
Trombosis y cáncer

Thrombosis and cancer

P. Salama

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa constituye una grave complicación en los pacientes con cáncer. Aunque su incidencia no es bien conocida la asociación enfermedad tromboembólica venosa-cáncer es frecuente y constituye por sí misma una urgencia.

Ante una clínica compatible con enfermedad tromboembólica venosa es imperativo el realizar una historia clínica completa para saber qué tumor padece el enfermo y si tiene factores de riesgo asociados (ser portador de un catéter venoso central, estar en tratamiento con quimioterapia, qué tipo de quimioterapia ha recibido, si ha sido intervenido quirúrgicamente de su cáncer). Posteriormente si tenemos una alta sospecha de enfermedad tromboembólica venosa se debe de iniciar el tratamiento sin esperar una confirmación diagnóstica inmediata. El tratamiento en el paciente oncológico es similar al del paciente no oncológico pero se deben de tener más en cuenta las complicaciones derivadas del tratamiento como la hemorragia, ya que puede empeorar el pronóstico del enfermo. Debido a todo ello, los esfuerzos deben de ir dirigidos a hacer una buena profilaxis antitrombótica.

Palabras clave. Enfermedad tromboembólica venosa. Cáncer. Anticoagulación. Tratamiento. Profilaxis.

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease is a serious complication in patients with cancer. Although its incidence is not well known, the association between thromboembolic disease and cancer is frequent and is in itself an emergency.

Facing clinical manifestations compatible with thromboembolic disease, it is imperative to elaborate a complete clinical history in order to know which is the tumour the patient is suffering from and if there are associated risk factors (if he is the bearer of a central venous catheter, if he is receiving treatment with chemotherapy, if his cancer has undergone a surgical intervention). Subsequently, if we hold a high suspicion of venous thromboembolic disease, treatment should be started without waiting for an immediate diagnostic confirmation. Treatment in the oncology patient is similar to that in the non-oncology patient, but greater attention should be paid to the complications deriving from the treatment, such as haemorrhaging, since this can worsen the prognosis of the patient. Due to that, efforts should be directed towards a good antithrombotic prophylaxis.

Key words. Venous thromboembolic disease. Cancer. Anticoagulation. Treatment. Prophylaxis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 45-51.

Servicio Hematología. Hospital de Melilla. Melilla.

Correspondencia:
Perla Salama Bendayán
Paseo Marítimo Mir Berlanga Edificio Argos 2 H
52006 Melilla
Tfno. 699640604/952675808
e-mail: perlasalama@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye una de las complicaciones más antiguas de los pacientes con cáncer. Ya en 1865, Armand Trousseau hizo dos grandes observaciones: la existencia de trombosis venosas extensas que afectan con más frecuencia a pacientes afectados de algún proceso neoplásico y la existencia de trombosis venosa como signo paraneoplásico. Sin embargo, hoy en día carecemos de estudios amplios experimentales que analicen la incidencia de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer.

Se trata de una patología que constituye por sí misma una urgencia en pacientes oncológicos. A continuación intentaremos responder a varias preguntas:

¿Por qué y cuándo pensar en enfermedad tromboembólica venosa en este tipo de pacientes, cuál es el tratamiento urgente que debemos instaurar y la actitud a tomar; y por último, veremos cómo podemos disminuir su incidencia?

¿POR QUÉ PENSAR EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO?

Por su alta incidencia

La dificultad de realizar estudios amplios que valoren la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos radica en la heterogeneidad de la población con distintos tipos de cáncer y distintos estadios de la enfermedad. En un estudio retrospectivo realizado en *Omsted County*, Minnesota, la incidencia a lo largo de 25 años (1966-1990) de enfermedad tromboembólica venosa, en pacientes con cáncer fue de 117/100.000 habitantes¹. Por otra parte los pacientes con cáncer representan un 20% de todos los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. En 1999, Levitan y col estudiaron 7.238 pacientes admitidos en un hospital con diagnóstico de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar y cáncer. La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de ovario fue de 120/10.000, cáncer del siste-

ma nervioso central 117/10.000 y cáncer de páncreas 110/10.000². Por otra parte 30% de las autopsias de pacientes con cáncer tienen enfermedad tromboembólica venosa³.

