

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 24

Revisión

COVID-19 y cáncer. Riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos con infección por SARS-COV-2

Dra. Aránzazu Manzano



Dr. Andrés Muñoz Martín

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



Dra. Aránzazu Manzano

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid en 2005. Tras finalizar la residencia en Oncología Médica (2010) en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) fue responsable de la Planta de Hospitalización donde adquirió sus conocimientos en el área de soporte y trombosis, áreas en las que sigue trabajando de manera activa en la actualidad. En el año 2012 se incorporó a la Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, Tumor de Origen Desconocido y Cáncer de Tiroides y desde el año 2019, tras dos años de estancia en EEUU bajo una beca de formación SEOM, se incorpora adicionalmente a la Unidad de Terapias Experimentales y Oncología Traslacional. Forma parte de la Sección SEOM “Cáncer y Trombosis” y es secretaria del Comité de Oncología Molecular del HCSC.

Sobre esta monografía:

Esta monografía revisa la incidencia e implicaciones de la infección SARS-CoV-2 en la población oncológica, y su relación con trombosis a través de las publicaciones científicas más relevantes hasta Noviembre 2020.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN 978-84-17394-66-0

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.



CLEXANE®[®], LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA¹

327 PUBLICACIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON CÁNCER

CON MÁS DE 2500 PACIENTES TRATADOS*



Hospitalizado



Ambulatorio en
tratamiento con
quimioterapia



Tratamiento en
fase aguda y a
largo plazo en el
paciente
oncológico



Profilaxis en el
paciente quirúrgico
oncológico



Mieloma múltiple
en tratamiento
con talidomida/
lenalidomida

1. PubMed.gov. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019. Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy/ Elderly / Children/ Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care.*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer +HBPM: enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzapin, Bemiparin

30 AÑOS
DE CONFIANZA

Ver Ficha Técnica de Clexane

SANOFI



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



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)

Publicación nº 22

Trombosis asociada a catéteres venosos centrales

Dra. Laura Ortega Morán, Dra. Gemma Aguado Orihuela
Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid.

Publicación nº 23

Enfermedad tromboembólica asociada al cáncer en España: datos del registro prospectivo TESEO-SEOM

Dr. Alberto Carmona-Bayonas
Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Dra. Paula Jiménez-Fonseca
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

www.trombosisvenosa.es



SANOFI

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 24

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

COVID-19 y cáncer. Riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos con infección por SARS-COV-2

Dra. Aránzazu Manzano

Resumen	6
Introducción	7
Infección por SARS-COV-2 en pacientes con cáncer	9
Riesgo tromboembólico asociado a la COVID-19	11
Manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer y COVID-19.....	12
Puntos clave	13
Bibliografía.....	14

COVID-19 y cáncer. Riesgo tromboembólico en pacientes oncológicos con infección por SARS-COV-2

Dra. Aránzazu Manzano

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Correspondencia:

Aránzazu Manzano

E-mail: arancha.manzano@hotmail.com

Resumen

Inmersos en la segunda ola de infección de la pandemia por el síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus del tipo 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) y dado que la convivencia con el virus se prevé mantenida a medio plazo, es importante conocer las características de la infección en los pacientes con cáncer, sus implicaciones clínicas y las posibles complicaciones que pueden impactar en la morbimortalidad de los pacientes, ya que presentan un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, siendo esta la segunda causa de muerte en los pacientes tras el propio cáncer *per se*.

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) asocia, así mismo, un incremento del riesgo tromboembólico por la situación mantenida de inflamación y por daño directo de las células endoteliales, entre otros mecanismos. A pesar de que los datos de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer y COVID-19 aún son escasos, existe una fuerte base racional para pensar que estos pacientes presentarán una mayor incidencia de eventos tromboembólicos. En esta monografía, se repasarán las principales características de la COVID-19 y del riesgo tromboembólico en pacientes con cáncer.

Introducción

En diciembre de 2019, se comunicaron una serie de neumonías atípicas adquiridas en la comunidad, de etiología desconocida, en la provincia de Hubei (China), que presentaban un antecedente común de exposición previa en un mercado callejero de animales salvajes¹. A principios de enero de 2020, científicos chinos identificaron un nuevo beta coronavirus como el posible agente causal², recibiendo posteriormente el nombre de SARS-CoV-2 en febrero de 2020. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia³. Rápidamente el virus se expandió por los cinco continentes, afectando a la práctica totalidad de los países. A fecha actual (noviembre 2020), el virus SARS-CoV-2 ha infectado a casi 48 millones de personas en todo el mundo y ha provocado 1.328.832 casos confirmados en España, con una mortalidad en el global de la población española en la segunda ola de infección del 0,8%⁴.

