

Profilaxis de tromboembolismo venoso en Oncohematología. ¿Y por casa cómo andamos?

Venous thromboembolism prophylaxis in Oncohematology.
How do we make at home?

Korin JD

Consultorios Hematológicos. CABA.

jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 28/1/2022

Fecha aprobación: 29/4/2022



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 1: 70-85
Enero - Abril 2022

Palabras claves: profilaxis,
trombosis,
neoplasias hematológicas.

Keywords: prophylaxis,
thrombosis,
hematologic malignancies.

Resumen

La trombosis asociada a cáncer en el campo de las neoplasias hematológicas tiene relevancia por la alteración en la calidad de vida de los pacientes y el aumento del riesgo de mortalidad. Para los hematólogos suele plantear un compromiso difícil entre la necesidad de prevenir o tratar el proceso trombótico y el peligro de sangrado mayor o de interrupción de la terapéutica instituida para la enfermedad. Este artículo analiza estos aspectos epidemiológicos y factores de riesgo de tromboembolismo venoso en mielomas, linfomas, leucemias y síndromes mieloproliferativos, actualizando, cuando existiera, el aporte de los nuevos anticoagulantes orales y las guías propuestas por las autoridades científicas en este tema.

Abstract

The relevance of cancer associated thrombosis in the field of several malignant hematological entities relies in its capacity of compromising the quality of life of our patients as well as the risk of death. As for hematologists, the challenge is the option between the prescription of an antithrombotic drug, either prophylactic or therapeutic, and the danger of major bleeding or even the temporary interruption of the treatment for the malignancy. This article analyzes epidemiological data and risk factors in multiple myeloma, lymphomas, leukemias and myeloproliferative disorders, updating the role of the new oral anticoagulants and the guidelines of the main authorities on this topic.

Introducción

En los últimos 40 años la contribución de los hematólogos en el campo de la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) puede considerarse como importante para la aceptación gradual del valor de la prevención farmacológica en cirugías y medicina interna⁽¹⁻³⁾. Largas horas de discusiones y argumentaciones en cuanto a la costo-efectividad de esta conducta han resultado en su recomendación virtualmente global, aunque con una adopción desapareja en la práctica diaria. Los últimos tiempos han mostrado las dificultades para que los oncólogos evalúen con puntuaciones de riesgo a pacientes ambulatorios en plan de recibir quimioterapias, especialmente en tumores sólidos con alto riesgo trombótico, los instruyan para que tengan alarma ante síntomas de una trombosis venosa y eventualmente instrumenten medidas de profilaxis con heparinas de bajo PM (HBPM) o con anticoagulantes orales directos (DOAC)^(4,5). Un meta-análisis⁽⁶⁾ sobre el valor de la profilaxis de tromboembolismo venoso, principalmente en tumores sólidos, estima el número necesario para tratar (NNT) en 17 para pacientes de alto riesgo y el número necesario para dañar (NNH) en 334, siendo unas 5 veces mayor este último para DOAC (~100) que para HBPM (~500). En el campo de la oncohematología, nos toca a nosotros ser los encargados de esta evaluación individual y la toma de decisión conjunta con el paciente que tenga un riesgo elevado de TEV. Las guías de diversas Sociedades sólo han dado sus recomendaciones para las neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas y para el mieloma múltiple^(7,8). Esta revisión está dedicada a analizar incidencias de TEV, los factores de riesgo hallados, los índices existentes y la contribución de los DOAC a la profilaxis en las patologías de nuestra esfera de la práctica médica.

Los índices de riesgo son especialmente útiles para

evitar dar profilaxis de TEV a los pacientes de bajo riesgo, aún imperfectos para identificar a los de alto riesgo

El período inicial de tratamiento de una neoplasia es uno de los momentos evolutivos con más riesgo trombótico (riesgo relativo 2-6). La enseñanza que dejaron los estudios en tumores sólidos empleando HBPM^(9,10) fue que si bien la reducción del riesgo trombótico era del 50 al 65%, el número de casos absolutos que se beneficiaban era escaso por la baja frecuencia de TEV en los grupos placebo (3-4%) al incluir neoplasias como mama o próstata, con poca incidencia de trombosis asociada. Hacer profilaxis de TEV en pacientes ambulatorios durante quimioterapia, probablemente sólo resulta redituable para tumores de alta asociación con trombosis como páncreas o pulmón^(4,11). Sin embargo, evitar un TEV en un paciente neoplásico, más allá de mejorar su calidad de vida, implica disminuir la cifra impresionante de 47 veces más riesgo de mortalidad a un año, respecto de un paciente sin neoplasia y sin TEV de igual edad (448 por 100.000 personas)⁽¹⁵⁾. La alternativa fue emplear un índice que tenga en cuenta características personales de los pacientes que aumentan el riesgo de desarrollar trombosis y que hayan sido validados externamente. Tal fue el caso del elaborado por Khorana AA⁽¹²⁾ con puntuación de dos o más para definir riesgo alto (Tabla 1) sobre el que se basaron varios trabajos posteriores comparando DOAC vs HBPM^(13,14). Este índice no ha sido validado en neoplasias hematológicas y resulta claro que los recuentos plaquetarios y leucocitarios no son útiles para patologías que suelen debutar con citopenias tanto más profundas cuanto mayor es la agresividad de la neoplasia. La puntuación original no contempla edad avanzada, antecedente de TEV, tipo de quimioterapia (platino y antiangiogénicos son los más trombogénicos), grado de extensión tu-

Tabla 1. Índice de Khorana⁽¹²⁾

Característica del paciente	Índice de riesgo
Sitio del cáncer	
Riesgo muy alto (estómago, páncreas)	2
Riesgo alto (pulmón, linfoma, ginecológicos, vejiga, testículo)	1
Prequimioterapia recuento plaquetario 350.000 o mayor	1
Hemoglobina menor a 10 g/L o empleo de eritropoyetina	1
Prequimioterapia recuento leucocitario 11.000 o mayor	1
Índice de masa corporal 35 kg/m ² o mayor	1

moral o compresión venosa (tumores mediastinales por linfoma se asocian a trombosis de grandes vasos venosos). Biomarcadores como DD y P-selectina aumentan la capacidad predictiva en tumores sólidos pero no se conoce si esto ocurre en linfomas o mieloma. incluso en los tumores de alto riesgo casi el 50% de los TEV ocurren en pacientes con índices menores a 2. La sensibilidad es 55%. Considerando el puntaje de 2 o más como alto riesgo, implica la probabilidad de TEV a 6 meses en 8.9 % vs 5.5 % si el puntaje es riesgo bajo (RR 1.5 veces mayor). Aún con estos reparos, el índice de Khorana está vigente como un marcador de gravedad de enfermedad incluso en pacientes internados y de pronóstico de riesgo trombotico y de mortalidad en los siguientes 6 meses⁽¹⁵⁾.

Trombosis en mieloma múltiple

El mieloma múltiple es la neoplasia hematológica con mayor complicación de trombosis venosa, con un riesgo de hasta 30%, dependiendo del tratamiento inicial⁽¹⁶⁾.

El TEV ocurre a menudo en los tres primeros meses del diagnóstico⁽¹⁷⁾.

La MGUS ya tiene un riesgo de TEV 3.3 veces superior a la población sin componente "M" y los mielomas tienen un riesgo 9 veces mayor⁽¹⁸⁾.

En mieloma se han descrito varios mecanismos protromboticos dependientes de citoquinas (IL-1 y 6, factor tisular y TNF- α), activación de plaquetas, resistencia adquirida a proteína C activada, interferencia de la paraproteína en la estructura de la fibrina, hipofibrinólisis y aumento de FvW y FVIII⁽¹⁹⁾. Una masa tumoral elevada aumenta la incidencia de complicaciones tromboticas⁽²⁰⁾.

