



## MESA REDONDA 30

### CONTROVERSIAS EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

# Escalas de predicción de recurrencias en pacientes con cáncer

**A. Javier Trujillo Santos**

Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario Santa Lucía  
Complejo Hospitalario Área 2 (Cartagena)

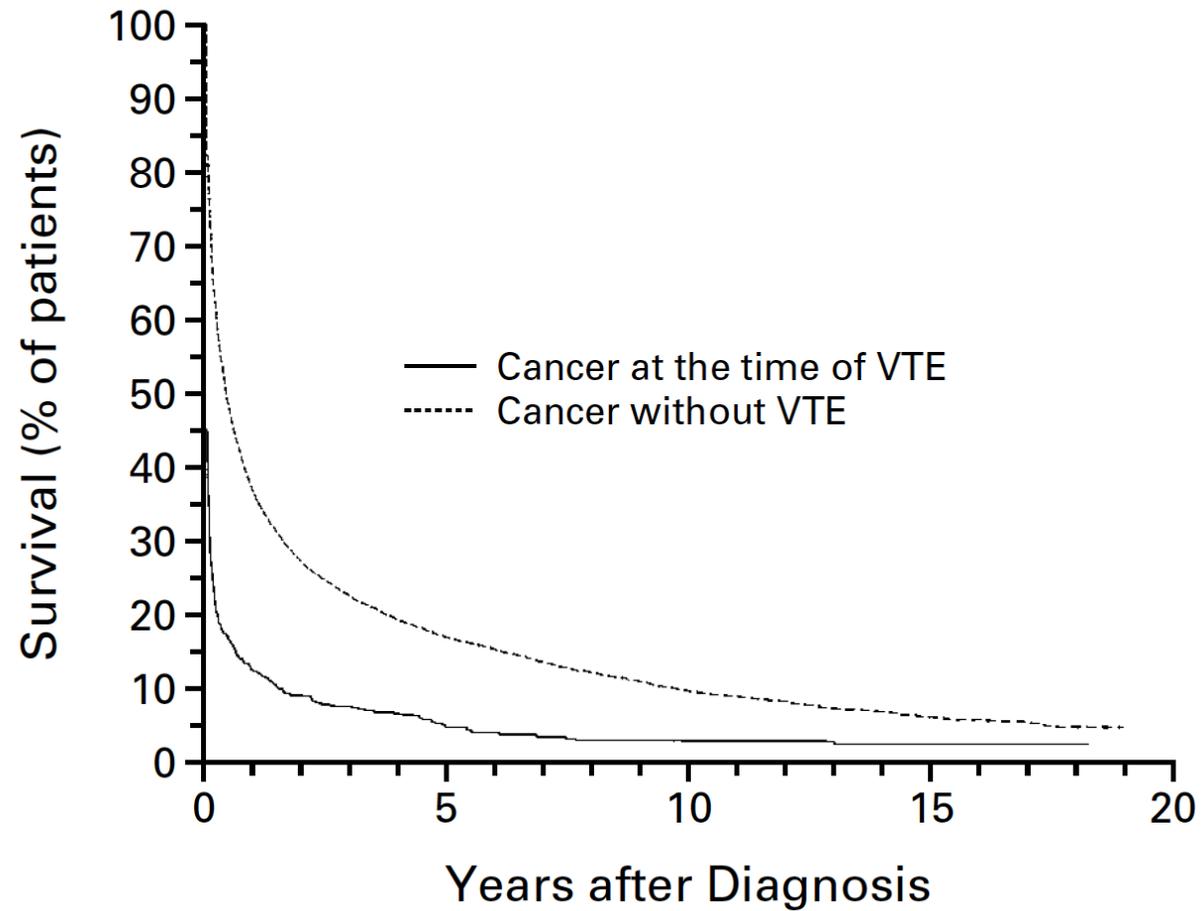


Hospital General Universitario  
Santa Lucía

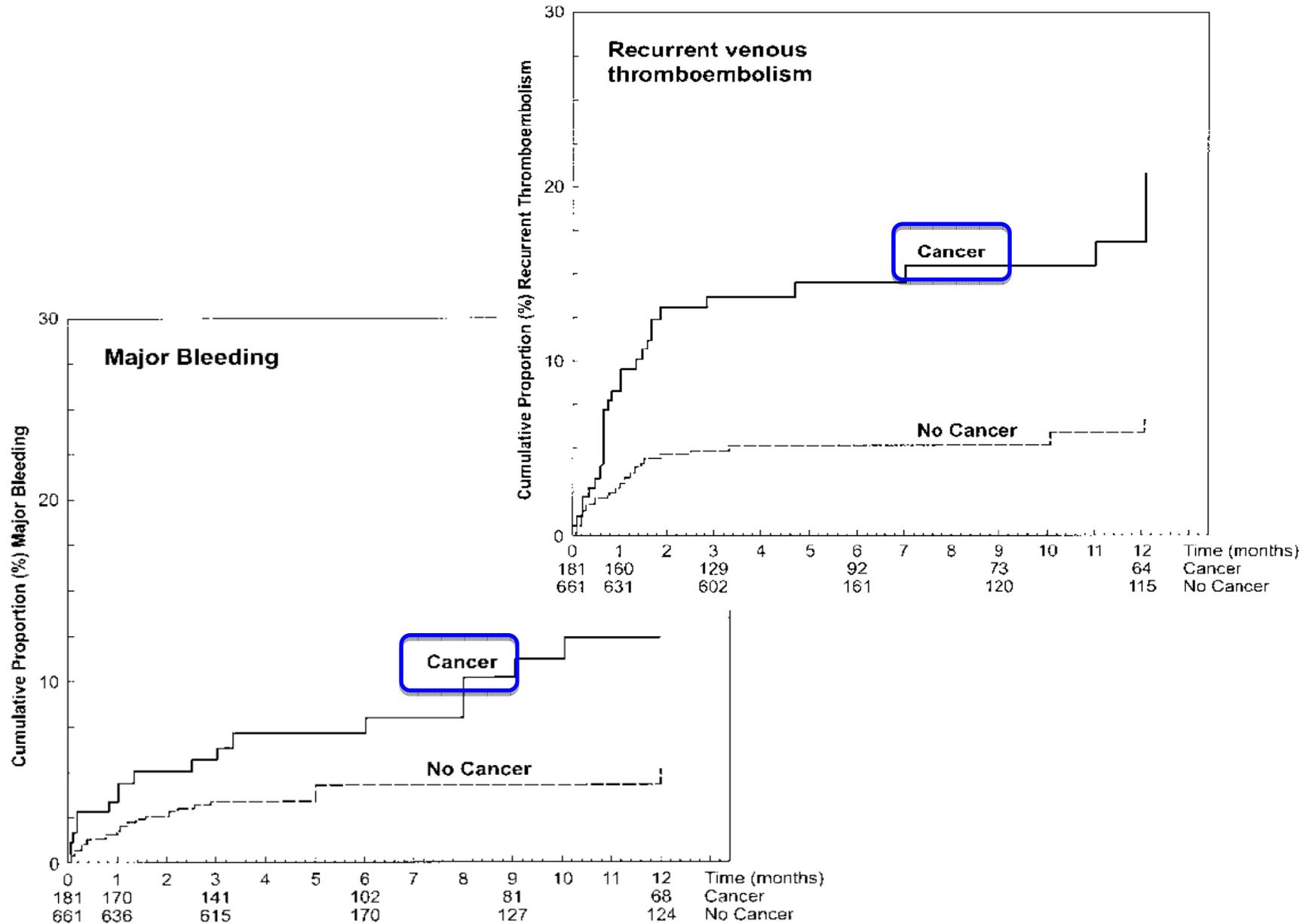


Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario Santa Lucía  
Cartagena