En este artículo, se repasarán las características epidemiológicas y clínicas de la infección por el virus SARS-CoV-2, la incidencia y repercusión clínica de la COVID-19 en pacientes con cáncer y el riesgo tromboembólico en este subgrupo de población.

Infección por SARS-CoV-2: epidemiología y características clínicas de la infección

Tras las epidemias producidas por SARS-CoV en 2003, la gripe H1A1 en 2009 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, *middle east respiratory syndrome coronavirus*) en 2012, el coronavirus SARS-CoV-2 es el causante de la cuarta gran epidemia de origen viral que afecta al ser humano en el siglo XXI⁵. El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico monocatenario positivo de la familia *Coronaviridae* tipo beta de 29,9 kb, procedente del murciélago². La transmisión viral se produce de persona a persona, por vía principalmente respiratoria, a través de las gotas y secreciones respiratorias y aerosoles en ambientes con mala ventilación, y con menor frecuencia, a través de superficies y fómites contaminados^{6,7}.

La entrada del virus en las células humanas se produce por la interacción de la glicoproteína viral *Spike* (S) con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2)⁸. El receptor de la ACE2 forma parte crucial del denominado eje renina-angiotensina-aldosterona, que participa, entre otras funciones, en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidroelectrolítica. En humanos, el receptor ACE2 se localiza fundamentalmente en el epitelio alveolar pulmonar, los enterocitos del intestino delgado, el sistema cardiovascular, el riñón y el sistema

Figura 1. Cronograma de la primera ola de infección por síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus del tipo 2 (SARS-CoV-2) en España.