Por los mecanismos patogénicos

Los mecanismos patogénicos de la trombosis en pacientes neoplásicos, que explican esta alta incidencia, se deben a una interacción compleja entre las células tumorales, el paciente y el sistema hemostático. Los tumores pueden producir sustancias procoagulantes que activan la coagulación bien directamente o a través del inicio de una respuesta inflamatoria. Además existen factores extrínsecos como la cirugía, la quimioterapia y la colocación de catéteres venosos centrales que promueven un estado de hipercoagulabilidad. Diversos estudios han demostrado que en pacientes con una neoplasia se produce una activación de la coagulación, una supresión de agentes anticoagulantes y de la fibrinólisis y un daño endotelial que llevan a un estado de hipercoagulabilidad. Todo ello está relacionado con la angiogénesis del tumor, su crecimiento y la formación de metástasis^{4,5}.

¿CUÁNDO PENSAR EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ANTE UN PACIENTE CON CÁNCER?

Ante un paciente con datos sintomáticos de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, iniciamos un cascada de pruebas diagnósticas (eco-doppler, gammagrafía, ventilación-perfusión...). Sin embargo, si además de la sospecha clínica el paciente está afecto de cáncer debemos hacernos ciertas preguntas sobre factores asociados, ya que en estos pacientes el riesgo de exitus es mayor que en pacientes no neoplásicos, y por tanto un tratamiento precoz incluso antes de una confirmación por imagen puede evitar un desenlace fatal. Durante el ingreso hospitalario los pacientes neoplásicos tienen una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. El 14% de los pacientes neoplásicos versus, 8% de no neoplásicos mueren

por embolismo pulmonar, durante el ingreso, demostrado por necropsia.

¿Qué tipo de tumor?, ¿qué tipo de tratamiento sigue el paciente?, ¿ha sido intervenido quirúrgicamente de manera reciente? o ¿Es portador de un catéter venoso? son algunas de las preguntas que debemos hacer. Los tumores que se asocian con mayor frecuencia a trombosis son los del páncreas (tumor productor de mucina)⁶ y del pulmón en el hombre; y tumor ginecológico, colorrectal y pancreático en mujeres. Numerosas drogas antineoplásicas se han visto implicadas en una mayor incidencia de ETV. Los mecanismos de acción no son claros, pero por ejemplo se ha observado un descenso de proteína C y S en pacientes que han sido tratados según protocolos quimioterápicos que incluyen ciclofosfamida, metotrexate o fluoracilo. También algunos quimioterápicos inducen un cambio en el endotelio que desencadena la formación del trombo. Uno de los fármacos implicados más estudiados ha sido el tamoxifeno en el cáncer de mama; el mecanismo no es bien conocido pero es presumiblemente similar a la trombosis inducida por estrógenos. El riesgo trombótico en pacientes con estadio precoz de cáncer de mama sin tratamiento de quimioterapia adyuvante es de 0,2-0,8%, mientras que pacientes con cáncer de mama estadio II tratadas con quimioterapia tienen un 2-10% de riesgo de tener un episodio tromboembólico.

La frecuencia de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar en pacientes con cáncer tras una intervención quirúrgica se duplica. Las causas son múltiples: la cirugía del tumor maligno suele ser radical

y en ocasiones se produce la disección de tejidos en contacto con las venas pélvicas, con el consiguiente riesgo de lesionarlas; por otra parte suele ser una cirugía de larga duración y el postoperatorio requiere un mayor tiempo de inmovilización debido a un peor *performance status*. La profilaxis antitrombótica es en estos casos, obligatoria. Los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa sobreañadidos a un paciente con cáncer son la edad, la inmovilización prolongada, ictus o parálisis, trombosis venosa profunda previa, cirugía mayor (abdomen, pelvis, extremidades inferiores), traumatismo (fractura de pelvis, cadera, extremidades inferiores), obesidad, varices, disfunción cardíaca, ser portador de un catéter venoso central, síndrome nefrótico, embarazo y toma de estrógenos. Según el nivel de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (Tabla 1) y el tipo de cirugía, se recomienda hacer un tipo u otro de profilaxis. Por tanto en caso de sintomatología de enfermedad tromboembólica venosa se debe de comprobar que se ha realizado una correcta profilaxis.

Los catéteres venosos centrales son esenciales para el manejo del paciente oncohematológico (administración de quimioterapia, transfusión, alimentación parenteral, medicación, infusión stem cell).