## Cáncer: influencia de la ETV en la supervivencia



# Eventos en pacientes con cáncer y ETV



## Tratamiento de la ETV asociada a cáncer

### ECC de HBPM vs. AVK en cáncer

Estudio	Pt, No.	Tratamiento a largo plazo	Rec ETV, %	Hemorragi a mayor, %	Muertes, %	P-value
Meyer 2002	71	Warfarina		21.1	22.7	NS
	67	Enoxaparina 1.5 mg/kg		10.5	11.3	
Lee 2003	336	Warfarina	17	4	41	0.002
	336	Dalteparina 200/150 IU/kg	9	6	39	
Deitcher 2006	30	Warfarina	10	2.9	8.8	NS
	29	Enoxaparina 1.0 mg/kg	6.9	6.5	6.5	
	32	Enoxaparina 1.5 mg/kg	6.3	11.1	19.4	
Hull 2006	100	Warfarina	10	7	19	NS
	100	Tinzaparina 175 IU/kg	6	7	20	

Lee et al N Engl J Med 2003. Meyer et al Arch Intern Med 2002. Deitcher et al Clin Appl Thromb Hemost 2006. Hull et al Am J Med 2006.

**Table 2: Multivariate analysis on the risk to develop recurrent PE, recurrent DVT, or major bleeding.**

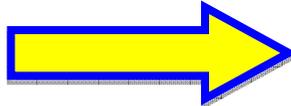
	<b>Odds ratio (95% CI)</b>	<b>P-value</b>
<b>Recurrent PE</b>		
Age <65 years	3.0 (1.9–4.9)	<0.001
Diagnosis <3 months earlier	2.0 (1.2–3.2)	0.005
Clinically overt PE	1.9 (1.2–3.1)	0.01
<b>Recurrent DVT</b>		
Diagnosis <3 months earlier	2.4 (1.5–3.6)	<0.001
Age <65 years	1.6 (1.0–2.4)	0.04



# Reglas de predicción de recidiva TEV: *Ottawa score*

Table 2. **Ottawa Score for Recurrent VTE Risk in Cancer-Associated Thrombosis**

Variable	Points
Female	1
Lung cancer	1
Breast cancer	-1
TNM* stage I	-2
Previous VTE	1

**N=543**  **Recidivas: 10%**

	Derivación	HBPM	AVK
<b>Baja (≤0)</b>	≤4.5%	≤3.0%	≤5.6%
<b>Alta (≥1)</b>	≥19%	≥17.5%	≥13.8%

# Reglas de predicción de recidiva TEV: *Ottawa score*

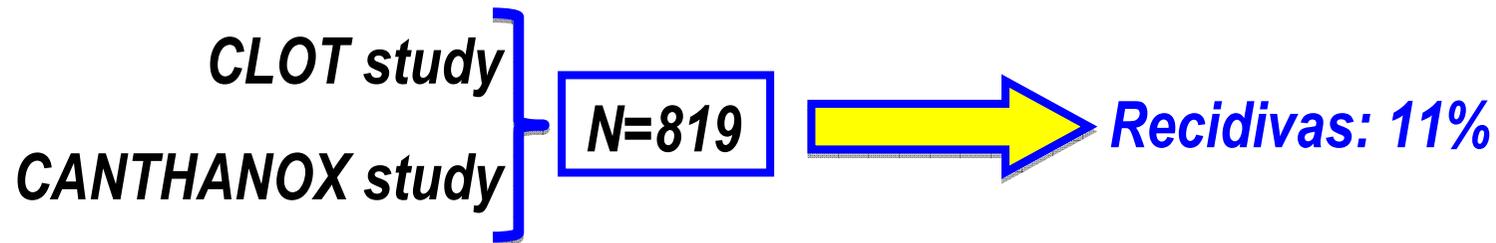
Table 2. Ottawa Score for Recurrent VTE Risk in Cancer-Associated Thrombosis

Variable	Points
Female	1
Lung cancer	1
Breast cancer	-1
TNM* stage I	-2
Previous VTE	1

	Recidiva	No recidiva
<b>Baja (<math>\leq 0</math>)</b>	<b>11</b>	261
<b>Alta (<math>\geq 1</math>)</b>	44	<b>227</b>

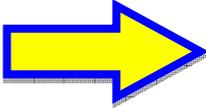
Derivación	
<b>Baja (<math>\leq 0</math>)</b>	<b><math>\leq 4.5\%</math></b>
<b>Alta (<math>\geq 1</math>)</b>	<b><math>\geq 19\%</math></b>
<b>Sensibilidad</b>	<b>80%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>54%</b>
<b>LR+</b>	<b>1.7</b>
<b>LR-</b>	<b>0.4</b>
<b>Exactitud</b>	<b>56%</b>
<b>VPP</b>	<b>16%</b>
<b>VPN</b>	<b>96%</b>