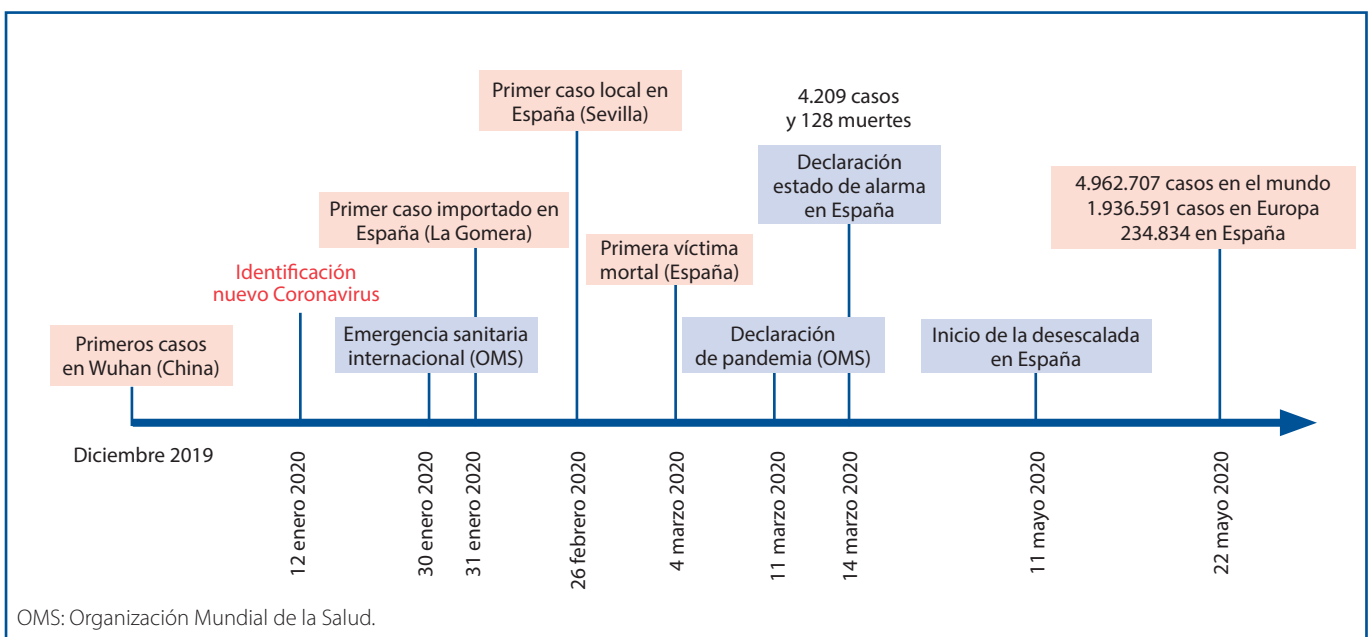
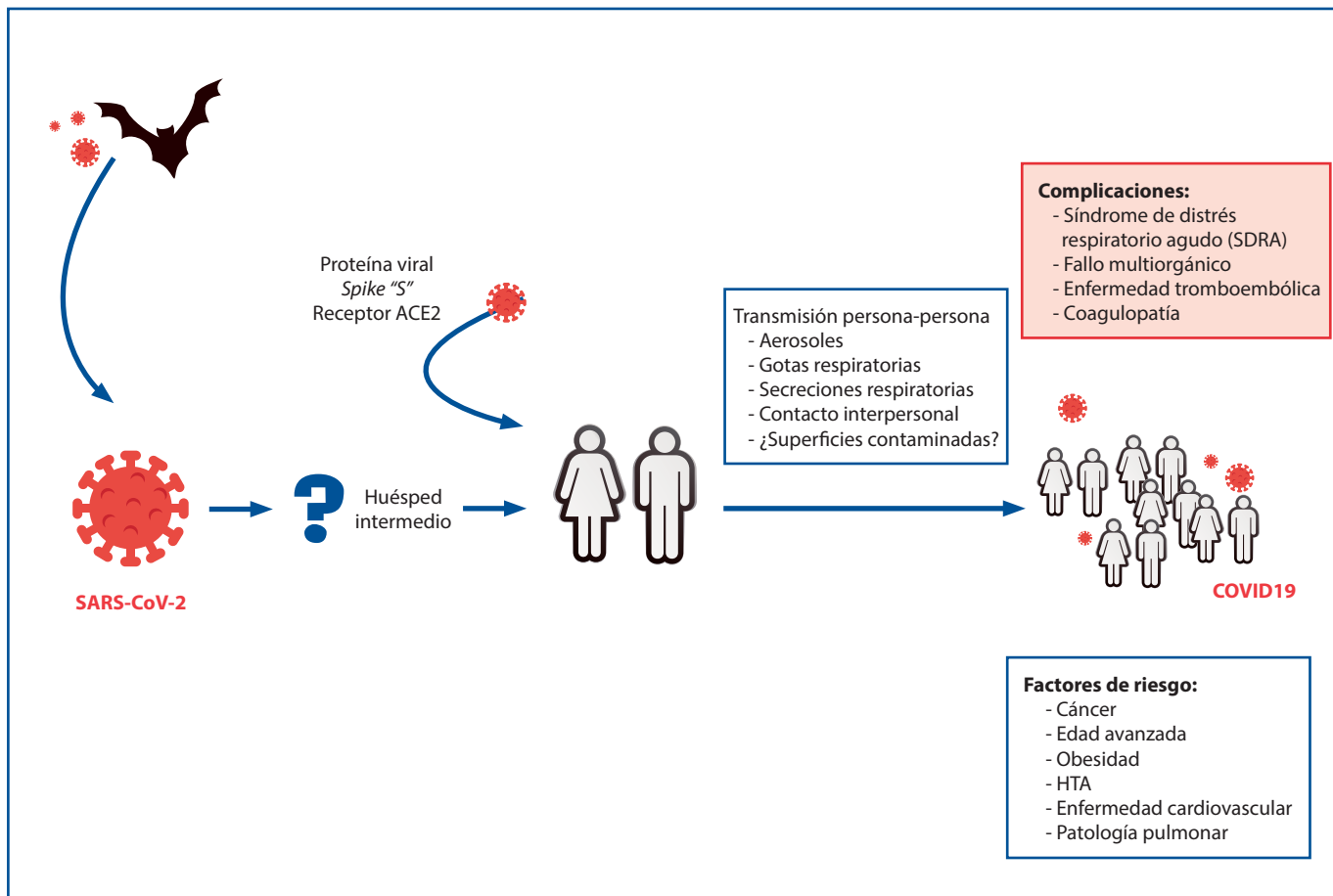


Figura 2. Epidemiología de la infección por síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus del tipo 2 (SARS-CoV-2).



ACE2: enzima convertidora de angiotensina tipo 2; COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019; HTA: hipertensión arterial; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus del tipo 2; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

nervioso central, constituyendo los principales órganos de replicación del virus. La expresión del receptor de la ACE2 es dependiente de la edad, el sexo y el grupo étnico, y puede estar incrementada en diversas situaciones, como el síndrome metabólico o las enfermedades cardiovasculares, lo que podría explicar una mayor virulencia en determinados subgrupos de pacientes con patologías previas⁹.