Los inmunomoduladores (IMiD) aumentan el riesgo, en especial combinados con altas dosis de dexametasona o doxorubicina⁽²¹⁾.

Los alquilantes se asocian con un riesgo más bajo de TEV (3-9%)⁽²²⁾.

El agregado de bortezomib disminuye el riesgo trombotico por regulación positiva de trombomodulina endotelial⁽²³⁾.

Los tratamientos para mieloma recaído/refractario (pomalidomida, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab) muestran una incidencia de TEV de hasta el 9% empleando aspirina como profilaxis⁽²⁴⁾.

El índice de Khorana no demostró ser útil para mieloma y no hubo pacientes mielomatosos en la

población en la que se originó el índice⁽²⁵⁾.

Dos puntajes de riesgo se han descrito en los últimos años para mielomas tratados con IMiD: el IMPEDE VTE y el SAVED.

El índice IMPEDE VTE mide el riesgo de TEV en el paciente con mieloma múltiple que inicia su primera línea de tratamiento. Fue desarrollado sobre 4446 pacientes del Registro Central de Administración del Veterans y se validó externamente en Data Base de Medicare (N = 4256)⁽²⁶⁾.

Los componentes del mismo, además del uso de IMiD, son: índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²; fractura de pelvis, cadera o fémur; uso de eritropoyetina (rhEPO), asociación de dexametasona o doxorubicina; etnia asiática; antecedente de TEV y catéter venoso central (CVC).

Un 10 % de los pacientes fueron de alto riesgo y tuvieron 15% de TEV en 6 meses de seguimiento. *c-statistic* = 0.66. El riesgo de TEV aumenta significativamente con el incremento del índice (HR 1.20 por punto, P = <.0001). En la cohorte de validación la *c-statistic* fue 0.64.

En la tabla 2 se detallan los valores de los componentes del índice.

El riesgo de TEV a 6 meses con puntaje 3 o < fue 3.3%; puntaje entre 4 y 7: 8.3% y puntaje 8 o mayor: 15.2 %.

El índice SAVED⁽²⁷⁾ se realizó sobre pacientes mayores de 65 años con diagnóstico reciente de mieloma y tratados con IMiD de Data Base de Medicare (n=2,397) y validados por la Administración de Salud del Veterans (n=1,251)

SAVED incluye 5 variables: cirugía reciente, etnia asiática, antecedente de TEV, edad ≥ 80 y dosis altas de dexametasona.

En la tabla 3 se detallan los valores de los componentes del índice.

El modelo estratificó aproximadamente 30% de los pacientes como riesgo alto. Este grupo tuvo 11% de TEV en 6 meses. HRs fueron 1.85 (P<.01) y 1.98 (P<.01) para grupos de alto versus bajo riesgo en las cohortes de derivación y validación, respectivamente. Un puntaje de 2 o > fue considerado como riesgo alto y la incidencia de TEV a 3 y 6 meses fue 7% y 12%. En el grupo de bajo riesgo esa incidencia fue 4% y 7% respectivamente.

Palumbo y col⁽²⁸⁾ describieron 17 condiciones como factores de riesgo de TEV en mieloma, y postularon una profilaxis en base a la presencia de ellos: sin fac-

Tabla 2. Índice IMPEDE VTE

Predictores	Acrónimo	Puntaje
Inmunomodulador	I	4
Índice de masa corporal > 25 kg/m ²	M	1
Fractura en pelvis, cadera o fémur	P	4
Agente estimulador de la eritropoyesis	E	1
Doxorrubicina	D	3
Dexametasona en dosis alta		4
Dexametasona en dosis baja		2
Etnia asiática	E	-3
Antecedente de tromboembolismo venoso	V	5
Catéter venoso central tunelizado	T	2
Tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM o warfarina	E	-4
Tratamiento con dosis profilácticas de HBPM o aspirina		-3

Tabla 3. Índice SAVED

Predictores	Puntaje
Cirugía en los últimos 90 días (Surgery)	+2
Raza Asiática	-3
Antecedente de TEV	+3
Edad 80 o >	+1
Dexametasona dosis 120-160 mg mensuales	+1
Dexametasona dosis > 160 mg mensuales	+2

tores de riesgo o uno solo, aspirina 81-325 mg. Dos o más factores de riesgo, enoxaparina 40 mg diarios o warfarina RIN 2-3. Las 17 condiciones son: a) del paciente: 1) obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²); 2) TEV previo; 3) CVC; 4) cardiopatía; 5) insuficiencia renal crónica, 6) diabetes; 7) infección aguda; 8) inmovilización; 9) cirugía general, 10) anestesia general, 11) poli-trauma; 12) empleo de eritropoyetina; 13) presencia de trombofilia; b) de la enfermedad: 14) mieloma con hiperviscosidad; c) del tratamiento: 15) empleo de dexametasona en altas dosis; 16) empleo de doxorrubicina, 17) poliquimioterapia.

En base a estos factores de riesgo, las recomendaciones de profilaxis de la IMWG son la administración de aspirina, 81-325 mg, si no hubiera ninguno de ellos o a lo sumo uno, y enoxaparina 40 mg diarios o warfarina con RIN blanco 2-3, si existieran dos o más de ellos.

La aspirina (n=176) se comparó contra enoxaparina 40 mg (n=166) en mielomas tratados con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona en un

estudio randomizado abierto⁽²⁹⁾. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas (TVP con aspirina 2.2% vs 1.2% con enoxaparina y TEP 1.7% vs 0%), con una tendencia a mayor efectividad para la HBPM. Como conclusión, la aspirina puede ser una alternativa efectiva y económica para pacientes de riesgo bajo tratados con IMID. Es interesante señalar que la edad del paciente, que en la mayoría de las neoplasias constituye un factor de riesgo para TEV cuanto mayor sea, en mieloma múltiple, resulta a la inversa. En una serie⁽³⁰⁾, la menor edad al diagnóstico de mieloma (64 vs 69 años), independientemente de la duración de la enfermedad, fue predictiva de riesgo de TEV y la asociación de TEV con mieloma provocó una mortalidad 3.3 veces mayor que en el grupo sin trombosis.

Recientemente, dos estudios randomizados, el CASSINI y el AVERT^(13,14) demostraron la efectividad de rivaroxabán *on treatment* y apixabán *on intention*, respectivamente, en pacientes neoplásicos ambulatorios con índice de Khorana ≥ 2 iniciando quimioterapia. Sólo 2.6% de los pacientes del estudio

AVERT tenían mieloma y no se incluyeron pacientes mielomatosos en el CASSINI.

Cornell y col⁽³¹⁾ realizaron un estudio piloto con apixabán 2.5 mg cada 12 hs en 50 pacientes con mieloma tratados con IMiDs. No hubo ningún TEV, trombosis arterial ni sangrado mayor. Sólo 10 pacientes recibieron dexametasona. Sólo 2 estaban en primera línea.

Por su parte, Storrar y col⁽³²⁾ publicaron una serie de 70 pacientes consecutivos con mieloma e IMiDs bajo igual profilaxis con apixabán y seguidos por 6 meses. Tampoco hallaron ningún TEV, hubo un ACV y un IAM con un episodio de sangrado mayor por hemorragia digestiva.

Pegourie y col⁽³³⁾ realizaron otro estudio piloto con igual profilaxis en pacientes en primera línea con melfalán talidomida prednisona (n=11) o recaídos (n = 93) que recibían lenalidomida-dexametasona. Hubo sólo 2 eventos de TEV con el apixabán suspendido por trombocitopenia secundaria a lenalidomida, ninguna trombosis arterial y 1 sangrado mayor.