## Validación del Ottawa score

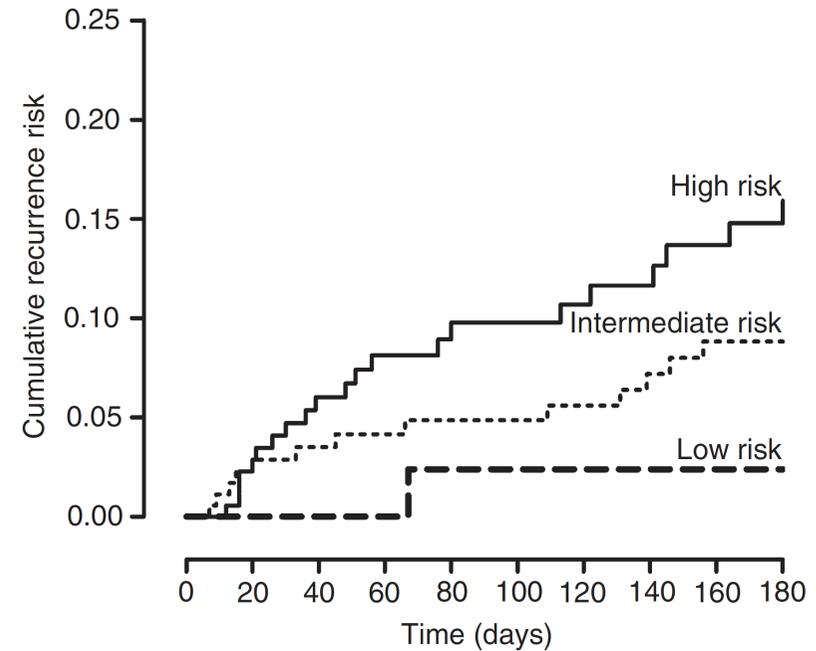


	Validación externa	Original		
<b>Baja (<math>\leq 0</math>)</b>	$\leq 7.5\%$	$\leq 4.5\%$		
<b>Alta (<math>\geq 1</math>)</b>	$\geq 15.8\%$	$\geq 19\%$		
			<b>Recidiva</b>	<b>No recidiva</b>
<b>Sensibilidad</b>	<b>51%</b>	<b>80%</b>	<b>Baja (<math>\leq 0</math>)</b>	<b>361</b>
<b>Especificidad</b>	<b>53%</b>	<b>54%</b>	<b>Alta (<math>\geq 1</math>)</b>	<b>316</b>
<b>LR+</b>	<b>1.1</b>	<b>1.7</b>	<b>42</b>	<b>44</b>
<b>LR-</b>	<b>0.9</b>	<b>0.4</b>		
<b>Exactitud</b>	<b>50%</b>	<b>56%</b>		
<b>VPP</b>	<b>12%</b>	<b>16%</b>		
<b>VPN</b>	<b>90%</b>	<b>96%</b>		

# Ottawa score “modificada”

Cohorte multicéntrica 417 ptes.  
(2001-2010)  Recidivas: 8%

Variable	Puntos
Mujer	+1
Cáncer de Pulmón	+1
ETV previa	+1
Cáncer de Mama	-1
No metástasis	-1



	Ottawa score modificado	Original
Baja ( $\leq 0$ )	2.4%	4.5%
Alta ( $\geq 1$ )	14.3%	19%

## Ottawa score “*modificada*”

Variable	Puntos
Mujer	+1
Ca. de Pulmón	+1
ETV previa	+1
Ca. de Mama	-1
No metástasis	-1

	Recidiva	No recidiva
Baja ( $\leq 0$ )	4	181
Alta ( $\geq 1$ )	33	199

	Ottawa score modificado	Original
Baja ( $\leq 0$ )	2.4%	4.5%
Alta ( $\geq 1$ )	14.3%	19%

Sensibilidad	89%	80%
Especificidad	48%	54%
LR+	1.7	1.7
LR-	0.2	0.4
<b>Exactitud</b>	<b>51%</b>	<b>56%</b>
VPP	14%	16%
VPN	98%	96%

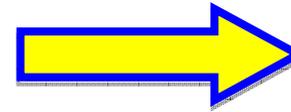
# Ottawa score: nueva validación externa

Table 2. Ottawa Score for Recurrent VTE Risk in Cancer-Associated Thrombosis

Variable	Points
Female	1
Lung cancer	1
Breast cancer	-1
TNM* stage I	-2
Previous VTE	1

**N=546**

**91% AVK**



**Recidivas: 19%**

	Validación	Original
Baja ( $\leq 0$ )	$\leq 13\%$	$\leq 4.5\%$
Alta ( $\geq 1$ )	$\geq 22\%$	$\geq 19\%$

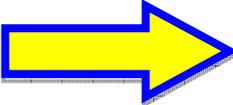
<b>Sensibilidad</b>	<b>66%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>50%</b>
<b>LR+</b>	<b>1.3</b>
<b>LR-</b>	<b>0.7</b>
<b>Exactitud</b>	<b>56%</b>
VPP	22%
VPN	87%

	Recidiva	No recidiva
Baja ( $\leq 0$ )	<b>11</b>	261
Alta ( $\geq 1$ )	44	<b>227</b>



## Nueva validación con *Ottawa score* “modificada”

Variable	Puntos
Mujer	+1
Ca. de Pulmón	+1
ETV previa	+1
Ca. de Mama	-1
<b>No metástasis</b>	<b>-1</b>

*Cohorte multicéntrica 6599 ptes.*  
*(2001-2013)*  *Recidivas: 6%*

**64% HBPM**

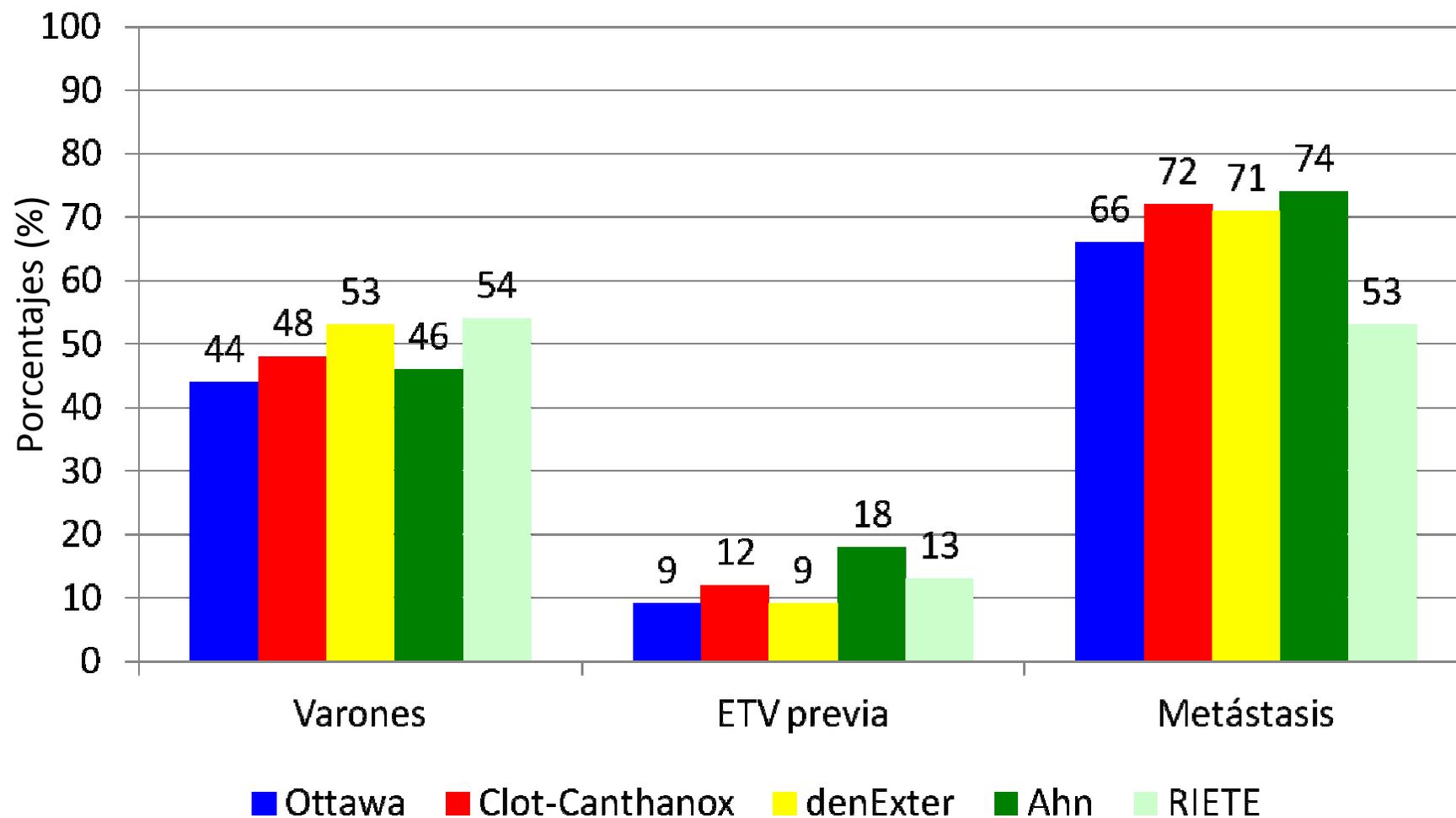
	Ottawa score modificado	Original
Baja ( $\leq 0$ )	<b>3.0%</b>	4.5%
Alta ( $\geq 1$ )	<b>4.8%</b>	<b>19%</b>