El número reproductivo básico (R0) del virus (número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un periodo infeccioso) se sitúa en torno al 2,2 (1,4-6,5), aunque es variable de unos países a otros, en función de la situación epidemiológica de la pandemia y de las medidas de prevención adoptadas¹⁰. En las primeras fases de pandemia, se ha objetivado en los diferentes países una transmisión nosocomial en centros hospitalarios muy importante, responsable de un alto número de nuevos

casos de infección (hasta un 14% de los casos positivos en España habían frecuentado un centro sanitario) y una alta tasa de personal sanitario infectado, alcanzando en la primera ola en España un total de 40.921 infectados por SARS-CoV-2, correspondiendo a un 24,1% del total de casos confirmados y un 4,2% en la segunda ola, con 24.609 nuevos casos^{4,11}.

La infección por SARS-CoV-2 causa un conjunto de síntomas denominado por consenso internacional enfermedad por coronavirus de diciembre 2019 (acrónimo del inglés, *CO*rona*V*irus *I*nfectious *D*isease 2019, COVID-19)¹². La enfermedad engloba un espectro muy variado de signos y síntomas, desde cuadros asintomáticos o paucisintomáticos hasta casos de neumonías graves, síndromes de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallos multiorgánicos¹³. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas

son: fiebre (88%), tos (57-67%), disnea (45%) y astenia (38%), aunque hay que tener en cuenta que existe un alto número de pacientes asintomáticos, por lo que la ausencia de algunos de estos síntomas no excluye el diagnóstico. Otros síntomas de menor frecuencia, pero asociados a la infección, son: cefalea, anosmia y ageusia, mialgias y sintomatología digestiva¹⁴⁻¹⁷. Desde el punto de vista analítico, y al igual que otras viriasis, es característico la presencia de linfopenia con incremento de lactato-deshidrogenasa y de la proteína C-reactiva¹⁴⁻¹⁷. En pacientes graves, se puede observar también un incremento de parámetros inflamatorios y reactantes de fase aguda¹³. Desde el punto de vista radiológico, la mayor parte de los pacientes presenta alteraciones variables en las pruebas de imagen pulmonar (radiología simple y/o tomografía), siendo el patrón más habitual la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales de tipo intersticial o en vidrio delustrado^{14,18}.

A pesar de que la mayor parte de los pacientes presentan un curso banal de la enfermedad, aproximadamente un 15-38% de los mismos requieren ingreso hospitalario, principalmente por cuadros de SDRA, insuficiencia renal o fallo multiorgánico, y de ellos, un 4-20% precisa el ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI)¹³. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades, como hipertensión, diabetes *mellitus*, obesidad o patología cardiovascular o pulmonar previa, son factores de riesgo de una evolución más grave de la enfermedad¹³. En pacientes graves, se produce una respuesta inflamatoria exacerbada, con una activación de los factores de coagulación conocida con el término de “tormenta de citocinas” responsable de muchas de las complicaciones que aparecen a partir de la segunda semana de la infección, como el SDRA, la fibrosis pulmonar o los fenómenos tromboembólicos¹⁹.

Los datos de la segunda ola (a partir de mayo de 2020) en España establecen que el 51% de los casos de infección por SARS-CoV-2 fueron sintomáticos, con una tasa de hospitalización del 5,4%, el 0,4% de ingresos en la UCI y una mortalidad global de un 0,8%⁴.

Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer presentan desde el principio de la pandemia un riesgo aumentado de infección por SARS-CoV-2 influido por el diagnóstico de cáncer *per se*, la situación de inmunosupresión y las frecuentes visitas a

los centros sanitarios con riesgo de infección nosocomial. Existen múltiples series y cohortes de pacientes oncológicos publicadas con datos epidemiológicos de difícil interpretación, dada la heterogeneidad de la información recogida (análisis conjunto de pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas, pacientes con y sin cáncer activo, diferentes tratamientos recibidos...). Lo que sí parece bien establecido es que los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 que la población general.

