

PROTOS
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

CAPÍTULO IX

Profilaxis en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

JOSÉ PORTILLO SÁNCHEZ
Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ciudad Real.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en individuos con enfermedad neoplásica, con una incidencia del 4-20% de los pacientes. Es un marcador de mal pronóstico y una de las causas principales de muerte al presentarse en estados avanzados de la neoplasia. Hay determinados factores predisponentes, o de riesgo, como la compresión del sistema venoso por el tumor; las inmovilizaciones, las intervenciones quirúrgicas, la quimioterapia y la permanencia de catéteres venosos centrales¹. En la patogenia destacamos alteraciones en la activación de la coagulación, liberación de factores procoagulantes por el tumor (aumento fibrinógeno y de sus productos de degradación), reducción de la fibrinólisis asociada a inmovilización, compresión, vascular y trombocitosis. Todo ello está potenciado por circunstancias como la cirugía, los tratamientos de soporte y antineoplásicos². Los pacientes oncológicos hospitalizados y los que reciben tratamiento activo son los que tienen mayor riesgo de ETV³. Las guías de la ACCP recomiendan realizar profilaxis de ETV en pacientes con procesos médicos que han de permanecer encamados, y destacan el cáncer y la quimio-

terapia como factores adicionales⁴. Así, la profilaxis antitrombótica (heparinas de bajo peso molecular [HBPM] o pentasacárido), solas o en combinación con medidas físicas, deben considerarse de forma sistemática en estos pacientes.

Los tipos de tumores que con más frecuencia se asocian a ETV son los de páncreas, cerebro, próstata, pulmón y colorrectal en varones, y mama, ovario y pulmón en mujeres (**tabla 1**)⁵; el riesgo es significativamente mayor en los afectados de metástasis y en los hospitalizados, con una frecuencia de 1/200 comparado con 1/1.000 de los pacientes hospitalizados en general⁶. El hecho incorporar alertas de profilaxis de ETV puede ayudar a mejorar u homogeneizar la variabilidad de la práctica clínica en cuanto a la prevención de la ETV, tal como muestran las diferencias entre el porcentaje de pacientes en riesgo, que según la ACCP se sitúa en el 35,6-72,6% según los países, pero sólo entre el 1,6 y el 84,2% recibía tromboprofilaxis, con más frecuencia en pacientes quirúrgicos (58, 5%) que en médicos (39,5%)⁷. En ese contexto, la guía PRETEMED permite homogeneizar la estratificación del riesgo⁸.

La tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados en servicios médicos se valora basándose en su grado de riesgo de ETV, el cual es mayor cuanto más factores de riesgo presenten (**tabla 2**).

Estratificación del riesgo trombótico en pacientes con cáncer en un contexto médico

De los pacientes con neoplasia y ETV, el 60% presenta un cáncer localizado o una enfermedad metastásica limitada. Al margen de la cirugía, las situaciones que más incrementan el riesgo de ETV en pacientes con cáncer son las inmobilizaciones (sobre todo

Tabla 1. Cánceres con alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa⁵

Tumor	Odds ratio
Páncreas	7,8
Cerebro	7,6
Ovario	7,1
Hígado	6,5
Linfoma	6
Pulmón	5,5
Riñón	4,3
Mama	4

Tomada de Thodiyil et al⁵.

Tabla 2. Identificación de los pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa⁹

Característica	Puntuación
Cáncer	3
ETV previa	3
Hipercoagulabilidad	3
Cirugía mayor reciente	2
Edad avanzada	1
Obesidad	1
Reposo en cama	1
Tratamiento hormonal	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Riesgo de ETV y necesidad de tromboprofilaxis: puntuación ≥ 4

Tomada de Kucher et al⁹.

durante la hospitalización), la quimioterapia con o sin tratamiento hormonal adyuvante y la colocación de catéteres venosos centrales. Recientemente se ha desarrollado un modelo sencillo para predecir la ETV asociada a quimioterapia en el que se utilizan variables clínicas y analíticas basales (**tabla 3**).

Tabla 3. Modelo predictivo para la enfermedad tromboembólica venosa asociado a la quimioterapia³

Características del paciente	Puntuación de riesgo
Localización del cáncer: estómago, páncreas	2
Localización del cáncer: pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga urinaria, testículos	1
Recuento plaquetas > 350.000	1
Hemoglobina < 10 g/l o uso de eritropoyetina	1
Recuento de leucocitos > 11.000	1
Índice de masa corporal > 35	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Los pacientes con puntuación de 0, tienen bajo riesgo de ETV, 1-2 riesgo intermedio y ≥ 3 riesgo alto inducido por la quimioterapia. Ningún estudio ha evaluado aún la influencia de la radioterapia en cuanto al riesgo de ETV.