Las complicaciones asociadas al catéter venoso central son numerosas (incidencia variable 4-40%): infección, malfunción, trombosis de la punta de catéter, trombosis venosa profunda relacionada con catéter, extravasaciones, neumotórax. En un estudio randomizado prospectivo Bern en 1990 comparó la profilaxis con 1

Tabla 1. Nivel de riesgo para la enfermedad tromboembólica.

Riesgo moderado	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Cirugía menor en pacientes con riesgo adicional	Cirugía no mayor en >60 años con factor de riesgo	Cirugía mayor en >40 años + antecedentes TVP, cáncer, o estado de hipercoagulabilidad, artroplastia de cadera o rodilla, fractura de cadera, trauma mayor, injuria médula espinal
Cirugía no mayor en pacientes de 40-60 años ± otros factor de riesgo	Cirugía mayor en >40 años o con FR	
Cirugía mayor en <40 años sin factor de riesgo		

Trombosis Venosa Profunda (TVP)

mg de warfarina *versus* no profilaxis, en 82 pacientes con neoplasia y portadores de *port-a-cath*. Se realizó una flebografía a los 3 meses del estudio. La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes que recibieron profilaxis con warfarina fue del 10% *versus* 37% en los pacientes sin profilaxis. En 1996 Monreal realizó un estudio prospectivo randomizado comparando la dalteparina 2500 UI/día (Fragmin) *versus* no profilaxis, en 100 pacientes con neoplasia y portadores de *port-a-cath*. Se realizó una flebografía a todos los pacientes a los 3 meses. El estudio tuvo que ser suspendido tras la inclusión de 29 pacientes por las diferencias obtenidas entre los dos grupos. Se objetivaron un 6% de ETV en pacientes con profilaxis *versus* 62% en los pacientes sin tratamiento. No se observó diferencias en cuanto a los episodios hemorrágicos. Por lo tanto, se recomienda una profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) al menos 3 meses en estos casos.

¿QUÉ TRATAMIENTO HAY QUE INSTAURAR?

El tratamiento anticoagulante es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. El ser portador o no de una neoplasia no varía las pautas de administración. Sin embargo en la práctica clínica la asociación neoplasia- enfermedad tromboembólica venosa plantea varios problemas clínicos, como son el mayor índice de recidivas tromboembólicas (27,1%/año *versus* 9%/año) y la mayor frecuencia de hemorragias secundarias al tratamiento (13,3% *versus* 2,1%). También se plantean otros interrogantes como son: duración de la anticoagulación, ¿qué hacer ante una intervención agresiva?, tratamiento de los pacientes con alto riesgo de sangrado y ¿cuándo interrumpir la anticoagulación en pacientes terminales?

El tratamiento anticoagulante comprende una fase aguda y una fase de tratamiento a largo plazo. En un primer momento la heparina es el tratamiento de elección. Pueden usarse tanto heparina no fraccionada (HNF) como HBPM.

Ante una sospecha de enfermedad tromboembólica venosa, se debe de realizar un estudio de coagulación que incluya actividad de protrombina y tiempo de cefalina, y una hematimetría con recuento de plaquetas. Tras comprobar que no existe ninguna contraindicación del uso de la heparina se debe de iniciar el tratamiento con 5.000 UI de heparina no fraccionada, en espera de un diagnóstico de certeza por imagen. Cuando se dispone de la confirmación del diagnóstico se iniciará el tratamiento con HNF o HBPM:

a) Tratamiento con HNF. Se pondrá un bolus de 80 UI/Kg de peso intravenoso seguido de una infusión de 18 UI /Kg de peso. No olvidar ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. A las 6 horas de la infusión se hará un control de la cefalina, que se repetirá hasta obtener rangos terapéuticos. A los 3-5 días de tratamiento se realizará un recuento de plaquetas para detectar una posible trombopenia inducida por heparina. Se iniciará simultáneamente la anticoagulación oral el primer día ajustando la dosis según el INR Se suspenderá la HNF tras 4-5 días de tratamiento combinado cuando el INR sea superior a 2.

b) Tratamiento con HBPM. Existen distintas HBPM. Todas son subcutáneas. Tras un diagnóstico de certeza se iniciará tratamiento con dalteparina (Fragmin) 200 anti-X UI/Kg/día o enoxaparina (Clexane) 1mg/Kg/12h ó 1,5mg/Kg/día o nadroparina (fraxiparina) 86 anti-X UI /Kg/12h ó 171UI/Kg/día.