En conclusión, y con bajo nivel de evidencia, los pacientes con mieloma tratados con IMiD y riesgo bajo de TEV deberían recibir aspirina. En los de riesgo alto en profilaxis primaria, el apixabán en bajas dosis ha demostrado eficacia y seguridad, es más cómodo que el empleo crónico de dicumarínicos o HBPM y plantea los reparos habituales de alto costo y de límite de depuración de creatinina superior a 30 ml/min para su indicación.

Síndromes mieloproliferativos (SMP) bcr-abl negativos

La incidencia de trombosis en policitemia vera (PV) va del 12% al 39% y en trombocitemia esencial (TE) del 11 al 25%. Un 8% de todas las muertes en SMP son por TEP. Trombosis no fatales ocurren en 3.8% de pacientes por año⁽³⁴⁻³⁶⁾.

La presencia de la mutación V617F en JAK-2 constituye un factor de riesgo esencial en estas patologías y afecta la activación plaquetaria y la interacción de plaquetas con leucocitos y endotelio vascular. Esa mutación se halla en el 96% de las PV, 50-60% de las TE y mielofibrosis (MFI). Comparado con los pacientes con *CALR* mutada (presente en el 25% de las TE y 35% de las MFI), *MPL* mutada (presente en el 3% de las TE y 10% de las MFI) o los triple negativos, el JAK-2 mutado duplica el riesgo de TEV. Mutaciones en *TET2* o *ASXL1* no aumentan el riesgo trombótico.

Los pacientes con PV y TE no tratados tienen aumento de eliminación urinaria de metabolitos de tromboxano A2 y elevación de expresión de P-selecina y CD40L.

Recientemente se ha descrito mayor sensibilidad a la activación por colágeno de su receptor integrina $\alpha_2\beta_1$ por sobre-expresión de lisil-oxidasa⁽³⁷⁾, una enzima que además puede modificar el receptor de PDGF y favorecer la fibrosis en estas neoplasias.

El tratamiento combinado en estas patologías (drogas antitrombóticas como aspirina en profilaxis primaria y dicumarínicos o DOACs como profilaxis secundaria más citorreducción con flebotomía o hidroxiurea o terapia dirigida a blanco molecular como ruxolitinib o interferón pegilado) es necesario en los grupos de riesgo alto.

En PV se considera riesgo alto la edad mayor a 60 años o el antecedente de trombosis y riesgo bajo la ausencia de esos dos factores. Independientemente del riesgo, como profilaxis primaria de trombosis se recomienda⁽³⁸⁾ mantener Hto <45% y aspirina 100 mg (100 mg cada 12 hs en presencia de factores de riesgo cardiovasculares, leucocitosis o sintomatología microvascular). En riesgo bajo puede emplearse interferón-pegilado en mujeres en edad reproductiva, ante necesidad de flebotomías muy frecuentes, esplenomegalia sintomática, prurito pertinaz o síntomas microvasculares resistentes a la antiagregación. En riesgo alto con antecedentes trombóticos arteriales se sugiere hidroxiurea con dosis inicial 1000 mg diarios y aspirina 100 mg cada 12 hs. Con antecedentes de trombosis venosas, la misma dosis de hidroxiurea más dicumarínicos o DOAC. El interferón pegilado se emplea ante resistencia o intolerancia a la hidroxiurea y el ruxolitinib ante resistencia o síntomas que evidencian transformación a MFI. Los pacientes de edad avanzada pueden recibir cito-reducción con busulfán.

La hidroxiurea y el ruxolitinib no sólo producen citorreducción sino que disminuyen la adhesión de leucocitos con mutación JAK-2 sobre endotelio activado.

La TE tiene una frecuencia de trombosis arterial a 10 años de 10.3%. Los factores de riesgo para esta complicación son edad mayor a 60 años y antecedentes trombóticos más factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión, diabetes y tabaquismo. La frecuencia de trombosis venosa a 10 años es 3.7% (60% en miembros inferiores y 40% en territorio

esplácnico) y los factores de riesgo, la edad, el JAK-2 mutado y neutrofilia. La evolución a mielofibrosis ocurre en un 3.9% en una década y el marcador de riesgo es la anemia. Se considera de muy bajo riesgo de trombosis al paciente menor de 60 años, sin trombosis previa y sin JAK-2 mutado, riesgo bajo con similares características pero con JAK-2 mutado, riesgo intermedio, sin trombosis previa, edad mayor de 60 años y JAK-2 no mutado mientras que riesgo alto es aquél con antecedentes trombóticos, edad mayor de 60 años y JAK-2 mutado⁽³⁹⁾. Este último grupo se acerca al riesgo trombótico de la PV. ¿Qué aportan los DOAC en SMP? Un trabajo multi-institucional reciente⁽⁴⁰⁾ analiza en forma retrospectiva pacientes con SMP que han recibido DOAC ya sea por fibrilación auricular (FA) concomitante o para tratamiento de TEV. En FA, 166 pacientes recibieron profilaxis primaria y 37 profilaxis secundaria. El índice anual de trombosis fue 1.5% y el sangrado 8.4% en profilaxis primaria; la recurrencia 4.6% y la hemorragia nula en profilaxis secundaria. En los pacientes con TEV de miembros inferiores (n= 158) la recurrencia anual fue 5.1% (en sujetos sin SMP los DOACs se asocian a recurrencia en 1.5%) y el sangrado 5.7%. Los que padecieron TV esplácnica (n=51) tuvieron recurrencia anual en 3.2% y sangrado en 2%. Los factores de riesgo para sangrado fueron el diagnóstico de mielofibrosis y el uso de dabigatrán como DOAC. En conclusión los DOAC podrían considerarse una alternativa a los dicumarínicos en pacientes con SMP. Los autores no mencionan si se empleó aspirina con los DOAC. Las tasas de recurrencia justificarían anticoagulación permanente en profilaxis secundaria de síndromes mieloproliferativos. Series más pequeñas se han comunicado en Italia, Alemania y Reino Unido con resultados similares⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

En conclusión, no olvidar de insistir al paciente el uso de aspirina y control estricto del hematocrito en policitemia vera como profilaxis primaria de trombosis y ciertas dudas en la seguridad con los DOAC por las tasas de sangrado, ya sea por anticoagulación de FA o de TEV. La asociación DOAC con aspirina podría ser la responsable.

Leucemia aguda linfoblástica tratada con L-asparaginasa

Un meta-análisis de 17 estudios prospectivos sobre complicaciones trombóticas en LLA pediátrica demostró una tasa de 5.2%; más de la mitad de los pacientes con trombosis en SNC⁽⁴⁴⁾.

En adultos hay más TEP y trombosis de miembros superiores relacionadas a CVC

La mayoría de los eventos trombóticos ocurren en el primer ciclo de tratamiento

Se han descrito como factores de riesgo: mayor edad, sexo masculino, LLA T, LLA de riesgo alto, grupo sanguíneo no 0, dosis bajas por períodos de tiempo más prolongados, trombofilia congénita concomitante, empleo de antraciclina e indicación de prednisona vs dexametasona⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

Los mecanismos propuestos se basan en la alteración de la síntesis proteica. Se han descrito déficit de AT, PC, PS por plegamiento anormal de la molécula, hipo-disfibrinogenemia, activación plaquetaria y endotelial.

Se menciona en las series una mortalidad por trombosis del 0.8%, pero tener TEV aumenta 40% la mortalidad en 1 año.