La incidencia de cáncer en pacientes con COVID-19 se sitúa en torno al 1% en comparación con un 0,29% en pacientes sin COVID-19, según datos epidemiológicos chinos²⁰, con una *odds ratio* (OR) o razón de posibilidades de riesgo de infección para la población oncológica del 2,31²¹. En el metaanálisis de Saini *et al.*, que recoge las principales series publicadas en población oncológica, muestra una mortalidad global en este subgrupo de pacientes de un 25,6%²². Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos datos provienen de información recogida durante la primera ola de la pandemia, con una situación de mayor presión sanitaria, en donde el acceso a las UCI era limitado en pacientes oncológicos y, previos también al uso estandarizado de esteroides como tratamiento de la fase inflamatoria de la enfermedad. Pocos estudios hasta la fecha han establecido el impacto de la infección SARS-CoV-2 en la mortalidad de pacientes oncológicos por retrasos o suspensiones de tratamientos oncológicos, más allá de la propia COVID-19. Datos epidemiológicos correspondientes a la primera ola de la pandemia han evidenciado un 37% menos de diagnósticos de cáncer con respecto a las cifras de años anteriores²³, lo cual, sin lugar a dudas, tendrá un efecto indirecto en la mortalidad por infección SARS-CoV-2, cuya magnitud está aún pendiente de establecer.

Las diferentes series publicadas han identificado factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en pacientes con cáncer. Entre ellos, la presencia de un mal *performance status* (PS), la enfermedad oncológica no controlada, la presencia de neutropenia y la existencia de afectación pulmonar tumoral, son comunes en muchas de las series (Tabla 1)²⁴⁻³⁰. Ningún estudio hasta la fecha ha podido establecer una relación clara entre mortalidad por COVID-19 y tratamientos oncológicos, por lo que parece que mantener el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer es una estrategia segura, prestando especial atención a aquellos pacientes con mal PS, patología pulmonar o riesgo de neutropenia.

Tabla 1. Principales series y cohortes de pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2.

	Lièvre <i>et al.</i> (CACOVID) ²⁴	Kuderer <i>et al.</i> (CCC19) ²⁵	Pinato <i>et al.</i> ²⁶	Lee <i>et al.</i> ²⁷	Robilotti <i>et al.</i> (MSKCC) ²⁸	Garassino <i>et al.</i> (TERAVOLT) ²⁹	Albiges <i>et al.</i> ³⁰	Yarza <i>et al.</i> ³¹	Rogado <i>et al.</i> ³²
Número de pacientes	1.289	928	890	800	423	200 (solo tumores torácicos)	178	69	45
¿Pacientes sin cáncer activo incluidos?	No	57%	No	3%	Sí	26%	39%	No	No
¿Población hematológica incluida?	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No
¿Incluye ambulantes?	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Mortalidad	29%	13%	33,6%	28%	12%	33%	17,4%	25%	42,2%
Factores de riesgo de mayor mortalidad (multivariante)	Varón (OR 1,73) Comorbilidades (OR 1,08) ECOG ≥2 (OR 3,73) UCI (OR 3,62)	Edad (OR 1,84) Varón (OR 1,63) Comorbilidades (OR 4,50) Tabaco (1,60) ECOG ≥2 (OR 3,89) Cáncer activo (OR 5,20)	Edad (OR 1,90) Varón (OR 2,01) Comorbilidades (OR 1,75)	Edad (OR 9,42) Varón (OR 1,67) Comorbilidades (HTA: OR 1,95; enfermedad CV: OR 2,32)	–	Tabaco (OR 3,18)	ECOG ≥2 (HR 5,83)	Neutropenia severa (OR 16,54) Infiltrados pulmonares bilaterales (OR 32,83) Enfermedad pulmonar tumoral (OR 4,34)	Edad (OR 1,06)
Enfermedad tromboembólica	–	–	–	–	–	–	Sí (2,5%)	Sí (14%)	–
Impacto del tratamiento oncológico en mortalidad	No	No	No	Tratamiento activo (HR 0,68; <i>p</i> : 0,003), sin diferencias en tipo de tratamiento	Inmunoterapia asociada a hospitalización y gravedad	No	No	No	–

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgo); ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este; HTA: hipertensión arterial; OR: *odds ratio* (razón de posibilidades); SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave asociado a coronavirus del tipo 2; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Con respecto a los datos específicos en la población oncológica española, hasta la fecha, solo se han comunicado dos series, la del Hospital 12 de octubre y la del Hospital Infanta Leonor (ambos en Madrid)^{31,32}. La revisión retrospectiva de casos de Rogado *et al.* recogen una mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 y una mayor mortalidad en pacientes oncológicos con respecto a la población general ($p < 0,00001$)³¹. En la serie prospectiva del Hospital 12 de octubre, con 63 pacientes oncológicos con diagnóstico consecutivo de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19, muestra un 40% de pacientes con SDRA y un 25% de mortalidad durante el ingreso. Los pacientes con afectación primaria o metastásica pulmonar (OR de 4,34;