A los 3-5 días de tratamiento se realizará un recuento de plaquetas para detectar una posible trombopenia inducida por heparina. Se iniciará simultáneamente la anticoagulación oral el primer día ajustando la dosis según el INR Se suspenderá la HNF tras 4-5 días de tratamiento combinado cuando el INR sea superior a 2.

El tratamiento a largo plazo consiste en la administración oral de anticoagulantes orales (sintrom, warfarina). Actualmente ante un primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa idiopática, el tratamiento con anticoagulantes orales debe de ser de 6 meses Si la enfermedad tromboembólica venosa es recurrente o se asocia a cáncer debe de ser de 12 meses o

más. El uso de HBPM a largo plazo presenta ventajas frente a los anticoagulantes orales: la respuesta es más uniforme, no son necesarios los controles para ajuste de dosis y el manejo es flexible.

El filtro de cava se usa en enfermedad tromboembólica venosa con muy alto riesgo hemorrágico.

El tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes neoplásicos es problemático porque estos pacientes tienen un alto riesgo de hemorragia y de tromboembolismo recurrente. Otra dificultad sobreañadida es cómo manejar la anticoagulación en estos pacientes que precisan frecuentemente de maniobras invasivas.

El riesgo de una hemorragia con importancia clínica durante el inicio de la anticoagulación es probablemente menor del 5%. El riesgo depende de muchos factores sobreañadidos como la edad, la dosis, antecedente de úlcera péptica y tratamiento concomitante trombocitopénico. El grado real de hemorragia en pacientes con cáncer y HNF ó HBPM se desconoce⁷.

El efecto anticoagulante de la HNF se revierte fácilmente en caso de hemorragia, suspendiendo la perfusión de heparina o administrando sulfato de protamina. Sin embargo, revertir el efecto de una HBPM subcutánea es más difícil ya que aunque teóricamente el sulfato de protamina revierte su efecto, la dosis a administrar es difícil de calcular en las preparaciones subcutáneas. Tanto en un caso como en otro, en caso de sangrado importante se usarán medidas de soporte con transfusión de plasma fresco congelado.

¿CÓMO DISMINUIR LA INCIDENCIA DE ETV EN PACIENTES CON CÁNCER?

Durante el ingreso hospitalario los pacientes neoplásicos tienen una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. No hay ensayos clínicos que confirmen el beneficio de una profilaxis primaria a gran escala en pacientes con cáncer. Hoy por hoy se restringe la profilaxis primaria a pacientes neoplásicos que tengan que someterse a alguna interven-

ción quirúrgica, deban estar inmovilizados en cama o sean portadores de un catéter venoso central.

Según el nivel de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (Tabla 1) y el tipo de cirugía, se recomienda hacer profilaxis antitrombótica (Tabla 2). El tiempo de anticoagulación necesaria no se conoce, pero se recomienda mantener la profilaxis durante 7-10 días. Ya hemos visto que los catéteres venosos centrales son esenciales para el manejo del paciente oncohematológico. En los casos de pacientes con catéter y neoplasia se recomienda una profilaxis con HBPM de al menos 3 meses.

Viendo por una parte la mayor incidencia de trombosis en pacientes con cáncer y la mayor incidencia de cáncer oculto en enfermedad tromboembólica venosa y por otra el mejor pronóstico en pacientes con profilaxis antitrombótica se nos plantean algunos interrogantes: ¿Los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática deberían de someterse a un estudio extenso en busca de una neoplasia oculta? ¿Cuál es el efecto de los fármacos anti-neoplásicos sobre la evolución de la neoplasia? En un estudio randomizado de screening de 99 pacientes (grupo A) se realizaron distintas pruebas diagnósticas (ecografía, scanner, sangre oculta en heces, gastroscopia, colonoscopia, citología de esputo, mamografía, examen ginecológico, examen prostático, marcadores tumorales) frente a 102 pacientes control (grupo B). Se realizó un seguimiento de 2 años. En el estudio inicial se detectó neoplasia en 13 pacientes del grupo en el que se realizaron pruebas de screening frente a cero pacientes del grupo control. En el período de seguimiento se detectó una neoplasia en el grupo A frente a diez en el grupo B. Sin embargo, la mortalidad relacionada fue del 2% en el grupo A *versus* 3,9% en el grupo B, siendo estos resultados no estadísticamente significativos⁸.