	Recidiva	No recidiva
Baja ( $\leq 0$ )	<b>141</b>	4522
Alta ( $\geq 1$ )	92	<b>1844</b>

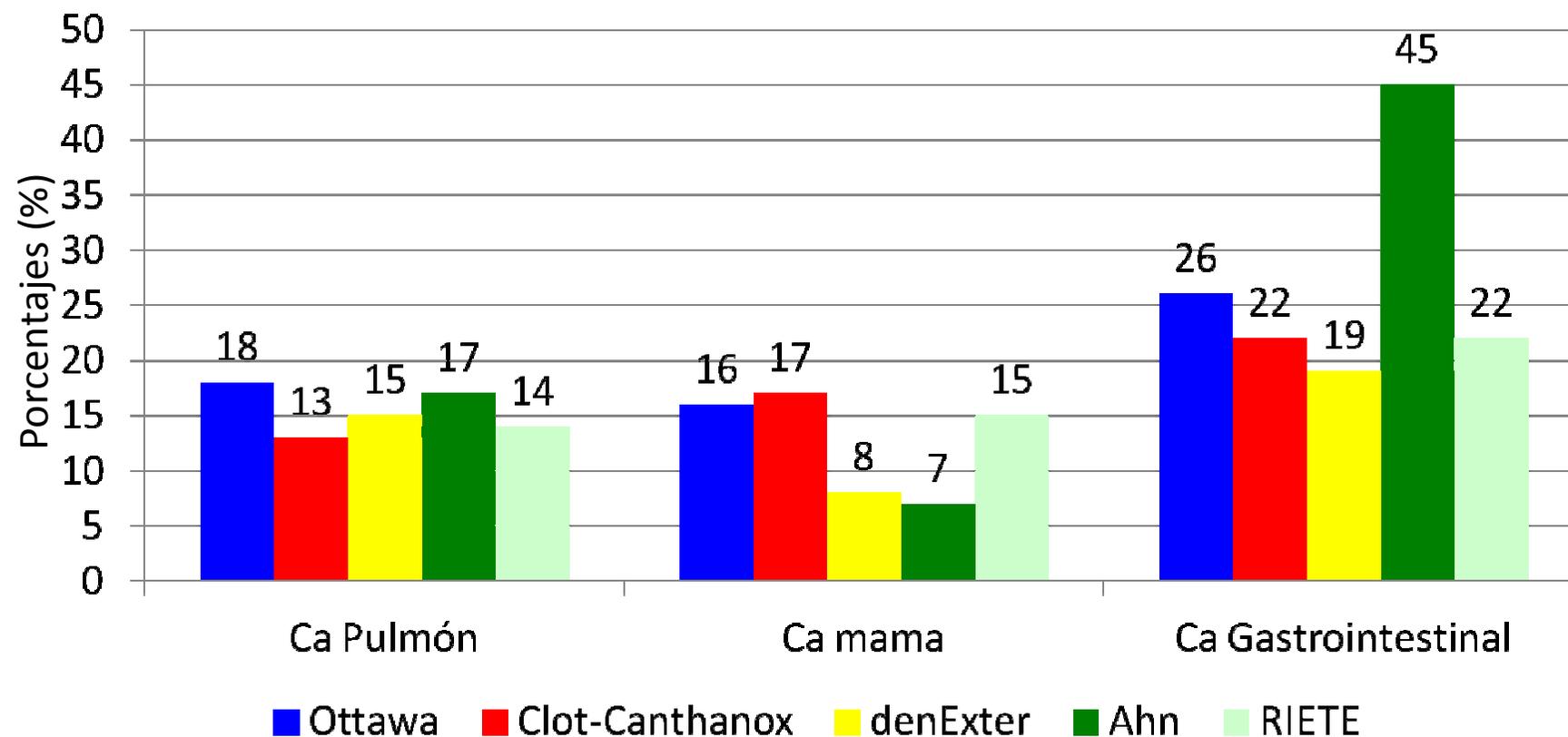
Sensibilidad	40%	80%
Especificidad	71%	54%
LR+	1.4	1.7
LR-	0.9	0.4
<b>Exactitud</b>	<b>70%</b>	<b>56%</b>
VPP	5%	16%
VPN	97%	96%

Datos no publicados

## Ottawa score: características basales



## Ottawa score: características basales



## Ottawa score: Características diagnósticas

	Ottawa	Clot- Canthanox	den Exter	Ahn	RIETE
Sensibilidad	80%	51%	89%	66%	40%
Especificidad	54%	53%	48%	50%	71%
LR+	1.7	1.1	1.7	1.3	1.4
LR-	0.4	0.9	0.2	0.7	0.9
<b>Exactitud</b>	<b>56%</b>	<b>50%</b>	<b>51%</b>	<b>56%</b>	<b>60%</b>
VPP	16%	12%	14%	22%	5%
VPN	96%	90%	98%	87%	97%