$p = 0,02$), con neutropenia severa inferior a 500 neutrófilos/ mm^3 (OR de 16,34; $p = 0,025$) o con presencia de infiltrados pulmonares bilaterales (OR de 32; $p = 0,002$) en el momento del ingreso, presentaron una mayor mortalidad en el análisis multivariante³².

Aún existen pocos estudios que reflejen la tasa de seroconversión y la duración de la inmunidad humoral en pacientes oncológicos. El estudio de Marra *et al.* que compara la tasa de seroconversión de trabajadores sanitarios ($n = 61$) con la de pacientes oncológicos ($n = 105$), muestra cifras similares de seroconversión entre las dos poblaciones (80,5% frente al 87,9%; $p = 0,39$), con una mediana hasta la detección de anticuerpos (inmunoglobulina G) de 17 días³³.

A pesar de todos los datos y series publicadas, aún queda mucho por conocer respecto al impacto de la infección SARS-CoV-2 en los pacientes con cáncer, en función del tipo que sea y el tipo de tratamiento antineoplásico recibido, y cuáles son las cifras reales de infección y mortalidad en la segunda ola. La existencia de un alto número de pacientes asintomáticos no diagnosticados puede contribuir a una sobreestimación del riesgo de infección y de mortalidad en pacientes con cáncer. Es necesario continuar con el esfuerzo colaborativo de recogida y publicación de datos en poblaciones de riesgo para ajustar los tratamientos y el manejo de los pacientes.

Riesgo tromboembólico asociado a la COVID-19

La primera evidencia de un incremento del riesgo tromboembólico asociado a la COVID-19 fue la observación clínica de cifras anormalmente altas de dímero D en pacientes hospitalizados. Diferentes series retrospectivas establecieron una relación entre cifras altas de dímero D y un curso más grave de la enfermedad con una mayor frecuencia de desarrollo de SDRA, necesidad de ventilación mecánica e ingreso en la UCI, e incluso, en algunos estudios, una mayor mortalidad³⁴.

La incidencia de enfermedad tromboembólica (ETE) en pacientes con COVID-19 graves (necesidad de ingreso en UCI) se sitúa en torno a un 40%, con una incidencia alta de enfermedad tromboembólica venosa en forma de trombosis venosas profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), y también fenómenos arteriales en hasta un 13% de los pacientes (isquemia arterial, infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares) y un riesgo aumentado de eventos hemorrágicos de hasta un 8%, la mitad de ellos en forma de sangrados mayores³⁵.

Este riesgo tromboembólico asociado a la infección por SARS-CoV-2 viene determinado por varios factores, entre los cuales se encuentran: la situación proinflamatoria mantenida en la fase de tormenta de citocinas, que genera un daño endotelial indirecto y una situación de hipercoagulabilidad, la estasis sanguínea por inmovilidad prolongada de pacientes graves y el daño endotelial directo inducido por la infección y replicación del virus de células endoteliales^{36,37}. En muchos casos, la enfermedad tromboembólica asociada a la infección por SARS-CoV-2 afecta a la microvasculatura, siendo difícil su diagnóstico en pruebas de imagen clásicas.

Debido a estas circunstancias, las diferentes sociedades internacionales han establecido recomendaciones de tromboprofilaxis primaria y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con COVID-19³⁸.

En pacientes con cáncer, aún son escasos los datos de incidencia de enfermedad tromboembólica en pacientes COVID-19 positivos, y son pocas las series que han publicado información relevante en este sentido. En la serie española del Hospital 12 de octubre, el 21% de los pacientes con COVID-19 presentaban antecedentes personales de ETE previa y un 24% estaban recibiendo terapia anticoagulante en el momento del diagnóstico. La incidencia de ETE en la serie fue del 14% en el global de pacientes y de un 23% en pacientes con antecedentes de ETE previa (dos TVP y una TEP). La presencia de ETE previa fue un factor independiente de mortalidad en el análisis multivariante (OR de 4,82; $p = 0,03$) pero no de SDRA (OR de 1,70; $p = 0,39$)³¹.