Existe controversia considerable sobre la efectividad de la profilaxis con plasma fresco, crioprecipitados, concentrados de antitrombina o empleo de enoxaparina en estos pacientes⁽⁴⁸⁾.

En la tabla 4 se resumen los trabajos en la materia,

Tabla 4. Profilaxis de TEV por L-asparaginasa.

Estudio (año)	Diseño	N pacientes y grupo etario	Profilaxis	Incidencia de TEV (%)
Abbott (2009)	Retrospectivo	719 niños	PFC/Criop vs 0	TV en CNS 0 vs 1.5
Lauw (2013)	Retrospectivo	240 adultos	PFC vs 0	6 vs 19 p=0.02
Mitchell (2003)	Randomizado	85 niños	AT vs 0	28 vs 37 p= ns
Hunault Berger (2008)	Retrospectivo	214 adultos	AT vs 0	4.8 vs 12/2 p=0.04
Elhasid (2001)	Prospectivo	91 niños	Enoxaparina 0.8 mg/kg/d vs 0	2 vs 4
Sibai (2016)	Prospectivo	140 adultos	Enoxaparina vs 0	18.9 vs 21.7 p=ns
Meister (2008)	Prospectivo	112 niños	Enoxaparina más AT vs AT	0 vs 12.7 p<0.05

PFC: plasma fresco congelado, AT: antitrombina. Criop: crioprecipitados

considerando grupo etario, diseño e incidencia de TEV con y sin profilaxis. Como se aprecia, no hay un estándar de prevención ni de tratamiento. La trombosis venosa (generalmente de senos cerebrales) requiere tratamiento con enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs por 1-3 meses a pesar de la hemorragia parenquimatosa frecuente que la acompaña. Es debatible el agregado de concentrados de AT. Si la concentración de ésta es menor a 60%, la sugerencia de la Subcomisión de ISTH es aportar concentrados, aunque con escasa evidencia. También apoya indicar fibrinógeno o crioprecipitados si la concentración es menor de 50 mg/dl o con sangrado⁽⁴⁹⁾. Se sugiere interrumpir la administración de L-asparaginasa y en la re-exposición a la droga hacer profilaxis con dosis bajas de enoxaparina desde el día previo a la quimioterapia hasta 1 semana después de finalizada. Dado que la quimioterapia de la leucemia linfoblástica continúa con otras drogas, se sugiere durante el tiempo de anticoagulación mantener plaquetas en niveles superiores a 50.000/ul y suspender la enoxaparina 24 hs antes de cada punción lumbar.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

La incidencia de TEV en el *California Cancer Registry*⁽⁵⁰⁾ sobre 5394 casos de LMA es 5.2% en 2 años (2/3 de los casos en los primeros 3 meses, o sea 3.3%). Factores predisponentes fueron el sexo femenino, edad avanzada, número de comorbilidades y CVC. La asociación no tuvo relación con mayor mortalidad.

Un estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center* sobre 996 LMA muestra una incidencia de 3.4 por 100 personas/años⁽⁵¹⁾. El 81% de los episodios de TEV ocurrió en los primeros 12 meses y con trombocitopenia. La forma clínica más común fue TVP de miembros superiores asociada a CVC (73%). No hubo fallo empleando profilaxis farmacológica. La frecuencia es mayor (11%) en leucemia promielocítica (M3). La complicación trombótica fue más frecuente en <39 años y en inducción. TEP ocurrió en 8% de los casos y recurrencias en 18.6%. Tampoco aquí se halló relación con mortalidad. En LMA M3 la tasa de trombosis es 8.8% con ATRA-idarrubicina, con igual frecuencia de TEV o trombosis arterial. Predictores de trombosis son hiperleucocitosis, isoforma Bcr3, FLT3 con *internal tandem* duplicación y expresión de CD2 y CD 15 en promielocitos. La tasa de sangrado es de hasta 20% con 50% de mortalidad

si ocurre en SNC. El 15% de los pacientes sufre trombosis y sangrado simultáneo⁽⁵²⁾.

Aunque el sangrado es la complicación más temible de la LMA M3, la tasa de trombosis no es despreciable, suele ocurrir hacia el final del período de inducción cuando el balance hemostático logrado con ATRA o ATO se inclina hacia la hipercoagulabilidad. En la serie de PETHEMA⁽⁵³⁾, sobre 759 pacientes, 5.1% tuvieron clínica de trombosis, ya sea infarto agudo de miocardio, infarto isquémico cerebral o TEV. La presencia de hipofibrinogenemia, la M3v y el ácido tranexámico fueron factores de riesgo. Las recomendaciones más recientes del panel de expertos de la *European Leukemia Net* no abordan el tema de la trombosis sino el de la coagulopatía en la que no introducen cambios respecto de lo publicado 10 años antes: Inicio inmediato de ATRA, transfusiones de fibrinógeno, crioprecipitados, plaquetas o plasma fresco para mantener concentraciones de fibrinógeno por encima de 100-150 mg/dl, recuentos plaquetarios entre 30 y 50000/ul y RIN < 1.5, monitoreo diario de los parámetros de coagulopatía, evitar CVC, punciones lumbares u otro procedimiento invasivo durante la inducción. Respecto de los beneficios de heparina, ácido tranexámico u otros agentes hemostáticos resultan cuestionables y no deben emplearse de rutina fuera del contexto de ensayos clínicos⁽⁵⁴⁾.

Otras series de la era del ATRA, con menor número de pacientes (n=33), describen tasas de trombosis de 18.2%⁽⁵⁵⁾.

Mecanismos de trombosis descritos en LMA M3 son generación de micropartículas de varios orígenes (blastos, endotelio, plaquetas, leucocitos) con expresión de factor tisular, presencia de procoagulante del cáncer con activación directa de FX, síntesis de citoquinas por los blastos como IL-1b, IL-6, TNF-a que alteran el endotelio vascular produciendo actividad de factor tisular, PAI-1 y regulación negativa de trombomodulina⁽⁵⁶⁾.

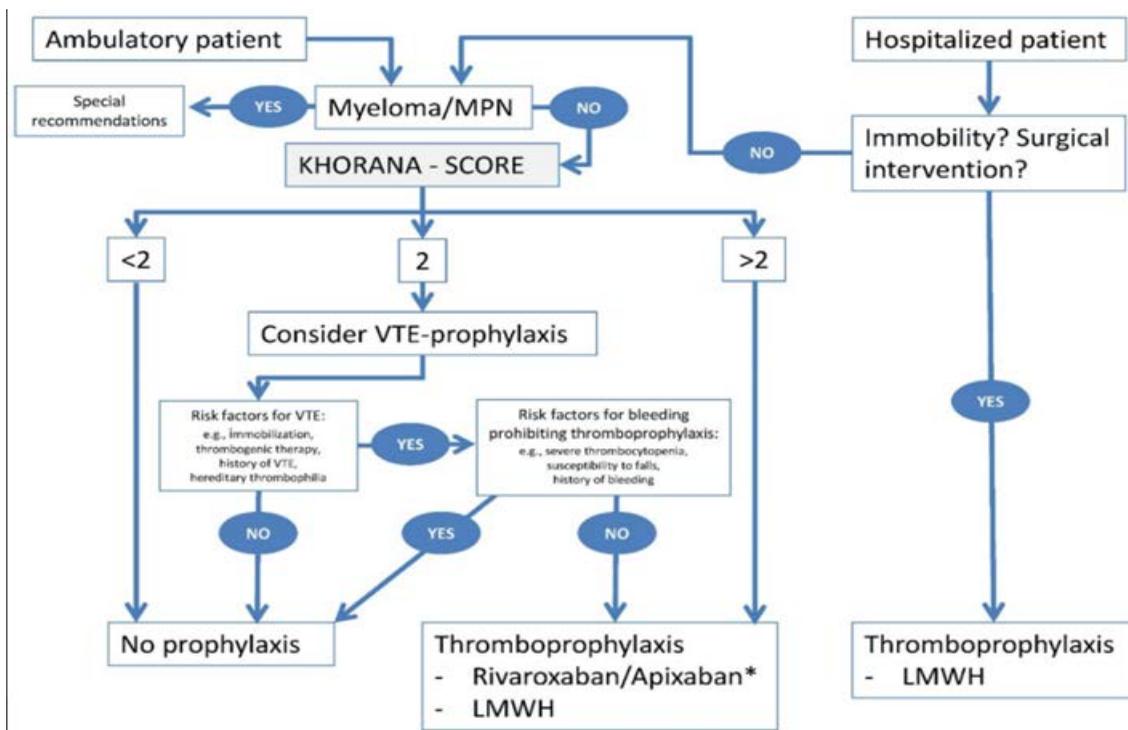
Profilaxis o terapéutica con HBPM en pacientes con leucemias agudas y plaquetopenia

