



Problemas Tromboembólicos en Pacientes con Cáncer

Prevención y Tratamiento

VASCONEZ-GARCÍA A.E., MD; MUÑOZ-HOYOS A., MD, SCC.

Palabras clave: Trombosis venosa, Cáncer, Heparina de bajo peso molecular, Tromboembolismo: prevención y tratamiento.

Es común la ocurrencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con cáncer, y una de las principales controversias es su prevención y tratamiento. La patogénesis de la trombosis en las neoplasias malignas es multifactorial y sus mecanismos involucran liberación de procoagulantes por las células tumorales, factores comórbidos predisponentes y drogas anticáncer. Varios ensayos clínicos han demostrado que el uso de heparinas de bajo peso molecular, y la heparina no fraccionada estándar, previenen el tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer llevados a cirugía. No obstante, existe poca evidencia disponible sobre métodos profilácticos en centros de cirugía ambulatoria de pacientes con cáncer. Se encuentra solamente un estudio que demuestra la utilidad, eficacia y seguridad del uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en la prevención de tromboembolismo en pacientes con cáncer de seno metastásico que reciben quimioterapia. Los esquemas de anticoagulación con warfarina (1 mg diario) o HBPM, pueden prevenir la trombosis con motivo del acceso venoso central. Así, los resultados sobre el uso de terapia anticoagulante estándar intravenosa seguida por anticoagulación oral en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) establecida, han demostrado que la HBPM, puede ser usada con seguridad y eficacia para tratar los estados agudos de trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer sometidos a terapia ambulatoria o en el domicilio.

FISIOPATOLOGÍA DEL ESTADO HIPERCOAGULABLE EN CÁNCER

En 1865, el Profesor Armand Trousseau anotó que en los pacientes con cáncer...»parece que en la caquexia...una condición particular predispone a la coagulación espontánea»

Doctores: Alex Enrique Vasconez García, Ciruj. Gral.; Alberto Muñoz Hoyos, Ciruj. Cardiovascular, Instituto Nacional de Cancerología. Santafé de Bogotá, Colombia.

(1). No obstante haber aprendido mucho luego de la época de Trousseau sobre los estados hipercoagulables, quedan algunas controversias, más que interrogantes. La importancia relativa de varios mecanismos patogénicos de trombosis relacionada con el tumor, es indudable que la variación individual es infinita por la influencia ejercida por factores asociados al huésped y a la enfermedad neoplásica. Además de la tríada clásica de Virchow para la trombosis (*estasis, lesión vascular e hipercoagulabilidad de los elementos sanguíneos*), deben tomarse en cuenta el carácter y la heterogeneidad de la respuesta inmune al tumor y las únicas propiedades que promueven la coagulación de tumores específicos (2,3,6). Los mayores mecanismos patogénicos descritos en tumores experimentales y en humanos pueden agruparse bajo las siguientes categorías generales:

1. Factores derivados de las células tumorales, incluyendo los activadores coagulantes (*PCAs*), proteínas fibrinolíticas y citoquinas.
2. *PCAs* de leucocitos y moléculas de adhesión plaquetaria.
3. Mediadores derivados de las células tumorales de agregación/adhesión plaquetaria.
4. *PCAs* de células endoteliales y receptores de citoquinas (29).

Diferentes *PCAs* se han identificado y caracterizado en varias células tumorales (7) siendo los mejor estudiados hasta la fecha los *PCAs* asociados a células tumorales como el factor tisular (TF) y el llamado procoagulante de cáncer (CP). El primero es un cofactor no proteolítico para el factor VIIa en la activación, ya sea de factor IX o X. El segundo CP, es un activador directo de factor X, que funciona en ausencia del factor VII (8). Ambos *PCAs* se han implicado en la patogénesis de las anomalías de coagulación asociadas a neoplasias humanas malignas (2,8). En algunos pacientes con ciertos tumores, la evidencia inmunohistológica y funcional, sugiere que el *PCA*, aportado por los macrófagos asociados a tumor (TAMs) y/o las células endoteliales de neovasculari-

zación tumoral (VECs), ya sea solas o en adición a los PCAs tumorales, pueden ser responsables de la generación local de trombina, quizás para la activación sistémica de coagulación (2, 3, 9). Las citoquinas derivadas de células tumorales tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina 1 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son quimiotácticas para TAMs y VECs, induciendo la expresión de TF en estas células huéspedes y, por lo tanto, pueden cambiar el balance normal del endotelio local desde anticoagulante a pro-coagulante; en verdad los VECs tumorales pueden ser aberrantes de novo, volviendo al endotelio tumoral más susceptible a trombosis que el endotelio normal (9,10). Adicional a esta evidencia, recientes estudios experimentales sugieren que el TF puede funcionar también para regular el crecimiento de VEC (ej. Neoangiogénesis) por un efecto sobre la producción de VEGF por células tumorales (9,11) y otros mecanismos importantes para trombosis en pacientes con cáncer que incluyen las drogas anticáncer y el uso de instrumentos de acceso venoso crónico (12,14).

PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La frecuente inmovilización que sufren los pacientes con cáncer por procedimientos diagnósticos o terapéuticos confinados a guardar cama, hacen cada vez más necesaria la profilaxis para prevenir el tromboembolismo venoso, y los ensayos clínicos en niveles de práctica basada en la evidencia, sugieren que el uso de HBPM previene la TVP y el tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes sometidos a cirugía (15,16). En estos estudios, muchos pacientes tuvieron cáncer. La heparina estándar puede ser despolimerizada en fragmentos de bajo peso molecular (17), que tienen una respuesta anticoagulante más predecible que la heparina estándar, una vida media plasmática más larga y mejor biodisponibilidad cuando se administra por vía subcutánea. Además, en estudios de laboratorio las preparaciones de HBPM causan menos sangrado con efecto antitrombótico equivalente. La heparina no fraccionada estándar se administra tres veces al día mientras que la HBPM puede administrarse una vez diaria. Nurmohamed en un meta-análisis publicado en 1992 demuestra igual eficiencia y mayor seguridad para la HBPM que las heparinas no fraccionadas en pacientes sometidos a cirugía mayor de alto riesgo de presentar TVP (18).

También se ha demostrado que muchos elementos mecánicos complementarios de trombopprofilaxis como ejercicio físico, soporte elástico y compresión neumática, son efectivos en pacientes quirúrgicos (15); es así como en el paciente con cáncer llevado a cirugía la profilaxis consiste en bajas dosis de heparina no fraccionada o HBPM y medias o vendajes de compresión gradual (29). No obstante, existen pocos datos disponibles sobre la profilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer; Levine, *et al*, realizaron un ensayo clínico

que demostró la seguridad de bajas dosis de warfarina que previenen el tromboembolismo en pacientes con cáncer de seno metastásico que reciben quimioterapia a dosis de 1mg diario por 6 semanas y luego son ajustadas para obtener un índice internacional normatizado (INR) entre 1.3 y 1.9 (19). Y en forma reciente se han reportado estrategias para la prevención de trombosis asociada a acceso venoso central en pacientes con cáncer, utilizando warfarina (1mg al día, v.o) y HBPM (2.500 U/día,antifactor Xa) demuestran reducción significativa de trombosis por catéter, lo cual garantiza su uso rutinario como seguro (14,20).

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Los objetivos de tratar a pacientes con tromboembolismo venoso son, prevenir la muerte por TEP y reducir la morbilidad del evento agudo para minimizar los síntomas posttrombóticos y evitar la hipertensión pulmonar tromboembólica o sus secuelas a corto y largo plazo: gangrena venosa y síndrome posttrombótico. Con frecuencia el cirujano se enfrenta al paciente con enfermedad terminal neoplásica maligna y tromboembolismo venoso y la disyuntiva de tratarlo o no, por lo cual surge la recomendación de que el tratamiento puede ser útil para paleación de síntomas incluyendo la reducción del edema doloroso del miembro inferior afectado con TVP, y revertir la disnea y dolor torácico en el TEP. La decisión para tratarlo con anticoagulantes es difícil en un paciente con muy corta expectativa de vida (29).

El tratamiento de la TVP consiste en heparina inicial seguida por anticoagulante oral (21), administrada intravenosa en bolos de 5.000 U, y una infusión continua de 30.000 U/24, ajustada para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) a 1.5 ó 2 veces el control. Se recomienda iniciar los anticoagulantes orales dentro de las primeras 24 h de iniciada la heparina. El paciente con cáncer debería recibir un mínimo de 5 días de terapia con heparina, teniendo en cuenta que el riesgo de sangrado de importancia clínica es de 5% (22). Los estudios sobre el riesgo de sangrado inducido por heparina aumentan cuando hay aumento desproporcionado del APTT o con dosis excesivas de heparina. Algunos pacientes con enfermedad maligna requieren altas dosis de heparina mayores de 40.000 U/día para prolongar su APTT y así se consideran resistentes a heparina. En algunos de estos pacientes el nivel de heparina circulante se disocia del APTT correspondiente. La resistencia del APTT a prolongarse se debe a un aumento en los niveles del factor VIII y fibrinógeno; por esta razón, tales pacientes deberían tener su heparina monitorizada por ensayos de heparina antifactor Xa (23). Esta aproximación es segura y eficaz y resulta en una menor escala de dosis de heparina que el monitoreo del APTT (29).