En la serie francesa del Gustave-Roussy ($n = 178$), la incidencia de enfermedad tromboembólica fue del 2,4% entre los pacientes ingresados, a pesar de que solo un 38,5% de los pacientes de la serie recibió tromboprofilaxis primaria durante la hospitalización³⁰. En este último trabajo, la presencia de niveles altos de dímero D se asoció con una mayor mortalidad (cociente de riesgo o la *hazard ratio* de 2,63; $p = 0,02$).

Datos preliminares del registro de cohortes multicéntrico HOPE, con 770 pacientes oncológicos, recientemente comunicado en el congreso nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de 2020, muestran que pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales no presentan una mayor mortalidad por COVID (OR de 1,98; intervalo de confianza de 1,3-3,02³⁹).

Una de las principales limitaciones para conocer el impacto de la enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos con COVID-19 o infección por SARS-CoV-2 es el corto periodo de seguimiento de las series publicadas. La mayor parte de ellas no realizan un seguimiento más del alta y tampoco existen estudios de necropsia en pacientes fallecidos por COVID-19. Es probable que un mayor periodo de seguimiento de los pacientes pueda evidenciar una incidencia mayor de enfermedad tromboembólica. Recientemente se ha descrito la existencia de COVID-19 persistente⁴⁰, en la que existe sintomatología COVID mantenida más allá del aclaramiento viral y, probablemente asociada a una situación proinflamatoria mantenida que podría incrementar el riesgo tromboembólico en estos pacientes.

Manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer y COVID-19

Las recomendaciones en cuanto al manejo del riesgo tromboembólico en pacientes con cáncer deben ajustarse a las guías clínicas COVID-19 de las diferentes sociedades científicas³⁸, si bien, el paciente oncológico presenta unas peculiaridades a considerar.

Los pacientes con cáncer presentan *per se* un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica con respecto a la población general, y muchos tumores asocian situaciones de hipercoagulabilidad o reciben tratamientos oncológicos que incrementan el riesgo tromboembólico de una manera significativa⁴¹. La profilaxis primaria durante la hospitalización del paciente con cáncer con dosis estándar, en ausencia de contraindicación, es una recomendación general en todas las guías clínicas⁴². La tromboprofilaxis primaria con dosis intermedias en pacientes oncológicos con un riesgo tromboembólico aumentado, como pacientes con antecedentes previos de enfermedad tromboembólica, pacientes en tratamiento con fármacos que incrementan el riesgo tromboembólico o subtipos moleculares asociados a situaciones de hipercoagulabilidad (por ejemplo, cáncer de pulmón con traslocación *ALK* o *ROS1* o cáncer de colon con mutaciones en *BRAF*, entre otros) debería ser explorado en pacientes con COVID grave, realizándose un cuidadoso balance del riesgo/beneficio del riesgo hemorrágico que,

como se ha descrito con anterioridad, también se ve incrementado en la COVID-19.

En el momento actual, no existe evidencia de que las cifras de dímero D puedan guiar la estrategia del manejo tromboembólico en pacientes COVID positivos. La interpretación de los niveles de dímero D en el paciente oncológico es dificultosa, ya que es habitual encontrar cifras altas del mismo y no se han estudiado puntos de corte específicos en este subgrupo de pacientes.

Las sociedades científicas recomiendan ajustar la tromboprofilaxis primaria y el tratamiento anticoagulante a la función renal y al peso del paciente para alcanzar rangos terapéuticos correctos³⁸. En este sentido, la monitorización del factor anti-Xa en pacientes con eventos previos de enfermedad tromboembólica podría ser de interés para evitar situaciones de resistencia a la heparina y minimizar el riesgo tromboembólico en pacientes de alto riesgo.

Por último, un mayor periodo de seguimiento de los pacientes permitirá esclarecer si la tromboprofilaxis extendida tras el alta debe ser considerada como una estrategia estándar en pacientes con cáncer o, al menos, en subgrupos de mayor riesgo, dado su elevado riesgo tromboembólico. La realización rutinaria de pruebas de imagen para la revaluación de la enfermedad oncológica puede ayudar en la estimación de la incidencia de enfermedad tromboembólica en los pacientes.

La colaboración de los oncólogos médicos con otras especialidades, como Medicina Interna, Hematología o Neumología, es indispensable para el correcto manejo de pacientes con cáncer y COVID-19.