Ésta es una disyuntiva habitual en pacientes con leucemia aguda⁽⁵⁷⁾. Por un lado la necesidad de anticoagular distintas gradaciones del TEV: embolia pulmonar sintomática vs incidental, submasiva vs subsegmentaria, TVP proximal vs distal, TEV menor de 1 mes vs crónico, trombosis por CVC vs

espontánea. Por el otro lado de la balanza: sangrado actual vs potencial, localización cerebral vs sitio de hemorragia con posibilidad de cohibirse localmente o embolizarse, expectativa de duración de la trombocitopenia, respuesta transfusional a la misma, presencia de otra alteración hemostática como déficit de vitamina K, insuficiencia renal o fallo hepático, procedimientos invasivos no postergables. El registro RIETE aporta un dato fundamental: ¿en esa disyuntiva los pacientes mueren más frecuentemente por TEP o por hemorragia? La muerte a 3 meses por TEP fue 2.6% y por sangrado 1%. El sangrado mayor con niveles de plaquetas menores de 80.000/ul y anticoagulación simultánea fue 5.8%⁽⁵⁸⁾. Hay diversas guías para anticoagulación en el paciente trombocitopénico. El manejo de estos pacientes, por la posibilidad de interrupción del efecto anticoagulante en caso de sangrado clínicamente relevante, es realizado con HBPM, de corta vida media⁽⁵⁹⁾. Una guía reciente de un grupo austríaco y alemán⁽⁶⁰⁾ recomienda en contra de trombo-profilaxis farmacológica con recuentos plaquetarios < 25.000/ul. En cambio, ésta puede considerarse con recuentos plaquetarios entre 25.000 y 50.000/ul y recomienda evitar profilaxis mecánica en pacientes con recuentos < 50.000/ul. En el mismo artículo hay

un algoritmo de tromboprofilaxis en pacientes oncohematológicos según que el paciente esté ambulatorio o internado, tenga una patología que requiera una profilaxis especial como mieloma o síndromes mieloproliferativos o pueda evaluarse con índice de Khorana menor, igual o mayor a 2 (Figura 1) . En el caso de grados diversos de trombocitopenia e incluyendo pacientes generalmente ambulatorios que estén recibiendo profilaxis con DOAC, se considera útil para el lector la tabla 5, modificada del algoritmo de Samkari H y col⁽⁵⁷⁾. La tabla 6 muestra otra forma de graficar la conducta según el nivel plaquetario: el consenso de GIMEMA⁽⁶¹⁾, que evaluó 11 estudios en leucemias agudas, 24 en síndromes mieloproliferativos, 18 en síndromes linfoproliferativos y 15 en MGUS y mielomas. ¿Cuál es la evidencia de que se puede emplear HBPM sin aumentar peligrosamente el sangrado si el recuento de plaquetas es al menos 50.000/ul? En un estudio observacional sobre 5 años y 82 pacientes con TEV y plaquetopenia por neoplasias hematológicas en el *Fred Hutchinson Cancer Research Center*⁽⁶²⁾, 67 pacientes recibieron anticoagulación y en 15 se omitió. Recibieron transfusiones plaquetarias con un blanco de 50.000 plaquetas/ul, 88% de los anticoagulados. Se observó sangrado menor en

Figura 1. Algoritmo de tromboprofilaxis en patologías onco-hematológicas⁽⁶⁰⁾



22 pacientes y mayor en 9. Al tiempo de sangrado el recuento medio plaquetario fue 54.000/ul. Hubo 7 pacientes con progresión o recurrencia de TEV. Reacciones transfusionales tuvieron 11 pacientes y en 30, sobrecarga de volumen que requirió diuréticos o diálisis. Conclusiones: las transfusiones de plaquetas para mantener anticoagulación con un blanco de 50.000 plaquetas no son inocuas y se acompañan de efectos adversos importantes.

El estudio *VENUS Network Investigation*⁽⁶³⁾ es prospectivo y multicéntrico. Incluyó 121 pacientes de 6 instituciones, con neoplasia activa, TEV y plaquetas < 100.000/ul. Recibieron dosis completa de anticoagulación, 75 y dosis intermedia, 33. Es interesante que 31 de 33 padecían neoplasias hematológicas. No recibieron anticoagulación 13 pacientes. A 60 días hubo en el grupo con dosis completa 12.8% de hemorragia mayor y 5.6% de recurrencias. En el grupo de dosis intermedias, la hemorragia mayor ocurrió en 6.6% y no se registraron recurrencias.

La conclusión es que en neoplasias hematológicas con recuentos plaquetarios menores a 50.000/ul frecuentes, las dosis intermedias de HBPM (50% de la dosis terapéutica) ofrecen una efectividad atractiva y la mitad de riesgo de sangrado mayor respecto de las dosis completas.

¿Cuántos especialistas norteamericanos indican profilaxis farmacológica en leucemias agudas?

Un cuestionario a 215 hematólogos que atienden leucemias agudas en USA⁽⁶⁴⁾ revela que el 47% de ellos indica heparinas en inducción y un 45% en consolidación. Un 36% indica profilaxis mecánica y un 15%, ninguna. El motivo de la indicación o no se basa en el alto riesgo de sangrado (51%), ausencia de datos que provean evidencia (38%) y bajo riesgo de TEV (11%).

¿Cuántos pacientes oncológicos están advertidos por sus médicos tratantes que el TEV es una complicación frecuente y peligrosa en su condición? Un cuestionario⁽⁶⁵⁾ revela que el 53% de los pacientes

Tabla 5. Conducta con TEV y plaquetopenia según se emplee HBPM o DOAC.

Recuento de plaquetas	Conducta
>50.000/ul	DOAC o HBPM en dosis terapéuticas
<50.000/ul con posibilidad de transfusión	Mantener blanco en 50.000/ul y emplear DOAC o HBPM en dosis terapéuticas
< 50.000/ul sin posibilidad de transfusión o con respuesta transfusional insuficiente	Sin riesgo alto de progresión trombotica: No anticoagular Con riesgo alto de progresión trombotica: Si HBPM: Dosis intermedias si el recuento plaquetario es >20.000/ul Si se indica rivaroxabán y el recuento plaquetario es >25.000/ul dosis profilácticas; si es < 25.000 no anticoagular ¿Filtro en vena cava inferior? Si se indica apixabán y el recuento plaquetario es <50.000/ul no anticoagular ¿Filtro en vena cava inferior?