No hay trabajos que demuestren un beneficio del estudio minucioso en busca de una neoplasia. Se recomienda realizar una historia clínica, una exploración física, análisis de laboratorio de rutina y una radiografía de tórax en pacientes con

Tabla 2. Tipo de profilaxis según el tipo de cirugía.

Cirugía general	Cirugía ortopédica mayor	Cirugía ginecológica y urológica (cirugía extensa del tumor)
Paciente con riesgo moderado: LDUH HBPM Compresión neumática intermitente o medias de compresión.	Prótesis de cadera: HBPM 12h antes y 12h después de la cirugía o 4-6h postcirugía al 50% de la dosis habitual de alto riesgo y a las 24 h administrad la dosis de alto riesgo habitual + ACO (ajustando dosis para mantener un INR de 2,5) inmediatamente tras cirugía.	Administrar 3 dosis diarias de LDUH (Alternativas: HBPM, LDUH+CMI)
Paciente con riesgo alto: LDUH HBPM Compresión neumática intermitente (si hay un alto riesgo hemorrágico usar CMI al menos inicialmente)	Prótesis de rodilla: HBPM, dosis ajustadas de ACO. No se recomienda LDUH	Trauma neuroquirúrgico Compresión neumática intermitente ± medias de compresión; HBPM ó LDUH postcirugía. En pacientes de alto riesgo: CMI +heparina.
Paciente de muy alto riesgo: LDUH HBPM	Fractura de cadera: HBPM o ACO	

LDUH: dosis bajas de heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; CMI: compresión neumática intermitente; ACO: anticoagulación oral.

enfermedad tromboembólica venosa idiopática⁹.

En cuanto al efecto de los fármacos antineoplásicos sobre la evolución de la neoplasia, en 1878, Billroth observó que los tumores se rodeaban de bandas de fibrina. Basándose en estas y otras observaciones se llegó a la hipótesis según la cual la capacidad de las células neoplásicas para iniciar la coagulación es un mecanismo a través del cual modifican su microentorno para tener ventaja sobre el huésped. Para probar esta hipótesis se han estudiado los efectos de los anticoagulantes sobre la historia natural de diversos tumores. Los resultados de estos estudios confirman la hipótesis de que la relación entre la coagulación y el cáncer podría ser una vía de doble sentido. Las células neoplásicas activan la coagulación sanguínea y ésta puede estimular el crecimiento tumoral.

La enfermedad tromboembólica venosa es una de las complicaciones con más impacto en la calidad de vida de los paciente con cáncer. Por ello se debe de realizar una buena profilaxis, y un tratamiento precoz adecuado. La aparición de nuevos agentes antitrombina junto con los estudios sobre el efecto beneficioso de la anticoagulación en el cáncer son parcelas pendientes de explorar.

BIBLIOGRAFÍA

- SILVERSTEIN MD, HEIT JA, MOHR DN, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Int Med 1998; 158: 585-593.
- LEVITAN N, DOWLATI A, REMICK SC, TAHSILDAR HI, SIVINSKI LD, BEYTH R et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare

- claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285-291.
3. SPROUL EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer* 1938; 34: 566-585.
 4. FALANGA A, BARBUI T, RICKLES FR, LEVINE MN. Guidelines for clotting studies in cancer patients. *Thromb Haemost* 1993; 70: 540-542.
 5. RICKLES FR. Relationship of blood clotting and tumor angiogenesis. *Haemostasis* 2001; 31: 5-7.
 6. PINEO GF, BRAIN MC, GALLUS AS, HIRSH J, HATTON MW, REGOECZI E. Tumors, mucus production, and hypercoagulability. *Ann Acad Sci* 1974; 230: 262-270.
 7. WESTER JP, DE VALK HW, NIEUWENHUIS HK, BROUWER CB, VANDER GRAAF Y, MEUWISSEN OJ. Risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1996; 76: 682-688.
 8. PICCIOLI A, LENSING AWA, PRINS MH et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. Abstracts of the XVIII Congress of the International Society of Thrombosis and haemostasis; July 6-12, 2001; Paris, France. Abstract 900.
 9. CORNUZ J, PEARSON SD, CREAGER MA, COOK EF, GOLDMAN L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785-793.