# Construcción de una regla de predicción clínica

## - Modelo estadístico elegido

Regresión logística

Regresión lineal

Árboles de decisión

Análisis discriminante

## - Validación

### Validación cruzada

Método *jackknife*

Método bootstrap

Segmentación de la muestra

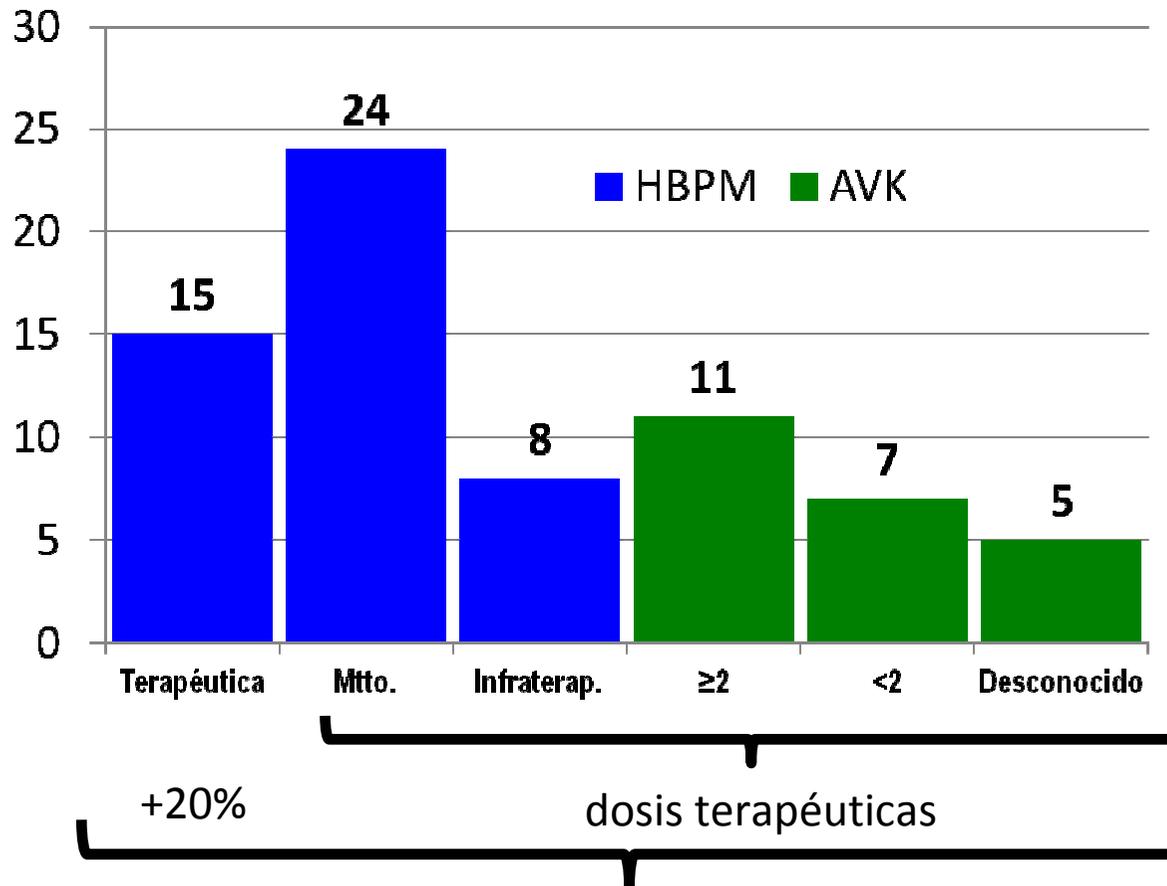
### Validación externa

estudio independiente en la misma localización

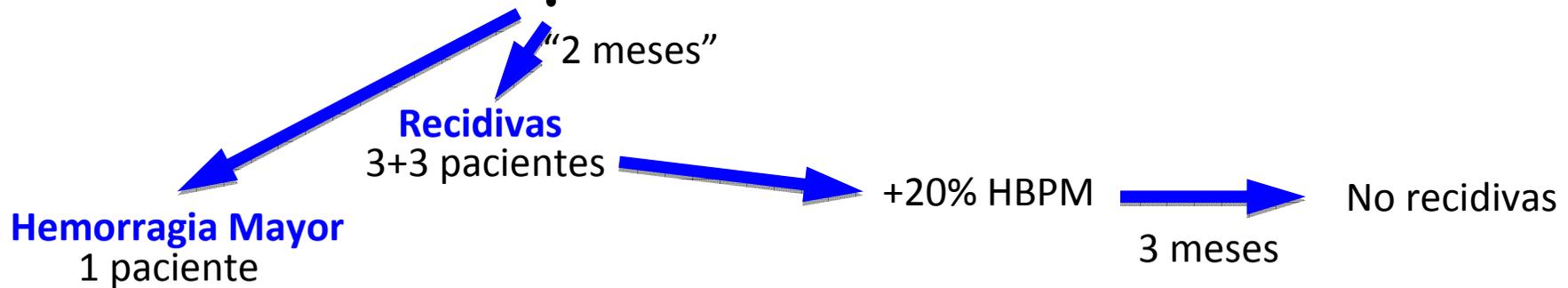
estudio independiente en distinta localización

## - Importancia de la aplicación

Mala clasificación



## Ajuste de tratamiento tras recidiva ETV en pacientes con cáncer



# Tratamiento de la recidiva ETV en pacientes con cáncer

**Recidivas ETV** AVK: 10-17%  
HBPM: 6-9%

**AVK**

**Si INR <2.0:**

intentar INR 2.0-3.0

cambiar a HBPM

**Si INR 2-3:**

umentar a 2.5-3.5

cambiar a HBPM

**HBPM**

**Si dosis infraterapéuticas**

aumentar a dosis terapéuticas

**Si dosis de tratamiento (fallo de HBPM):**

aumentar 20-25% la dosis

cambiar dosis única diaria a dosis /12h

# Tratamiento de la recidiva ETV en pacientes con cáncer

## - Filtro de vena cava

induce un 32% de recidivas de TVP

solo válido

de forma temporal

si no es posible anticoagular

junto a anticoagulación (no previene recidiva ni muerte)

## - Fondaparinux

incremento de recidivas (vs. HBPM)

## - Nuevos Anticoagulantes Orales

No estudios (subgrupos)

## - Tratamiento con HBPM guiado por pico de actividad antiXa

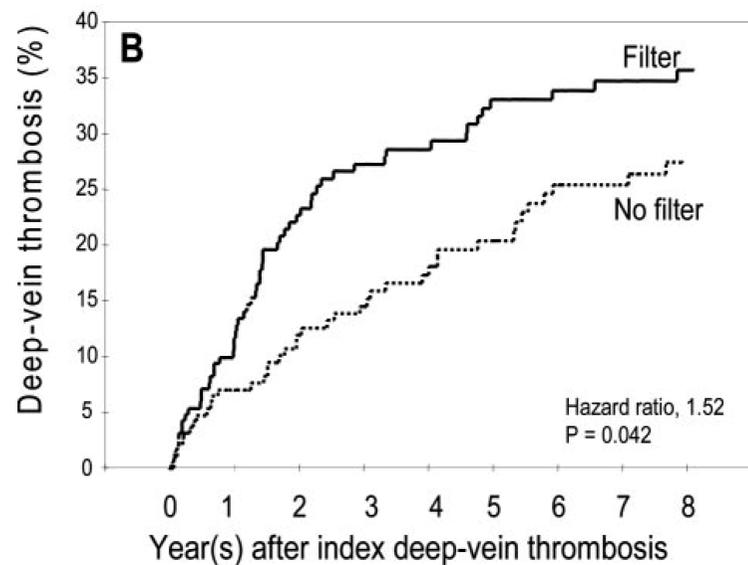
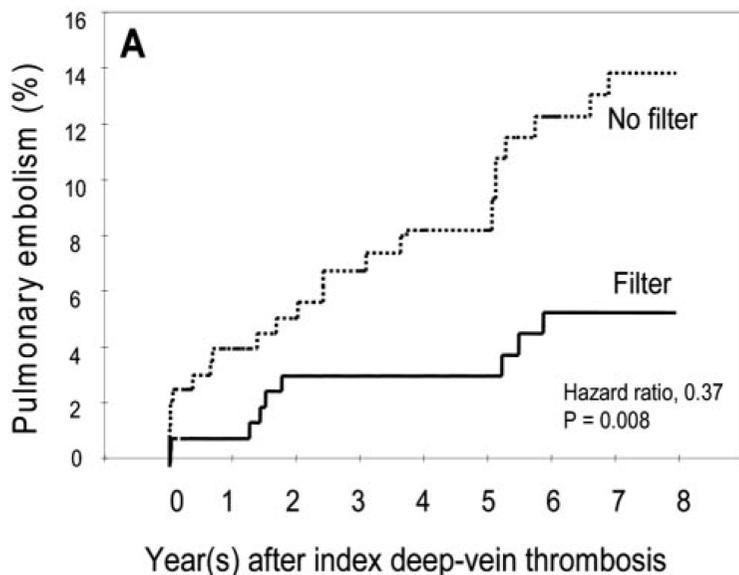
no rutinario

