hematológicas, se llevó a cabo un ensayo clínico para comparar la eficacia y seguridad de tromboprofilaxis con ácido acetilsalicílico a dosis bajas o heparina de bajo peso molecular en pacientes con mieloma múltiple, que recibieron inducción con lenalidomida y dexametasona y consolidación con melfalán-prednisona-lenalidomida. No obstante, no se reportaron eventos arteriales en ninguno de los brazos del estudio⁹¹.

En base a la falta de evidencia, las guías de práctica clínica no incluyen recomendaciones específicas respecto al manejo de la tromboprofilaxis en el entorno de la TA y el cáncer.

Desde la publicación en 2008 del primer estudio sobre un modelo predictivo de riesgo de trombosis venosa en pacientes con cáncer, conocido como escala de Khorana, varios grupos han publicado otros trabajos intentando perfeccionar la predicción del riesgo trombótico, incluyendo variables asociadas al tumor, al tipo de tratamiento, otros parámetros analíticos y variables genómicas^{92,93} (Tabla 6).

Por el contrario, actualmente no existen herramientas de riesgo validadas para predecir el riesgo de TA en pacientes con tumores sólidos. Destaca un estudio publicado en 2018 por el grupo de Navi BB, que intentaba responder a la pregunta sobre si el escala de Khorana podría emplearse

Tabla 6. Escala de Khorana.

| Características de los pacientes | Puntuación |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Localización del tumor primario: - Muy alto riesgo: páncreas, estómago - Alto riesgo: pulmón, ginecológicos, linfoma, genitourinario (excluyendo próstata) | 2 1 |
| Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350 \times 10^9/L$ | 1 |
| Hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ o uso de factores estimulantes | 1 |
| Recuento de leucocitos prequimioterapia $> 11 \times 10^9/L$ | 1 |
| Índice de masa corporal ≥ 35 | 1 |

Grado de riesgo según la puntuación: 0 = bajo riesgo; 1-2 = riesgo intermedio; ≥ 3 = riesgo alto.

para predecir el riesgo de TER (tromboembolismo recurrente) en pacientes oncohematológicos después de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico.

Se trata de un estudio de cohorte unicéntrico retrospectivo, que incluyó 263 pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas. No hubo diferencias en la distribución de las puntuaciones de Khorana entre los pacientes con y sin TER. La tasa de TER fue de 28, 36 y 32% entre los pacientes con una puntuación de 0, 1-2 y 3-6, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de TER con puntuaciones más altas de Khorana. En el análisis multivariante, solamente la leucocitosis se asoció con un mayor riesgo de TER.

En resumen, el modelo de Khorana no es una herramienta con capacidad discriminatoria para predecir el TER en pacientes con cáncer y accidente cerebrovascular isquémico⁵⁶.

Puntos clave

- Los pacientes con cáncer presentan una mayor incidencia de TA en comparación con la población general, con un riesgo incrementando especialmente en el primer mes tras el diagnóstico.
- Al igual que la ETV, los pacientes oncológicos con TA pueden presentar fenómenos tromboembólicos recurrentes durante su evolución con un impacto negativo en supervivencia.
- Un evento arterial puede ser la primera manifestación de un cáncer oculto, con una mayor incidencia de diagnósticos en los primeros seis meses tras su aparición.
- Es necesario tener un mayor conocimiento de los mecanismos biológicos implicados en la relación del cáncer con TA para poder identificar pacientes de alto riesgo y establecer pautas de profilaxis adecuadas.
- Los tumores con mayor riesgo de desarrollar ETV parece que también son los tumores de mayor riesgo de TA.
- Un aumento de las cifras de neutrófilos y de selectina P soluble pueden ser útiles como biomarcadores de TA en pacientes oncológicos.
- El síndrome antifosfolípídico es la principal trombofilia hereditaria que conlleva un incremento en el riesgo de IAM y de enfermedad cerebrovascular.
- La enfermedad tromboembólica arterial es un efecto adverso poco frecuente de los tratamientos utilizados en oncología, pero tiene un gran impacto negativo en calidad de vida, pronóstico e impacta en el manejo de la enfermedad, obligando habitualmente a la suspensión definitiva del fármaco implicado.
- El riesgo de TA es diferente para cada paciente y hay que tener en cuenta factores relacionados con la enfermedad, la terapia y las características biológicas del paciente.
- No existen recomendaciones específicas en las guías de práctica clínica sobre profilaxis para prevenir un evento trombótico arterial en pacientes con cáncer.
- Actualmente se carece de modelos predictivos de riesgo que permitan predecir el riesgo de padecer esta complicación.