Tomada de Khorana et al³.

Métodos de profilaxis

Los enfermos deben recibir tromboprofilaxis por métodos mecánicos, farmacológicos o combinados. La duración y el tipo profilaxis dependen de la evaluación de los factores de riesgo (**tabla 4**)¹⁰ de cada paciente y se basan en:

1. Métodos no farmacológicos o físicos: movilización temprana.
2. Métodos mecánicos (medias elásticas de compresión gradual y/o botas de compresión neumática intermitente, bomba pedía venosa).
3. Métodos farmacológicos:
 - Heparina no fraccionada (HNF; 5.000 U/2 veces al día).
 - HBPM: la estrategia recomienda la administración una vez al día de enoxaparina 40 mg, dalteparina 5.000 U (**tabla 5**)¹¹.
 - Inhibidores directos del factor Xa: fondaparinux 2,5 mg.

Los pacientes se pueden beneficiar de prolongación de la tromboprofilaxis durante un mes más tras el alta¹².

Tabla 4. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes con neoplasias malignas¹⁰

Factores relacionados con el paciente

- Edad avanzada
- Enfermedades concomitantes (obesidad, infección, neuropatía, neuropatía, tromboembolia arterial)
- Antecedentes de ETV
- Recuento de plaquetas elevado antes de la quimioterapia
- Mutaciones protrombóticas hereditarias

Factores relacionados con el cáncer

- Localización primaria del cáncer (aparato digestivo, cerebro, pulmones, ginecológico, riñones, hematológico)
- Primeros 3-6 meses después del diagnóstico
- Presencia de enfermedad metastásica

Factores relacionados con el tratamiento

- Cirugía mayor reciente
- Hospitalización actual
- Quimioterapia activa
- Tratamiento hormonal activo
- Tratamiento antiangiogénico actual o reciente (talidomida, lenalidomida, bevacizumab)
- Tratamiento actual con compuestos que estimulan la eritropoyesis
- Presencia de catéteres venosos centrales

Tomada de Lyman et al¹⁰.

Recomendaciones de tromboprofilaxis

Pacientes con cáncer, hospitalizados, que estén encamados con una enfermedad médica aguda.

Pacientes que deben ser intervenidos, según valoración del riesgo. No se detectan diferencias en el tratamiento preventivo

Tabla 5. Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular según la estratificación del riesgo¹¹

	Riesgo bajo/moderado	Riesgo alto o muy alto
Dalteparina	2.500	5.000
Nadroparina	< 70 kg 3.000 > 70 kg 4.000	4.000
Bemiparina	2.500	3.500
Enoxaparina	4.000	4.000
Tinzaparina	3.500	4.500

Tomada de Otero Candellero et al¹¹.

perioperatorio referido a HBPM o heparina no fraccionada (HNF) en cuanto a mortalidad o riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP) en dichos pacientes, según un metaanálisis¹³.

No está justificada la tromboprofilaxis en pacientes no hospitalizados, salvo los que reciban talidomida o lenalidomida + quimioterapia o dexametasona.

No está justificada tampoco en pacientes con catéter, HBPM y anticoagulantes orales (ACO)¹¹. En un estudio en el que se comparó el uso profiláctico de warfarina con el no uso no se demostraron diferencias en cuanto a la reducción en síntomas relacionados con el catéter¹⁴.

Uso de filtros de vena cava

No se recomienda filtros vena cava, fuera de las guías de recomendación habituales (anticoagulación contraindicada, ETV recurrente a pesar de tratamiento adecuado), cuando pueden soportar anticoagulantes o con riesgo bajo de hemorragia¹⁵.

Resumen ACCP (8.ª edición, 2008)

Cuestiones previas

El desarrollo de ETV en pacientes con cáncer se asocia a reducción de la supervivencia. El riesgo varía con el tipo de cáncer y su extensión. La tromboprofilaxis es importante no sólo por el riesgo alto de ETV, si no por la dificultad del diagnóstico de la ETV, con más riesgo de hemorragia¹⁶.