Modificado de Al Samkari H y col.⁽⁵⁷⁾

Tabla 6. Conducta frente a TEV agudo según Consenso de GIMEMA

TEV agudo y HBPM	Plaquetas > 50<100 x 10 ⁹ /L	Plaquetas >30<50 x 10 ⁹ /L	Plaquetas <30 x 10 ⁹ /L
Dosis terapéuticas	Apropiado 11/11	Incierto 6/11	Inapropiado 9/11
Dosis 50%	Inapropiado 11/11	Apropiado 8/11	Inapropiado 6/11
Dosis de profilaxis	Inapropiado 10/11	Incierto 6/11	Incierto 6/11
Suspender HBPM	Inapropiado 11/11	Inapropiado 9/11	Apropiado 8/11
Filtro en VCI y profi-laxis con HBPM	Inapropiado 10/11	Inapropiado 10/11	Apropiado 8/11
Transfusión de plaque-tas	Inapropiado 11/11	Inapropiado 11/11	Apropiado 8/11

oncológicos ignoran esta relación y los síntomas de presentación, así como la necesidad de consulta médica rápida en caso de aparición.

Parece razonable como regla general las sugerencias de las guías de los países de habla germana. No emplear profilaxis mecánica por debajo de 50.000 plaquetas/ul por provocar sangrado con la compresión venosa, emplear enoxaparina 40 mg hasta esa cifra de plaquetas y sobre casos individuales entre 25 y 50.000 plaquetas/ul y omitir toda conducta antitrombótica farmacológica por debajo de 25.000/ul, indicando según evaluación individual para cada paciente filtro en vena cava inferior.

Linfomas

La incidencia de TEV es variable⁽⁶⁶⁾. Un meta-análisis sobre 18.018 pacientes⁽⁶⁷⁾ muestra 6.5% en linfoma no Hodgkin (LNH) y 4.7% en Hodgkin (LH). Las series con linfoma difusos B de células grandes (LDCGB) o agresivos revelan incidencias del 10-15%. ¡En linfomas primarios de SNC (LPSNC)⁽⁶⁸⁾ llega hasta 60%! La mayor incidencia se halla en los primeros 3 meses de diagnóstico y tratamiento.

Han sido referidos como factores de riesgo: sexo femenino, estadios avanzados, extremos de BMI, ECOG >2, compromiso de SNC o de mediastino, linfomas agresivos B o T periféricos, TEV previo, anticuerpos antifosfolípidos presentes, índice IPI 4-5 (20% de TEV vs IPI 2-3 10% de TEV), CVC, QT con antraciclinas o metotrexate, empleo de lenalidomida. Si bien los linfomas están incluidos como alto riesgo en el índice de Khorana (aunque la frecuencia de TEV hallada fue 2.2%), este puntaje no ha sido validado en LDCGB, que se asocian a la mayoría de los TEV en LNH. Sólo el 12.8% de los pacientes con TEV y linfomas en la serie original de Khorana mostraban un puntaje de riesgo alto.

Otros índices postulados para esta asociación son el Throly⁽⁶⁹⁾ que se muestra en la tabla 7 (el índice Throly sólo fue validado en una institución) y el Tic-Lympho⁽⁷⁰⁾ que combina 4 polimorfismos (2 de FV, 1 de FXIII y Serpina 10) con variantes clínicas como masa mediastinal, estadio IV de Ann Arbor, agresividad y localización del linfoma, inmovilización, historia familiar de TEV y BMI. En 208 pacientes con linfomas, de los cuales 15% tuvo TEV, el índice fue más predictivo que el de Khorana y el Throly.

Incorporaciones recientes al tratamiento de los linfomas, como la lenalidomida en el esquema R2 libre de quimioterapia o los inhibidores de puntos de control inmune, también han demostrado aumentar el riesgo de TEV. En el primer caso⁽⁷¹⁾, un meta-análisis sobre 28 trabajos de lenalidomida en diferentes linfomas demuestra que el IMID empleado solo tiene una incidencia de TEV a 6 meses de 6.4%, asociado a rituximab de 2.9% y junto con quimioterapia 5.2%. Estas incidencias son algo menores a las de lenalidomida en mieloma. En el segundo caso⁽⁷²⁾, la utilización en tumores sólidos (en más del 80%, nivolumab y pembrolizumab) se asoció a 12.9% de trombosis venosas, incluidas las esplácnicas y 1.8% de tromboembolismo arterial.

Profilaxis con DOAC en linfomas

En el estudio AVERT, 574 pacientes se randomizaron entre apixabán y HBPM. La incidencia de TEV con apixabán fue 4.2% vs.10.2% y el sangrado mayor 3.5% vs 1.8%. (NNT 17 y NNH 59). Se incluyeron 145 pacientes con linfomas. (25.2%). No se han comunicado las cifras para esta subpoblación.

En el estudio CASSINI, la randomización se realizó en 841 pacientes entre rivaroxabán y HBPM. Hubo detección inicial con eco-doppler venoso en

Tabla 7. Índice Throly. 0-1: bajo riesgo; 2-3: riesgo intermedio; >3: riesgo alto

Características del paciente	Puntaje
Antecedentes de TEV/IAM/ACV	2
Movilidad reducida (ECOG 2-4)	1
Obesidad (BMI > 30 kg/m ²)	2
Localización extranodal	1
Compromiso mediastinal	2
Neutrófilos < 1.000/ul	1
Hemoglobina <10 g/dl	1

pacientes asintomáticos de 4.5% que se excluyeron de la randomización. La incidencia de TEV con rivaroxabán *on treatment* fue 2.6% vs 6.4% para la HBPM, sin diferencias en el sangrado mayor. (NNT 26 y NNH 100). Los pacientes con linfoma incluidos fueron 57 (7.0%) y no se ha comunicado la evolución en ese subgrupo.

En mi opinión, a los pacientes que reciben lenalidomida les cabe la misma conducta que la expuesta en mieloma múltiple. Para los pacientes con factores de riesgo ambulatorios se sugiere discusión con ellos sobre el empleo de apixabán en dosis profilácticas.

Discusión

Hay escasa evidencia para efectuar recomendaciones firmes en profilaxis de TEV para pacientes con patologías oncohematológicas. Sin embargo, la posible complicación tromboembólica está presente con una frecuencia para nada despreciable. Por lo tanto merece que se considere el riesgo futuro en la evaluación inicial de nuestros pacientes, tanto como la fragilidad o las comorbilidades ya presentes al diagnóstico. Los índices de riesgo, todavía imperfectos, ayudan a identificar a los individuos más susceptibles para un futuro TEV y la existencia de una profilaxis efectiva obliga a tener presente la posibilidad de emplearla. Un caso clínico de la práctica habitual podría ilustrar mejor este panorama.

Una mujer de 66 años consulta por síntomas B de 3 meses de evolución. Pérdida de fuerzas que requiere ayuda para las actividades de la vida diaria como bañarse. Adenopatías supra e infra-diafragmáticas, cuya biopsia revela linfoma difuso de células grandes B de probable origen centrolímbico. LDH 1.200. Hto 27%, 3.200 leucocitos con 45% polimorfonucleares, plaquetas 72.000/ul. Hepatograma normal. Calcio 8.6 mg/dl. Creatinina 1 mg/dl. Biopsia de médula ósea con infiltración del 40% por elementos linfoides con marcación de linfoma folicular. Fracción de eyección 62%. PET con múltiples áreas de captación en territorios linfoides supra e infra-diafragmáticos con SUV entre 14 y 16.5. La propuesta es R-CHOP 21 y colocación de CVC tunelizado.