Bibliografía

- Phlegmatia alba dolens. En: Trousseau A. *Clinique Médicale de L'hôtel-dieu de Paris*. 2ª ed. París: JB Baillière et fils; 1865. Vol. 3. p. 654-712.
- De Stefano V. Arterial thrombosis and cancer: the neglected side of the coin of Trousseau syndrome. *Haematologica*. 2018; 103(9):1419-21.
- Tuzovic M, Herrmann J, Iliescu C, Marmagkiolis K, Ziaieian B, Yang EH. Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(5):40.
- Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *Oncologist*. 2021;26(1):e24-40.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
- Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(1):121-8.
- Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1875-83.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38.
- Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, Schmidinger M, Pirker R, Lang IM, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica*. 2018;103(9):1549-56.
- Navi BB, Howard G, Howard VJ, Zhao H, Judd SE, Elkind MSV, et al. The risk of arterial thromboembolic events after cancer diagnosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):639-51.
- Mulder F, Horváth-Puhó E, Van Es N, Pedersen L, Büller HR, Bøtker HE, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study. [Abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Supl 1).
- Yu J, Li A, Laureano M, Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: A systematic review. *Thromb Res*. 2019;184:16-23.
- Zaorsky NG, Zhang Y, Tchelebi LT, Mackley HB, Chinchilli VM, Zacharia BE. Stroke among cancer patients. *Nat Commun*. 2019;10(1):5172.
- Grilz E, Posch F, Nopp S, Königsbrügge O, Lang IM, Klimek P, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer—a nationwide analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2299-307.
- Kim JM, Jung KH, Park KH, Lee ST, Chu K, Roh JK. Clinical manifestation of cancer related stroke: retrospective case-control study. *J Neurooncol*. 2013;111(3):295-301.
- Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology*. 2014;83(1):26-33.
- Parikh NS, Burch JE, Kamel H, DeAngelis LM, Navi BB. Recurrent Thromboembolic Events after Ischemic Stroke in Patients with Primary Brain Tumors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(10):2396-403.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4.
- Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018; 83(5):873-83.
- Van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):410-7.
- Rinde LB, Småbrekke B, Hald EM, Brodin EE, Njølstad I, Mathiesen EB, et al. Myocardial infarction and future risk of cancer in the general population—the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):193-201.
- Sundbøll J, Veres K, Horváth-Puhó E, Adelborg K, Sørensen HT. Risk and Prognosis of Cancer After Lower Limb Arterial Thrombosis. *Circulation*. 2018;138(7):669-77.
- Rogado J, Pacheco V, Mondejar R, Quintas S, Gullón P, Dotor J, et al. Ischemic stroke as cancer predecessor and associated predictors. *Ann Oncol*. 2017;28 (Supl 5):v605-49.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Tagawa ST, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133(8):781-9.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987;83(4):746-56.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(2):291-300.
- Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33-53.
- Grilz E, Marosi C, Königsbrügge O, Riedl J, Posch F, Lamm W, et al. Association of complete blood count parameters, d-dimer, and soluble P-selectin with risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1335-44.
- Grilz E, Posch F, Königsbrügge O, Schwarzwinger I, Lang IM, Marosi C, et al. Association of Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with the Risk of Thromboembolism and Mortality in Patients with Cancer. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1875-84.
- Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112(7):2703-8.

31. Wilson PW. Lipids and vascular disease: a framingham perspective. *Glob Heart*. 2013;8(1):25-33.
32. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(8):1777-83.
33. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, Grilz E, Däullary T, Hell L, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):508-18.
34. Grilz E, Mauracher LM, Posch F, Königsbrügge O, Zöchbauer-Müller S, Marosi C, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker for neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of mortality in patients with cancer. *Br J Haematol*. 2019;186(2):311-20.
35. Horowitz N, Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(3-4):131-6.
36. Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11(2):114-28.
37. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, García D, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e012877.
38. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(6):588-96.
39. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. *Stroke*. 2001;32(8):1701-6.
40. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer*. 1995;72(2):447-51.
41. Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, Navi BB. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? *Stroke*. 2021;52(5):1874-84.
42. Enfermedad cerebrovascular. En: Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, et al, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. 8ª ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre. MSD; 2016. p. 1497-526.
43. Arboix, Díaz J, Pérez-Sampere A, Álvarez Savin J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, ed. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del Ictus*. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. Prous Science; 2006. p. 1-23.
44. Álvarez J, Rovira A, Molina C, Serena J, Mottó JM. Guía para la utilización de métodos y técnicas diagnósticas en el ictus. En: Díez E, ed. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del Ictus*. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. Prous Science; 2006. p. 24-63.
45. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
46. Síndrome aórtico agudo. Enfermedad vascular periférica. En: Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, et al, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. 8ª ed. Madrid: Hospital Universitario 12 de Octubre. MSD; 2016. p. 423-36.
47. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2008;140(5):488-95.
48. Reiner AS, Navi BB, DeAngelis LM, Panageas KS. Increased risk of arterial thromboembolism in older men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(3):903-10.
49. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62(11):2025-30.
50. Zhang YY, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ, Hung WT, Chan DK. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: a nested case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):181-7.
51. Stefan O, Vera N, Otto B, Heinz L, Wolfgang G. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol*. 2009;94(2):221-6.
52. Ho K, Gupta D, Bolton KL, Dunbar AJ, Willeit P, Soff GA, et al. Association of tumor mutations with arterial thromboembolism risk in patients with solid cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(Supl 15):e13537.
53. Al-Samkari H, Leiva O, Dagogo-Jack I, Shaw A, Lennerz J, Iafrate AJ, et al. Impact of ALK Rearrangement on Venous and Arterial Thrombotic Risk in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(9):1497-506.
54. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-9.
55. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272-89.
56. Murthy SB, Cushman M, Bobrow D, Kamel H, Merkler AE, Elkind MSV, et al. Ability of the Khorana score to predict recurrent thromboembolism in cancer patients with ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2018;57:1111-5.
57. Wang J, Kim YD, Kim CH. Incidence and Risk of Various Types of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(3):592-600.
58. Cameron AC, McMahon K, Hall M, Neves KB, Rios FJ, Montezano AC, et al. Comprehensive Characterization of the Vascular Effects of Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Testicular Cancer. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):443-55.
59. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic Events During Chemotherapy for Germ Cell Cancer: A Cohort Study and Review of the Literature. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2169-78.
60. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients

- treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3466-73.
61. Proverbs-Singh T, Chiu SK, Liu Z, Seng S, Sonpavde G, Choueiri TK, *et al*. Arterial thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(23):1837-40.
 62. Jang LC, Choi YJ. Acute arterial thrombosis during adjuvant Adriamycin-cyclophosphamide chemotherapy in a patient with early breast cancer: A case report. *Medicine*. 2019; 98(50): e18249.
 63. Li C, Ngorsuraches S, Chou C, Chen L, Qian J. Risk Factors of Fluoropyrimidine Induced Cardiotoxicity among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;162:103346.
 64. Nguyen-Ho P, Kleiman NS, Verani MS. Acute myocardial infarction and cardiac arrest in a patient receiving paclitaxel. *Can J Cardiol*. 2003;19(3):300-2.
 65. Taniguchi T, Nakamura T, Sawada T. Arterial stiffness, endothelial dysfunction and recurrent angina post-chemotherapy. *QJM*. 2015;108(8):653-5.
 66. Meyer, T, Robles-Carrillo L, Robson T, Langer F, Desai H, Davila M, *et al*. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-81.
 67. Alahmari AK, Almalki ZS, Guo JJ. Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(4):221-32.
 68. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1404-12.
 69. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010;49(3):287-97.
 70. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e006278.
 71. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(11):999-1013.
 72. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, *et al*. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-506.
 73. Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, Iaffaioli V, Ciuffreda L, Fasola G, *et al*. Aflibercept plus FOLFIRI in the real-life setting: safety and quality of life data from the italian patient cohort of the aflibercept safety and quality-of-life program study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e457-70.
 74. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, *et al*. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
 75. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, *et al*. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*. 1997;151(6):1523-30.
 76. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1672-9.
 77. Guo C, Yan C, Qu L, Du R, Lin J. The efficacy and toxicity of angiogenesis inhibitors for ovarian cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(2):285-311.
 78. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280-5.
 79. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;92(2):71-82.
 80. Boutros C, Scoazec JY, Mateus C, Routier E, Roy S, Robert C. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade. *Eur J Cancer*. 2018; 91:164-6.
 81. Budnik I, Brill A. Immune factors in deep vein thrombosis initiation. *Trends Immunol*. 2018;39(8):610-23.
 82. Sussman TA, Li H, Hobbs B, Funchain P, McCrae KR, Khorana AA. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):e001719.
 83. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299-309.
 84. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, Torabi N, Bouganim N, Suissa S, *et al*. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2017;28(3):487-96.
 85. Fonkalsrud EW, Sánchez M, Zerubavel R, Mahoney A. Serial changes in arterial structure following radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;145:395-400.
 86. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, *et al*. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(11):987-98.

87. Aleman BM, Van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Van 't Veer MB, Baaijens MH, De Boer JP, *et al.* Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109(5):1878-86.
88. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021;3(2):173-90.
89. 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;10(10):943-9.
90. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):720-8.
91. Larocca A, Cavallo F, Brighen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, *et al.* Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
92. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
93. Moik F, Ay C, Pabinger I. Risk prediction for cancer-associated thrombosis in ambulatory patients with cancer: past, present and future. *Thromb Res.* 2020;191 Suppl 1:S3-11.



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de



Campus Sanofi

Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



<https://campus.sanofi.es/es/ciencia/trombosis>



sanofi