Las HBPM puede administrarse por vía subcutánea sin monitoreo de laboratorio porque su respuesta anticoagulante es más predecible que la heparina estándar. Se ha demostrado una vida media más larga y mejor biodisponibilidad cuando se administra subcutánea, y en algunos ensayos clínicos randomizados se ha hecho evidente que la HBPM es más segura y efectiva que la heparina estándar para el tratamiento de la TVP proximal en pacientes hospitalizados (24), como lo demuestran los estudios de Lindmarker en 1994 (Antifactor Xa Dalteparina 200 UI/kg/día, s.c), Levine y Koopman en 1996 (Enoxaparina 1 mg/kg/día, s.c); al comparar la seguridad de la HBPM en el tratamiento de la TVP en casa, concluyen que es una práctica segura y efectiva, y que su utilidad es relevante en pacientes con enfermedad avanzada (29, 30).

Para prevenir la recurrencia de TVP en personas tratadas con terapia inicial anticoagulante de heparina deben continuarla ya que se ha demostrado que los antagonistas de vitamina K son efectivos y seguros en prevenir la recurrencia de TVP cuando se ha establecido el tromboembolismo (21). El tiempo de protrombina (PT) se utiliza para monitoreo de la terapia anticoagulante por vía oral como respuesta a la reducción en tres de los factores vitamina K dependientes, II, VII y X. Los resultados del PT obtenidos en pacientes que recibieron warfarina no se pueden intercambiar entre laboratorios debido a su heterogeneidad y respuesta a diferentes tromboplastinas, y en orden a estandarizar el PT reportado, un comité internacional ha recomendado la adopción uniforme de un sistema de calibración utilizando tromboplastina de referencia, en el cual la proporción de PT se expresa en términos del índice internacional normatizado (INR) (27). La meta del rango terapéutico para los pacientes con TVP o TEP es un INR de 2.0 a 3.0 y el riesgo de sangrado asociado es tan bajo como de 2% (22). Es usual mantener la terapia oral anticoagulante por lo menos durante 3 meses luego del episodio inicial de TVP proximal o TEP, aunque el paciente con enfermedad avanzada y trombosis, al parecer tiene un riesgo persistente y prolongado aun después de 3 meses de warfarina (28); la razón que explica este riesgo continuo incluye los procoagulantes, la inmovilidad y la terapia anticáncer; en consecuencia, parecería prudente continuar la terapia oral anticoagulante

más allá de los 3 meses y mantener el INR cercano a 2.0 intentando reducir el riesgo de sangrado inducido por warfarina.

Finalmente, en aquellos pacientes con contraindicaciones relativas de anticoagulación con heparina (ej., tumor cerebral, tumor pericárdico), se recomienda el uso práctico de HBPM como tratamiento inicial del TVP agudo y ajustar la dosis a largo plazo con warfarina para disminuir el riesgo de sangrado y, en forma alternativa, utilizar un filtro de Greenfield en forma electiva para evitar la necesidad de terapia anticoagulante crónica; en particular, en pacientes con contraindicación de terapia anticoagulante con heparina por los potenciales sangrados activos, es preferible interponer un filtro de Greenfield en la vena cava (29).

ABSTRACT

Thromboembolic phenomena commonly occur in patient with cancer. Prevention and treatment are subjects of controversy. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy is multifactorial, and the causative mechanisms involve the generation of procoagulants by tumor cells, comorbid predisposing factors, and antineoplastic drugs. Several clinical trials have shown that the use low molecular weight heparin, as well as standars non fractionated heparin regimens prevent venous thromboembolism in patients with cancer undergoing surgery. Nevertheless, there is little available evidence on the prophylactic methods in ambulatory surgical centers that treat cancer patients. There is only one study that demonstrates the efficacy and safety of the use of low molecular weight heparin in the prevention of thromboembolism in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy. Anticoagulant schemes using warfarin (1 mg daily) or low molecular weight heparin can prevent thrombosis associated with central venous access. Thus, results with the use of standard intravenous anticoagulant therapy followed by oral anticoagulation in patients with established deep venous thrombosis have shown that low molecular weight heparin is safe and efficacious in the treatment of acute episodes of deep venous thrombosis in cancer patients undergoing ambulatory or home therapy.