La paciente nos pregunta por las complicaciones del tratamiento. Mencionamos casi instantáneamente el riesgo de neutropenia febril. ¿Tenemos presente con la misma convicción el riesgo de TEV? ¿Le damos a la paciente pautas de alarma tanto para el problema infeccioso como para el trombotico? La paciente tie-

ne 7 factores de riesgo para desarrollar TEV en los próximos meses y una estimación moderada de al menos 10% de probabilidad de que tal complicación ocurra. ¿Le propondríamos profilaxis ambulatoria con HBPM? ¿Con DOAC?

Estos son problemas a resolver en la práctica diaria de la hematología y a ello apunta el artículo. Aleccionar traumatólogos para profilaxis en caderas no es difícil, lograr adherencia y convicción de hacer lo correcto, sí lo es. Las guías ayudan, pero la adherencia a las guías no es necesariamente prolija ni estricta⁽⁷³⁾. Pero en éste como en otros casos somos los médicos asistenciales en Hematología los que debemos proponer la conducta. Se debe recordar que la guía de ASCO⁽⁸⁾ sobre el tema impulsa la educación del paciente sobre los síntomas de TEV y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento rápidos. La disyuntiva no es profilaxis a todos los pacientes neoplásicos o a ninguno, aunque ambas posiciones tengan razones atendibles^(74, 75). No parece adecuado imponer profilaxis en base a un meta-análisis de Cochrane⁽⁷⁶⁾ que muestra que la HBPM disminuye la trombosis asociada a cáncer con un riesgo relativo de 0.54, contra un aumento no significativo de sangrado mayor de 1.44. Deben balancearse los beneficios contra la molestia de aplicación diaria subcutánea, altos costos frecuentemente afrontados por los pacientes y un NNT relativamente alto. De lo contrario seguiremos en la situación actual de escaso empleo de profilaxis de TEV en enfermos neoplásicos ambulatorios y una sugerencia convertida en letra muerta.

Es atendible el argumento que expone Carrier M⁽⁷⁴⁾ sobre la aceptación universal de tromboprofilaxis en un paciente neoplásico internado por razones médicas o de profilaxis prolongada en cirugía oncológica abdomino-pelviana, con una tasa para ambas de TVP proximal sintomática no mayor del 1.5 con HBPM. Contrasta esto con la renuencia a indicar profilaxis similar a un paciente con un cáncer de alto riesgo según el índice de Khorana que tiene proyectada una tasa de 5.8% de TEV a 6 meses. La diferencia está, en mi opinión, en la duración y quién afronta los costos.

Por otra parte, van Es⁽⁷⁵⁾ enfatiza el número creciente de pacientes oncológicos que debería recibir profilaxis en base a un índice de Khorana de 2 o mayor, con sus imperfecciones para detectar el paciente con alto riesgo de trombosis. El uso de ese índice resulta en una relación de sólo 1.5 vez de ese riesgo entre

un grupo de bajo o de alto peligro trombótico (calcula que agregaría a unos 400.000 pacientes por año para profilaxis solamente en USA). La distribución diferente de neoplasias entre los dos estudios con DOAC y el diseño del estudio CASSINI que excluyó a los pacientes con TVP asintomática diagnosticada por ultrasonografía mandatoria al comienzo del mismo (situación no reproducible en la práctica clínica) son otras razones atendibles del autor para no proponer ya a los DOAC como trombotoprofilaxis más amigable que la HBPM.

Mientras esperamos más datos convincentes por venir y con nuestra paciente con linfoma a decidir hoy qué conducta proponer, en mi modesta opinión sugiero 1) estar familiarizado con los índices de trombosis que irán surgiendo y que mejorarán la estimación de riesgo^(77,78), 2) informarse con revisiones sobre el tema, que son escasas -les propon-

go, si llegaron hasta aquí, la publicada por expertos italianos y españoles-^(79,80) y 3) leer las guías de las sociedades científicas como la del ASH 2021⁽⁸¹⁾, que aunque apunta mucho más a tumores sólidos, se renueva constantemente y tiene nada menos que 403 referencias.

Dado el incremento previsible del empleo de DOAC para profilaxis de TEV en pacientes con tumores sólidos o hematológicos, creo de interés recurrir a la tabla 8, modificada de Gatti y col⁽⁸²⁾.

Ud se preguntará qué haría el autor con la paciente: instruirla sobre el riesgo trombótico y las pautas de alarma y tratar que su plan de salud le cubra apixabán 2.5 mg cada 12 hs que tomará mientras sus plaquetas superen 25.000/ul. La clave es que el auditor entienda que es más económica y menos riesgosa la profilaxis que el tratar un TEV en una paciente trombocitopénica (y que aunque sea hojee este artículo).

Tabla 8. Interacciones de DOAC con agentes orales de blanco específico más empleados en Hematología. Modificado de Gatti M y col⁽⁸²⁾

Agente oral	Metabolismo	Inhibe	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Implicancia
Everolimus	Inhibe Pgp y BCRP	Tirosina K	x	x	x	Control de sangrado o monitoreo
Ibrutinib	Inhibe Pgp y GP plaquetarias	BTK	xx	xx	xx	Mayor riesgo de sangrado
Ruxolitinib	Inhibe CYP 3A 4 y Pgp	JAK	xx	xx	xx	Riesgo de sangrado
Idelalisib	Inhibe CYP 3A 4 y Pgp	PI3K	x	xx	xxx	Evitar apixabán. Monitoreo con los otros
Panobinostat	Inhibe CYP 3A 4	HDAC	xx	xx	xx	Mayor riesgo de sangrado
Ixazomib	--	Proteosoma	--	--	--	Sin interacción
Venetoclax	Inhibe Pgp	BCL2	xx	xx	x	Monitoreo
Bosutinib	--	BCR-ABL	--	--	--	Sin interacción
Dasatinib	Inhibe CYP 3A 4	BCR-ABL	x	x	x	Mayor riesgo de sangrado.
Imatinib	Inhibe CYP 3A 4 y 2C9	BCR-ABL	--	xx	xx	Trombocitopenia
Nilotinib	Inhibe CYP 3A 4 y 2C8 y 9	BCR-ABL	x	xx	xx	Mayor riesgo de sangrado
Ponatinib	Inhibe Pgp	BCR-ABL	xx	xx	xx	Trombocitopenia

CYP: citocromo P450, P-gp: P-glicoproteína, BCRP: *breast cancer resistance protein*

Sin interacción – ; Potencial interacción x; Potencial interacción considerar cambio de droga o monitoreo de DOAC xx; Contraindicación xxx

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kakkar VV. Deep vein thrombosis. Detection and prevention. *Circulation*. 1975;51: 8-19.
2. Gallus AS, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. *Sem Thromb Hemost*. 1976; 4:232-90.
3. Korin J, Sánchez Ávalos JC. Profilaxis de trombosis venosa. Sí, pero... *Medicina (B Aires)*. 1996; :299-307.
4. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G y col. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;18:2028-34.
5. Macbeth F, Noble S, Evans J y col. Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMENTIC Trial. *J Clin Oncol*. 2016 5: 88-94.
6. Bosch FTM, Mulder FI, Kamphuisen PW y col. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4:5215-5225.
7. Wang TE, Zwicker JI, Ay C y col. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;10:1772-1778.
8. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM y col. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2019;38: 496-520.
9. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C y col. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet*. 2009;10:943-949.
10. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK y col. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:601-609.
11. phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. *Ann Oncol*. 2018;29:398-404.
12. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E y col. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907.
13. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK y col. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-728.
14. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R y col. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
15. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125:490-493.
16. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2001;344:1951-1952.
17. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K y col. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1568-1574.
18. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M y col. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115:4991-4998.
19. Auwerda JA, Sonneveld P, De Maat MP y col. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:279-280.
20. Sallah S, Husain A, Wan J y col. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*. 2004;15:1490-1494.
21. Rajkumar SV, Jacobus S, Collander N y col. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007;11:29-37.
22. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F y col. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:595-598.
23. Zangari M, Fink L, Zhan F y col. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:228-236.
24. Giuffrida G, Conticello C, Calafiore V y col. VTE incidence in RRMM treated with NOVEL agents: A Monocentric Real Life Experience. *Blood*. 2019;134 (Suppl 1):4972.