solo en caso de no mejoría tras cambio de tratamiento

ajustar a 1.6-2.0 U/mL si HBPM/24h

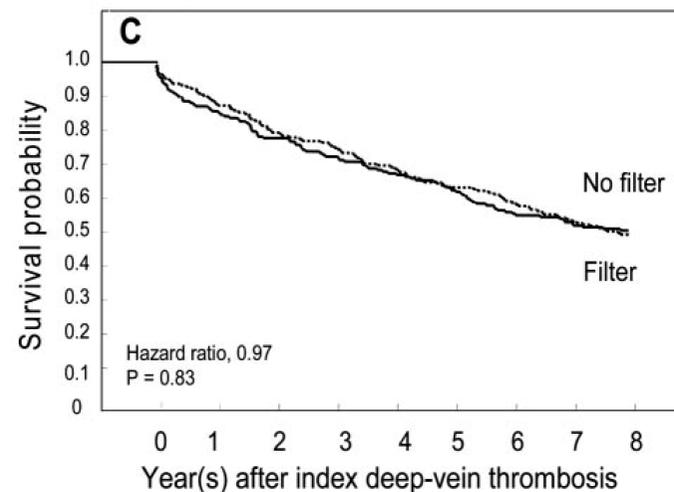
ajustar a 0.8-1.0 U/mL si HBPM/12h

# Pacientes con cáncer y ETV: filtro de vena cava



**TABLE 3. Predictive Factors of Venous Thromboembolism at 8 Years According to Baseline Characteristics (Multivariate Analysis)**

	Hazard Ratio	95% CI	P
Significant predictive factors of pulmonary embolism*			
Significant predictive factors of recurrent deep-vein thrombosis*			
Etiology (at inclusion)†			
Transient risk factors	1.00	1	1
Idiopathic venous thromboembolism	1.56	0.93–2.60	0.09
<b>Cancer</b>	<b>2.46</b>	<b>1.27–4.73</b>	<b>0.007</b>



# Tratamiento de la recidiva ETV en pacientes con cáncer

## - Filtro de vena cava

induce un 32% de recidivas de TVP

solo válido

de forma temporal

si no es posible anticoagular

junto a anticoagulación (no previene recidiva ni muerte)

## - Fondaparinux

incremento de recidivas (vs. HBPM)

## - Nuevos Anticoagulantes Orales

No estudios (subgrupos)

## - Tratamiento con HBPM guiado por pico de actividad antiXa

no rutinario

solo en caso de no mejoría tras cambio de tratamiento

ajustar a 1.6-2.0 U/mL si HBPM/24h

ajustar a 0.8-1.0 U/mL si HBPM/12h

# Anticoagulantes directos y recidiva TEV en pacientes con cáncer y ETV

	Dabigatran (Recover)	Rivaroxaban (Einstein-DVT)	Rivaroxaban (Einstein-PE)	Apixaban (Amplify)
%Recidivas	2.4	2.1	2.1	2.3
Recid-Warf	2.2	3.0	1.8	2.7
% cáncer	5.0	6.8	4.7	2.5

Schulman. NEJM 2009; 361; 2342-52  
Einstein-DVT Investigators. NEJM 2010; 363: 2499-2510  
Einstein-PE Investigators. NEJM 2012; 366: 1287-97  
Agnelli. NEJM 2013; 369: 799-808

# Tratamiento de la recidiva ETV en pacientes con cáncer

## - Filtro de vena cava

induce un 32% de recidivas de TVP

solo válido

de forma temporal

si no es posible anticoagular

junto a anticoagulación (no previene recidiva ni muerte)

## - Fondaparinux

incremento de recidivas (vs. HBPM)

## - Nuevos Anticoagulantes Orales

No estudios (subgrupos)