REFERENCIAS

<p>1. Trosseau, A: Phlegmasia Alba Dolens. In: Clinique Medical de l'Hotel-Dieu de Paris, Francia, 1865. p. 656</p> <p>2. Rickels F, et al: Hemostatic alterations in cancer patients. <i>Cancer Mets Rev</i> 1992; 11: 239</p> <p>3. Rickels F, et al: Leucocytes and tumor cells in thrombosis. In: <i>Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice</i>. 3rd ed. 1994. p. 1168</p>	<p>4. Dvorak HF: Abnormalities of Hemostasis in Malignant Disease. Op cit. ref 3</p> <p>5. Green KB: Hypercoagulability in cancer In: <i>Heamatol Oncol Clin North. Am</i> 1996; 10: 450</p> <p>6. Zacharski LR, et al: Pathways of coagulation, fibrinolysis activation in malignancy. <i>Semin Thromb Hemostasis</i> 1992; 18: 104</p> <p>7. Edward RL, et al: Human Tumor Procoagulation. <i>Thromb haemost</i> 1993; 69: 205-13</p>	<p>8. Gordon SG: Cancer cell pro coagulants and their implications. <i>Hematol Oncol Clin North Am</i> 1992; 6: 1539-74</p> <p>9. Cotrino J, et al: In situ detection of expression of tissue factor in vascular endotelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. In: <i>Nature medicine</i> 1996; 2: 210-492</p> <p>10. Falkman J: Tumor angiogenesis and tissue factor, Op cit. ref. 3</p>
---	---	---

11. Zhang Y, et al: Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. In: J Clin Invest 1994; 94:1320-7
12. Levine MN, et al: The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. N Engl J Med 1988; 318: 404-7
13. Pritchard KI, et al: Increased Thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. J Clin Oncol 1996;14: 2731-7
14. Bern M, et al: Very low dosis of warfarin can prevent thrombosis in central vein catheters. A randomized prospective trial. Ann Intern Med 1990; 112: 4233-5
15. Claggett GP: Prevention of Venous Thrombosis embolism in general surgical patients. Ann Surg, 1988; 208: 227- 40
16. Collin R, et al: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous Heparin. N Engl J Med 1992; 318: 1162-73
17. Hirsh J, Levine M: Low molecular weight heparins. Blood 1992; 79: p. 1-17
18. Nurmohamed M, et al: Low molecular weight heparin vs estandar heparin in general orthopedic surgery, a meta analysis. Lancet 1992; 340: 152.-5
19. Levine M, et al: Double blind randomized trial of vld Warfarin for the prevention of Thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994; 343: 886-9
20. Monreal M, et al: Upper Extremity deep, vein thrombosis in cancer patient with venous acces device. Prophylaxis with a LMWH. Thromb Haemost 1996; 75:251-3
21. Ginsberg J: Management of Venous thromboembolism. N Engl J Med 1996; 335: 1816-28
22. Levine MN, et al: Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1995 (Supl); 108:276-90
23. Levine MN, et al: A randomized trial comparing activated thromboplastine time with venous thromboembolism requering large dosis of heparin. Arch Intern Med 1994; 154: 49-56
24. Siragussa S, et al: LMWH and Unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a Metananalysis. Am J Med 1996; 100: 269-77
25. Levine MN, et al: A Comparison of LMWH administred primarily at home with unfractionated heparin administrered in the Hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 1996; 334: 682-7
26. Koopman MW, et al: Treatment of venous thrombosis with IV unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous LMWH administered at home. N Engl J Med 1996; 339: 688-92
27. HIRSHJ: Substandar Monitoring of warfarin in North America: Time for change. Arch Intern Med 1992; 152: 257-8
28. Levine MN, et al: HIRSH. Optimal duration of oral anticoagulants therapy: A randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep thrombosis. Thromb Haemost 1995; 74: 606-11
29. Rickels F, et al: Thrombosis in cancer patients. In: American Society of Clinical Oncology, 33rd Annual Meeting, 1998.
30. Lindmarker P, et al: Comparison of Once-Daily Subcutaneous Fragmin with Continuous Intravenous Unfractionated Heparin in the Treatment of Deep Vein Thrombosis. Thromb Haemost 1994; 72 (2): 2-7.

Correspondencia:

Doctor Alex Enrique Vascónez García. Dpto. de Cirugía. Instituto Nal. de Cancerología Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGIA

Home page: www.encolombia.com/sccirug.htm

Revista: www.encolombia.com/rcirugia.htm