En la cirugía general, la dalteparina fue más eficaz en dosis de 5.000 que de 2.500 U. En el subgrupo en el que se realizó cirugía general, en el estudio PEGASUS, fondaparinux se asoció a una reducción significativa del riesgo comparado con dalteparina, aunque debe confirmarse con un ensayo específico¹⁷. En todos los pacientes en los que se realiza cirugía mayor –laparotomía, laparoscopia o toracotomía más de 30 min– debe realizarse tromboprofilaxis farmacológica con HNF o HBPM, iniciándose en el preoperatorio o postoperatorio inmediato, salvo contraindicación o riesgo alto de hemorragia o hemorragia activa, y pueden añadirse métodos mecánicos. Se debe mantener un mínimo de 7-10 días. Ensayos clínicos indican que continuar 3 semanas tras alta hospitalaria reduce un 60% el riesgo de TVP¹⁸.

Los tratamientos no quirúrgicos del cáncer también aumentan el riesgo de ETV. La manipulación hormonal incrementa el riesgo de trombosis¹⁹ en mujeres, con un aumento del riesgo de 2-5 veces tras la administración de tamoxifeno, y éste es aún mayor en posmenopáusicas y si se combina con quimioterapia. El uso de astranzol o exemestane tienen la mitad de riesgo que tamoxifeno. Talidomida y lenalidomida, también asociados a un aumento de riesgo, comportan un uso preventivo de HBPM o aspirina. En un metaanálisis de 35 ensayos, el tratamiento con eritropoyetina o darbepoeti-

na aumentó el riesgo de eventos de ETV un 67%, en comparación con la ausencia de ese tratamiento, y disminuyó la supervivencia²⁰.

La presencia de catéter venoso central predispone a sepsis y TVP de la extremidad superior²¹. En un estudio con una dosis fija de warfarina de 1 mg/día se redujo de forma drástica la progresión a TVP venográficamente comprobada a 90 días²². No obstante, en ensayos posteriores no se confirmó lo anterior; al no compararlo con ninguna tromboprofilaxis y, sin embargo, el aumento de la dosis se relacionó con un incremento no asumible de hemorragia²³. No obstante, en un estudio aleatorizado se indica que 100 U/kg/día o una cuarta parte de la dosis de la terapéutica habitual, a través del catéter o la solución salina durante la estancia hospitalaria, durante 24 días, redujo la TVP y la infección, sin incrementar el tiempo de protrombina parcial activado (TTPA) y reducir las plaquetas²⁴. El riesgo sintomático de ETV del 2-4% es bajo para recomendar la tromboprofilaxis de manera sistemática. Así pues, como hay polémica respecto a la dosis baja de warfarina o HBPM, no puede recomendarse a los pacientes con cáncer.

En varios estudios se ha evaluado el papel de la anticoagulación en la prevención de ETV y/o muerte en pacientes con cáncer sin otro factor o indicación²⁵. En un ensayo específico realizado durante el tratamiento con quimioterapia en mujeres con metástasis de mama con dosis baja de warfarina (INR 1,3-1,9) o placebo se observó que la warfarina reducía la incidencia de ETV en comparación con placebo (el 4,4 al 0,7%; $p = 0,03$) sin un incremento del riesgo de hemorragia²⁶. Sin embargo, en el Fragmin Advanced Malignan Outcome Study referido a pacientes con cáncer avanzado, en los tratados con dalteparina 5.000 en 2 dosis o placebo durante un año, la proporción de ETV no varió (5,3-2,4%), pero la supervivencia mejoró en los de mejor esperanza de vida. No se considera la tromboprofilaxis para pacien-

Tabla 6. Grados de recomendación ACCP

Calidad metodológica del ensayo clínico aleatorizado

1A: alta calidad

2B: moderada calidad

3C: baja calidad. También pertenecen a esta categoría los estudios observacionales (si bien pueden mejorar la calidad, si los efectos del tratamiento son prolongados)

– Se disminuye de calidad como resultado de un diseño deficiente de los ensayos clínicos aleatorizados, imprecisión, inconsistencia de resultados, resultados indirectos o por la alta probabilidad de sesgos

Grados de recomendación:

Grado 1: recomendación fuerte que puede ser aplicada a la mayoría de pacientes

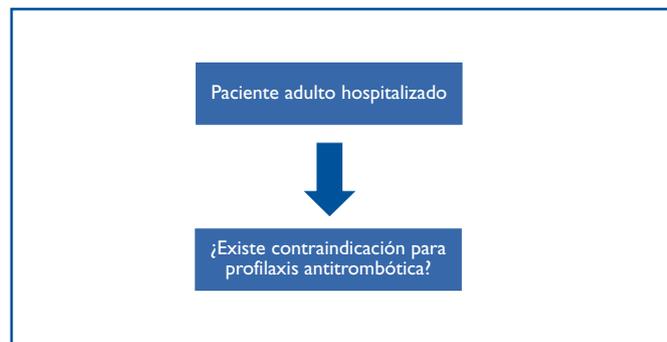
Grado 2: recomendación débil; requiere una aplicación más juiciosa y la consideración de los valores y las preferencias de los pacientes

tes ambulatorios de forma sistemática y se requieren nuevos estudios²⁷.