## - Tratamiento con HBPM guiado por pico de actividad antiXa

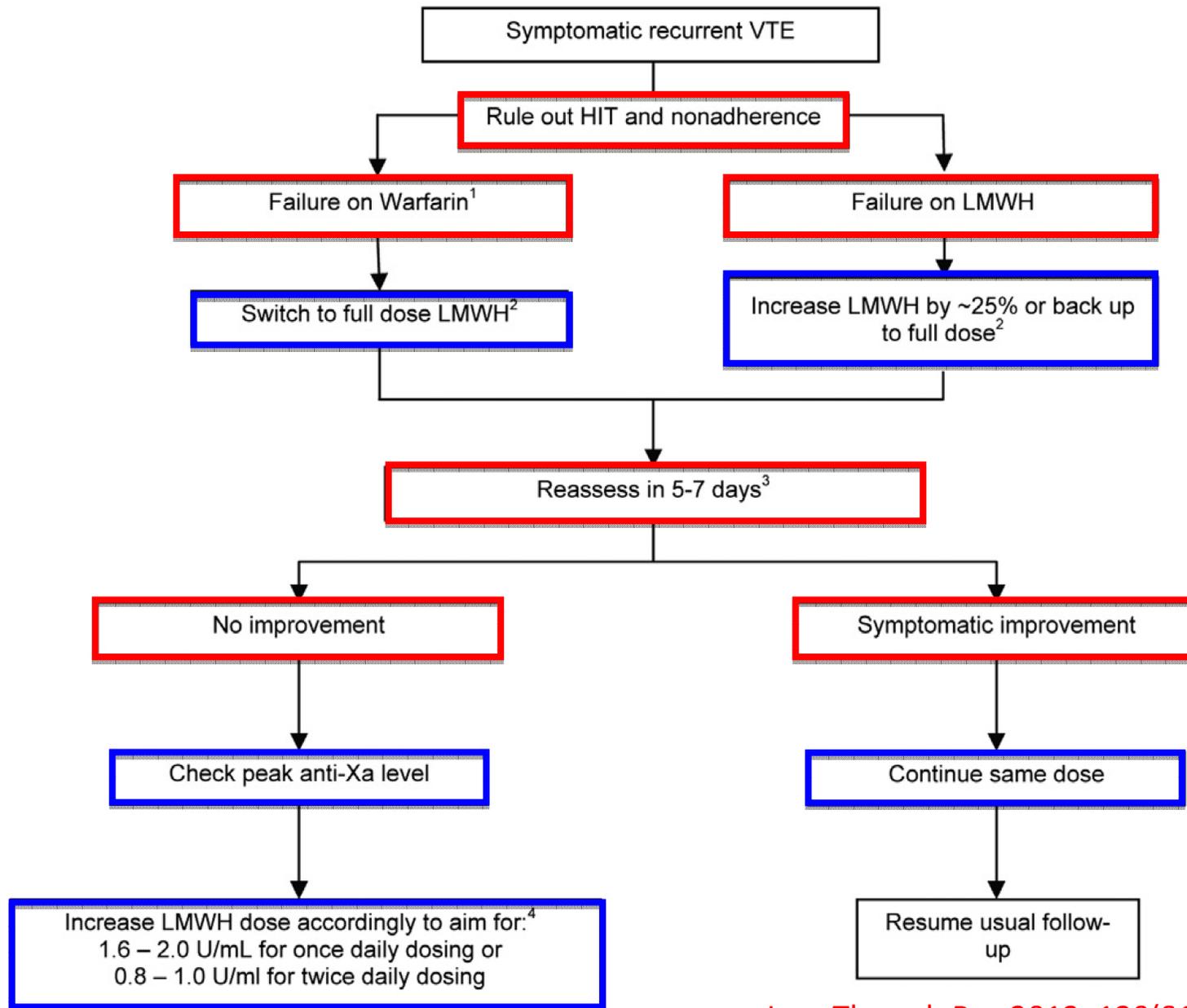
no rutinario

solo en caso de no mejoría tras cambio de tratamiento

ajustar a 1.6-2.0 U/mL si HBPM/24h

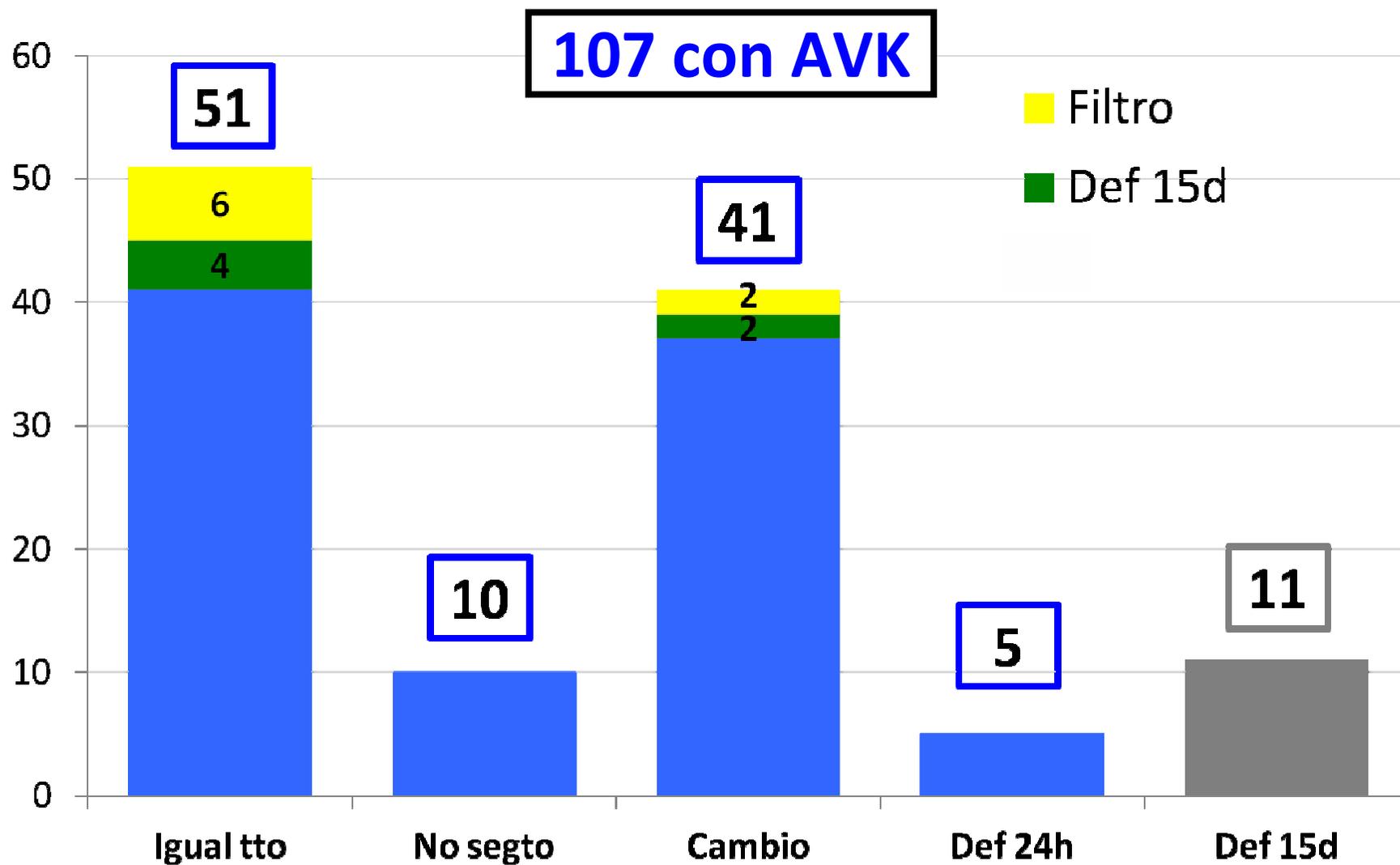
ajustar a 0.8-1.0 U/mL si HBPM/12h

# Tratamiento de la recidiva ETV en pacientes con cáncer





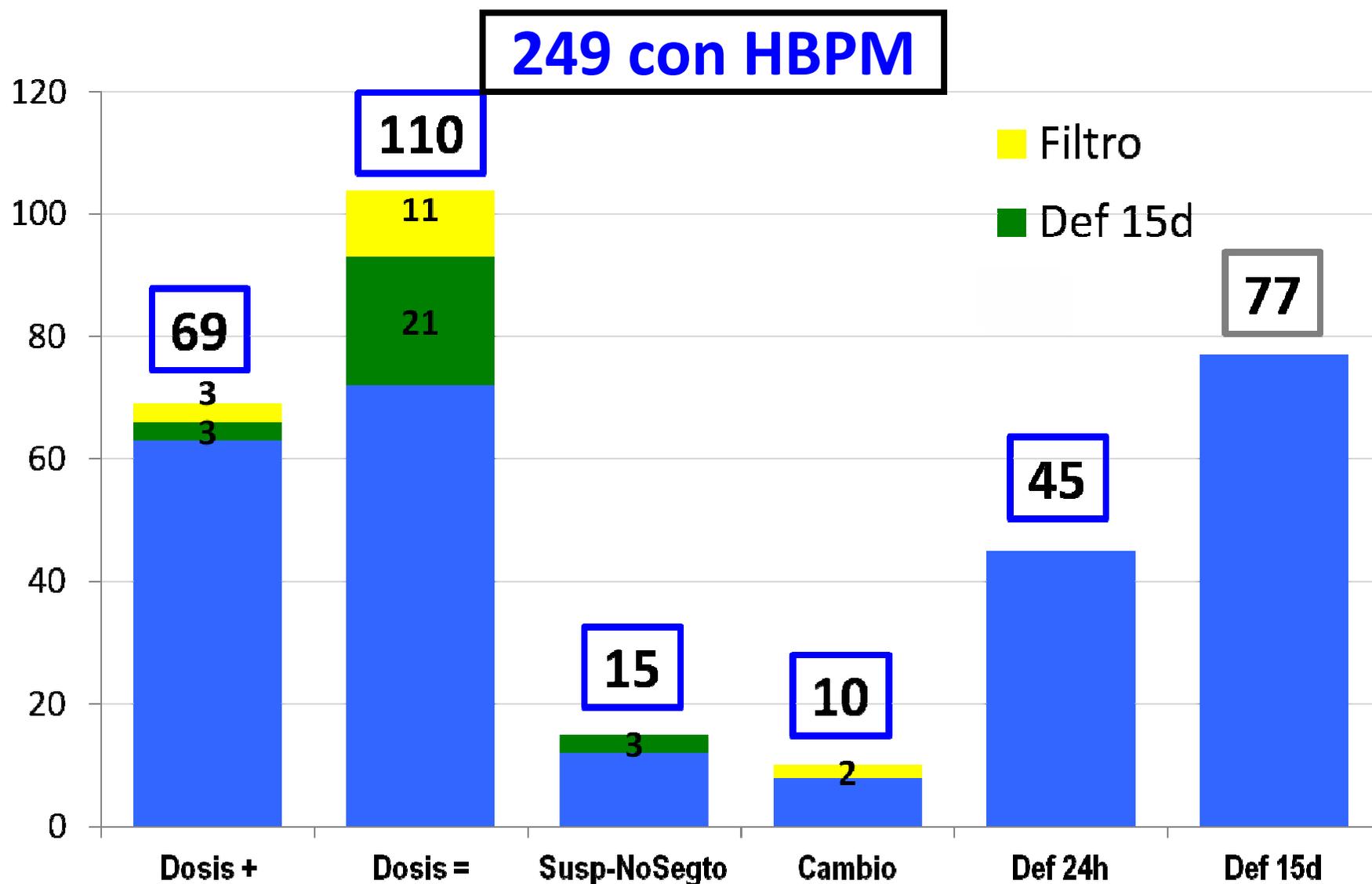
## Pacientes con cáncer y ETV: actitud ante recidivas ETV



Datos no publicados



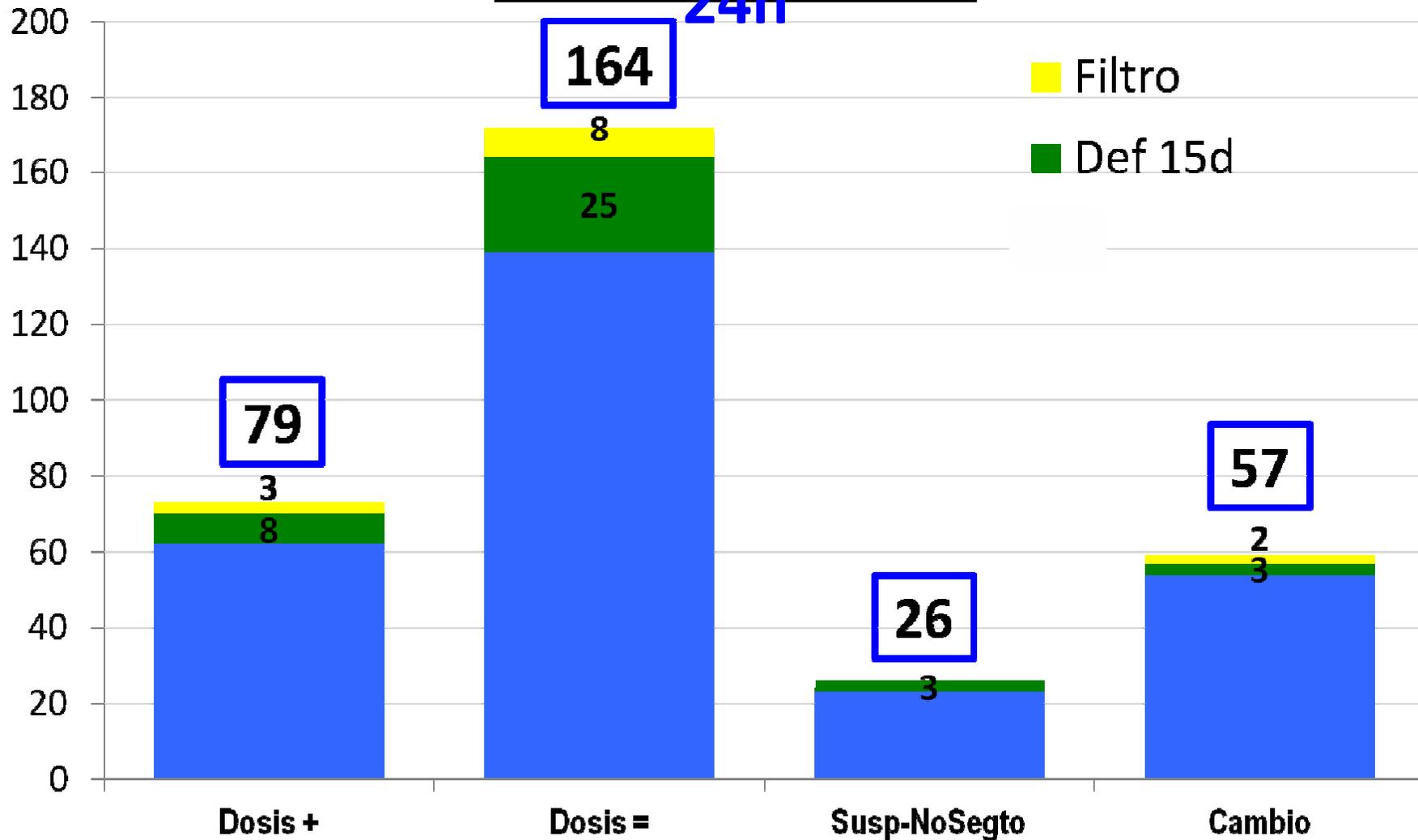
## Pacientes con cáncer y ETV: actitud ante recidivas ETV





# Pacientes con cáncer y ETV: actitud ante recidivas ETV

317 vivos a 24h



## Comentarios finales

- ① Las escalas de predicción de riesgo de recidiva TEV en pacientes con cáncer y ETV tienen una limitada utilidad
  - ✓ Escasa capacidad predictiva
  - ✓ Variabilidad según características basales de la población
- ② Las recomendaciones de tratamiento de las recidivas TEV en los pacientes con cáncer y ETV se basa en limitados estudios