Puntos clave

- La COVID-19 es una enfermedad de enorme complejidad y afectación multisistémica, en la que existe un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, que puede afectar hasta al 40% de pacientes ingresados en la UCI.
- La implicación clínica de la infección de SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer es de difícil interpretación, con series publicadas muy heterogéneas, con datos procedentes en su mayor parte de la primera ola.
- La mortalidad por COVID-19 en la población oncológica parece situarse en un 25%.
- La presencia de enfermedad oncológica no controlada, mal *performance status*, afectación pulmonar previa y la presencia de neutropenia, son factores predictores de mortalidad.
- Los antecedentes de enfermedad tromboembólica previa pueden ser un factor predictor de mortalidad no asociado a empeoramiento respiratorio.
- La incidencia e implicaciones de la enfermedad tromboembólica en pacientes oncológicos y COVID-19 es aún difícil de estimar. Se requiere un esfuerzo multicéntrico, con colaboración internacional, para estimar el riesgo tromboembólico en estos pacientes, de cara a poder establecer las correspondientes recomendaciones profilácticas y terapéuticas.

Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
- Equipo COVID-19, RENAVE, CNE, CNM (ISCIII). Informe nº 51. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir del 10 de mayo. [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 2020. [Fecha de acceso: 6 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-COVID-19.aspx>
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130-7.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
- Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):658-9.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Version 2. J Travel Med.* 2020;27(2):taaa021.
- Equipo COVID-19, RENAVE, CNE, CNM (ISCIII). Informe sobre la situación de COVID-19 en personal sanitario en España. [Internet]. Instituto de Salud Carlos III; 21 May 2020. [Fecha de acceso: 22 May 2020]. Disponible en <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
- Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus that Causes it. [Internet]. World Health Organization; 2020. [Fecha de acceso: 22 May 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, *et al.* CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-7.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-7.
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020;6(7):1108-10.
- Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, *et al.* Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer.* 2020;139:43-50.
- Greenwood E, Swanton C. Consequences of COVID-19 for cancer care – a CRUK perspective. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;23:1-2. [Online antes de impresión].
- Lièvre A, Turpin A, Ray-Coquard I, Le Malicot K, Thariat J, Ahle G, *et al.* Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOVID-19). *Eur J Cancer.* 2020;141:62-81.
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, *et al.* Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-18.
- Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J, Bower M, Sng C, Salazar R, *et al.* Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. *Cancer Discov.* 2020;31(10):1465-74. [Online antes de impresión].
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, *et al.* COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26.
- Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, Rolling T, Pérez-Johnston R, Bernardes M, *et al.* Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med.* 2020;26(8):1218-26.
- Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, *et al.* COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):914-22.

30. Albiges L, Foulon S, Bayle A, Gachot B, Pommeret F, Willekens C, *et al.* Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat Cancer*. 2020;1:965-75.
31. Yarza R, Bover M, Paredes D, López-López F, Jara-Casas D, Castelo-Loureiro A, *et al.* SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer*. 2020;135:242-50.
32. Rogado J, Obispo B, Pangua C, Serrano-Montero G, Martín-Marino A, Pérez-Pérez M, *et al.* Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid. *Clin Trasl Oncol*. 2020;22(12):2364-8.
33. Marra A, Generali D, Zagami P, Cervoni V, Gandini S, Venturini S, *et al.* Seroconversion in patients with cancer and oncology healthcare workers infected by SARS-CoV-2. *Ann Oncol*. 2020;21:S0923-7534(20)42965-5. [Online antes de impresión].
34. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47.
35. Shah A, Donovan K, McHugh A, Pandey M, Aaron L, Bradbury CA, *et al.* Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):561.
36. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
37. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
38. Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT, Bankhead-Kendall BK, Bittner EA, Chang MG. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care*. 2020;24(1):559.
39. Perez Segura P, Paz M, Nuñez-Gil IJ, estrada V, Eid CM, Bertaina M, *et al.* Factores pronósticos en pacientes oncológicos COVID19 + a su llegada a Urgencias: Resultados del registro internacional HOPE. Sesión oral O48. Congreso Nacional Virtual SEOM2020.
40. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
41. Leiva O, Connors JM, Al-Samkari H. Impact of tumor genomic mutations on thrombotic risk in cancer patients. *Cancers*. 2020;12(7):1958.
42. Muñoz AJ, Gallardo E, García Escobar I, Macías R, Martínez-Marín V, Pachón V, *et al.* SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Trasl Oncol*. 2019;22(2):171-86.



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



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)

Conoce la biblioteca

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



www.trombosisvenosa.es



SANOFI