La ACCP (8.ª ed.)⁴ recomienda para la atromboprofilaxis venosa (tabla 6):

1. Métodos mecánicos en pacientes con riesgo alto de sangrado, o como coadyuvante a tromboprofilaxis venosa (2A):
2. Profilaxis con HBPM, heparina fraccionada o fondaparinux para:
 - Pacientes en los que se realiza un procedimiento quirúrgico: tromboprofilaxis sistemática apropiada al tipo de cirugía (1A).

Figura 1. Propuesta de algoritmo profilaxis antitrombótica en el cáncer.



- Pacientes ingresados en el hospital con una enfermedad médica aguda, encamados: trombotoprofilaxis sistemática (IA).
- Para pacientes con catéter venoso central (permanente), no se recomienda de forma sistemática ninguna de las siguientes 2 opciones: HBPM o warfarina en dosis baja (IB).
- Para pacientes que reciben quimioterapia o tratamiento hormonal, se recomienda trombotoprofilaxis sistemática para prevención primaria de ETV (IC).
- Para pacientes con cáncer no se recomienda la trombotoprofilaxis con el objetivo de mejorar supervivencia (IB).

Al estar la trombotoprofilaxis infrautilizada puede ser útil disponer de un algoritmo rápido (**fig. 1**). La prevención de la ETV es importante no sólo por tener un riesgo alto, si no por ser más difícil de diagnosticar la ETV en los pacientes oncológicos, ya que el tratamiento es menos eficaz y se asocia a complicaciones sangrantes con más frecuencia. Los pacientes en los que se realiza

cirugía deben recibir trombotoprofilaxis agresiva. Los pacientes encamados por un proceso médico agudo también deben recibir trombotoprofilaxis. También sería adecuado para pacientes en cuidados paliativos al mejorar de su calidad de vida²⁸.

Bibliografía

1. López Pedrera C, Barbarroja N, Velasco F. Patogenia de la trombotosis asociada a enfermedades neoplásicas. Implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:190-6.
2. Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*. 2002;3:27-34.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-4.
4. Geerts W, Bergqvist D, Graham FP, Heit JA, Samama MM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest*. 2008;133:S381-453.
5. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002;87:1076-7.
6. Blom JW, Wanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, Van del Meer FJ, Rpsendaal FR. Incidence of venous thrombotosis in large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:529-35.
7. Cohe AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.
8. Calderon E, Rivero L, Gutierrez S, Medrano FJ. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: ¿una asignatura pendiente? *Farm Hosp*. 2008;32:259-60.
9. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Souknnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-77.

10. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-505.
11. Otero Candelerio R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:160-9.
12. Prandoni P, Michel M. Estratificación del riesgo y tromboprofilaxis venosa en pacientes hospitalizados en servicios médicos y oncológicos. *Br J Haematol.* 2008;141:587-97.
13. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempes EV, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008;168:1261-9.
14. Young AM, Billingham LC, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): a open-label randomized trial. *Lancet.* 2009;373:567-74.
15. Singh P, Lai HM, Lemer RG, Chugh T, Aronow WS. Guidelines and the use of inferior vena cava filters: a review of an institutional experience. *J Thromb Haemost.* 2009;7:65-71.
16. Agnelli G, Bolis G, Capussoti L, et al. A clinical outcome based prospective study on venous thrombembolism after cancer surgery: The ARISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243:89-95.
17. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92:1212-20.
18. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2384-90.
19. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529-35.
20. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-14.
21. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemost.* 1999;25:147-55.
22. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* 1990;112:423-8.
23. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4063-9.
24. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoum L, et al. Prevention of central venous line-related heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2004;92:645-61.
25. Lazo-Langer A, Goss GD, Spaans JN, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5:729-37.
26. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343:886-9.
27. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2005;23:2130-5.
28. Noble SI, Nelson A, Turner C, et al. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ.* 2006;332:577-80.