25. Sanfilippo KM, Carson KR, Wang TF y col. Evaluation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma. *Res Pract Thromb Hemost.* 2022;Jan 6 (1):e 12634.
26. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF y col. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am J Hematol.* 2019; 4:1176-1184.
27. Li A, Wu Q, Luo S y col. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:840-847.
28. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA y col. Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in mieloma. *Leukemia.* 2008;22:414-423.
29. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S y col. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012;119:933-939.
30. Barrett A, Quinn J, Glavey S y col. Younger age at diagnosis is associated with increased risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132 (Suppl1):1223.
31. Cornell R, Goldhaber SZ, Engelhardt BG y col. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2020;190:555-561.
32. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE y col. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol.* 2019;185:142-144.
33. Pegourie B, Karlin L, Benbouker L y col. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol.* 2019;94:635-640.
34. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details and therapeutic views. *Leukemia.* 2021;35:3339-3351.
35. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F y col. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of 891 patients. *Blood.* 2011;117:5857-5859.
36. Rumi E, Pietra D, Pascutto C y col. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR or MPL in primary myelofibrosis. *Blood.* 2014;124:1062-1069.
37. Matsuura S, Mi R, Koupenova M y col. Lysyl oxidase is associated with increased thrombosis and platelet reactivity. *Blood.* 2016; 27:1493-1501.
38. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L y col. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008;93:1645-1651.
39. Robinson AJ, Godfrey AL. Low risk essential thrombocythemia: a comprehensive review. *Hemasphere.* 2021; Feb;5(2):e521.
40. Barbui T, De Stefano V, Mascarenhas J. Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. *Leukemia.* 2021;35:2989-2993.
41. Serrao A, Breccia M, Napolitano M y col. A multi-center real-life study on anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants in patients with Ph negative myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2020;5:E329-32.
42. Huenerbein K, Sadjadian P, Becker T y col. Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2020;100:2015-2022.
43. Curto-Garcia N, Doyle AJ, Breen KA y col. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK. *Br J Haematol.* 2020;89:e79-81.
44. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A y col. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* 2006;108:2216-2222.
45. De Stefano V, Sora F, Rossi E y col. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;9:1985-1992.
46. Hernandez-Espinosa D, Miñano A, Martínez C y col. L-Asparaginase-induced Antithrombin Type I deficiency: Implications for Conformational Diseases. *The Am J of Pathol.* 2006;169:142-153.
47. Goyal G, Raj Bhatt V. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncology.* 2015;11:2459-2470.
48. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2007;138:430-445.

49. Wang TF, Makar RS, Anti D y col. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18:3174-3185.
50. Ku GH, White RH, Chew HK y col. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors and effects on survival. *Blood.* 2009;113:3911-3917.
51. Vu K, Luong NV, Hubbard J y col. A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Cancer Medicine.* 2015;4:27-35.
52. Lad D, Jain A, Varma S. Complications and management of coagulation disorders in leukemia patients. *Blood Lymphat Cancer.* 2017;7:61-72.
53. Montesinos P, de la Serna J, Vellenga E y col. Incidence and risk factors for thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia. Experience of the PETHEMA LPA96 and LPA99 protocols. *Blood.* 2006;108:1503.
54. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood.* 2019;133:1630-43.
55. Bai Y, Shi M, Yang X y col. The value of FDP/Fib and D dimer/Fib ratios in predicting high-risk APL-related thrombosis. *Leuk Res* 2019;79:34-37
56. Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G. Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care? *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 17;8:722614.
57. Al Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding and anticoagulation in patients with malignancies. *Blood Adv.* 2019; 22: 3770-3779.
58. Monreal M, Falgá C, Valdés M y col. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2006; 9: 1950-1956.
59. Di Micco P, Ruiz-Giménez N, Nieto JA y col. Platelet count and outcome in patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110:1025-1034.
60. Kirschner M, Hartmann N do O, Parmentier S y col. Primary Thromboprophylaxis in Patients with Malignancies: Daily Practice Recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), and the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO). *Cancers (Basel).* 2021 Jun 10;13(12):2905.
61. Napolitano M, Sacullo G, Marietta M y col. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfusion.* 2019;17:171-180.
62. Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernscheimer TB. Patients Treated for Acute VTE During Periods of Treatment-Related Thrombocytopenia Have High Rates of Recurrent Thrombosis and Transfusion-Related Adverse Outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44,442-447.
63. Carney BJ, Wang TF, Ren S y col. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. *Blood Adv.* 2021;24:5546-5553.
64. Lee EJ, Smith D, Merrey JW y col. Patterns of Venous Thromboembolism Prophylaxis During Treatment of Acute Leukemia: Results of a North American Web-Based Survey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:766-770.
65. Sousou T, Khorana AA, Cancer patients and awareness of venous thromboembolism. *Cancer Investig.* 2010;28:44-45.
66. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A y col. Venous thromboembolism in lymphoma: Risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancer (Basel).* 2020;12:1291-1308.
67. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S y col. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: A meta-analysis of 29 independent cohorts including 18,018 patients and 1149 events. *Blood.* 2010;115:5322-5328.
68. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E y col. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2003;98:1239-1242
69. Antic D, Milic N, Nikolovski S y col. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91:1014-1019.
70. Bastos Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V y col. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10:7585-7592.
71. Yamshon S, Christos PJ, Demetres M y col. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2018;12:1429-1438.

72. Moik F, Chan WSE, Wiedemann S y col. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune check-point inhibitor therapy. *Blood*. 2021;137:1669-1678.
73. Bateman AG, Sheaff R, Child S y col. The implementation of NICE guidance on venous thromboembolism risk assessment and prophylaxis: a before-after observational study to assess the impact on patient safety across four hospitals in England. *BMC Health Services Research*. 2013;13:203-209.
74. Carrier M. Debate: Thromboprophylaxis should be considered in all patients with cancer-Yes. *Thromb Res*. 2020;191:142-144.
75. van Es N. Debate: Thromboprophylaxis should be considered in all patients with cancer-No. *Thromb Res*. 2020;191:34-35.
76. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Rusi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 1;12(12):CD008500.
77. Mulder F, van Es N. Puntuaciones de predicción clínica para el tromboembolismo venoso en pacientes con neoplasia hematológica. IV SIMPOSIO CONJUNTO EHA- SAH. *Hematología Vol 23 Numero Extraordinario*. XXIV Congreso Argentino de Hematología: 325-329. Octubre 2019.
78. Annibali O, Napolitano M, Avissati G y col. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;124:41-50.
79. Chan T SY, Hwang YY, Tse. Risk assessment of venous thromboembolism in hematological cancer patients: a review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:471-480.
80. Sorigue M, Cañamero E, Siguenza P y col. Recent developments and persisting challenges in the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hematological malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61:1277-1291.
81. Lyman GH, Carrier M, Ay C y col. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5:927-974.
82. Gatti M, Raschi E, Poluzzi E y col. The complex management of atrial fibrillation and cancer in the COVID-19 era: Drug Interactions, Thromboembolic Risk and Pro-Arrhythmia. *Current Heart Failure Reports*. 2020;17:365-383.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.