

Trombopprofilaxis en el paciente con cáncer

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Cirujano oncólogo Instituto Nacional de Cancerología, Académico Titular. Academia Mexicana de Cirugía. México, D.F., México.

Los pacientes con cáncer presentan estados de hipercoagulabilidad con un espectro que va desde la anomalía documentada en las pruebas de coagulación en ausencia de manifestaciones clínicas, hasta la forma masiva expresada por tromboembolismo venoso (TEV) fatal.^{1,2}

Los episodios trombóticos pueden preceder al diagnóstico de malignidad por meses o años y estar presentes en una de las siguientes formas: a) migratoria; b) trombosis venosa profunda idiopática y otras trombosis profundas; c) endocarditis trombótica no bacteriana (endocarditis marántica); d) coagulación intravascular diseminada (CID); e) microangiopatía trombótica; f) trombosis arterial.

Los individuos con neoplasias malignas representan 15% a 20% de todos los pacientes con trombosis.³ El cáncer incrementa el riesgo de TEV 4 a 6 veces.

Contrariamente, 10% a 20% de los pacientes que presentan un diagnóstico de TEV idiopática, tendrán diagnóstico de malignidad.

La probabilidad de muerte en pacientes con cáncer con TEV, es más elevada.^{4,5} Se estima que en los pacientes con cáncer el TEV varía dependiendo de la población analizada y sobre un periodo determinado, mostrando una mayor incidencia en los estudios reportados últimamente.

Entre los pacientes hospitalizados con cáncer, el porcentaje de TEV varía desde un 0.6% a 2% por hospitalización, según estudios reportados entre los años 1988 a 1990 y 1979 a 1999, respectivamente; en estudios posteriores a la década de 1990, el porcentaje se incrementó a 4%.⁶ Una mayor proporción hasta de 5.4% de los pacientes con TEV fueron reportados en pacientes neutropénicos hospitalizados entre los años 1996 y 2002 con un incremento de 36% durante este periodo.⁷

Entre los pacientes ambulatorios los reportes de incidencia de la TEV varía de 7.8% durante 26 meses (0.3% por mes) a 1.93% durante una media de seguimiento de 2.4 meses (0.8% por mes) a 12% durante 8 meses (1.5% por mes).^{8,9}

La causa de este reciente aumento en los porcentajes de TEV no está clara, pero puede estar relacionada con un mayor conocimiento del mismo padecimiento, así como en el incremento de tecnologías diagnósticas, en especial con tomografía computada, la cual es estudio de rutina para la etapificación clínica de los pacientes, misma que ha permitido incrementar el porcentaje de diagnósticos de trombosis pulmonar (TP), aparentemente no diagnosticada clínicamente, así como más y nuevos fármacos antineoplásicos.

Los porcentajes de tromboembolismo arterial son menos analizados. En un estudio de pacientes hospitalizados con neutropenia, 1.5% desarrollaron eventos arteriales con un proporcional incremento de 124% durante un periodo de 6 años de estudio.⁷ El uso de esquemas de quimioterapia que contienen bevacizumab, está claramente asociado a un elevado riesgo de eventos arteriales. Similares riesgos elevados de trombosis arterial y venosa han sido observados con otros inhibidores de angiogénesis, todavía en desarrollo, sin embargo los resultados varían ampliamente entre agentes específicos y los diferentes estudios.

Los pacientes con cáncer son un grupo heterogéneo que incluye pacientes que son hospitalizados, muchos de ellos tratados quirúrgicamente, y/o reciben quimioterapia o sólo cuidados paliativos en sus fases terminales, por lo que el riesgo de TEV difiere dependiendo de la subpoblación de que se trate, así como la historia natural de la enfermedad.

Entre los factores de riesgo que se tienen bien identificados se encuentran, sólo por mencionar algunos: 1. Edad de la población, en especial los pacientes ancianos; 2. Raza en particular afroamericanos y los de Asia-Pacífico; 3. Enfermos con comorbilidades como la obesidad, infecciones renales, enfermedades pulmonares, tromboembolismo

Correspondencia: Camino a Santa Teresa Núm. 1055-123. Col. Héroes de Padierna. Delegación Magdalena Contreras. México, D.F. 10700. México. *Correo electrónico:* gpooncol@prodigy.net.mx ochoacarrillo@prodigy.net.mx

arterial, antecedentes de TEV, mutaciones protrombóticas hereditarias (factor V Leiden mutación del gen de protrombina); 4. Factores relacionados al cáncer como el sitio del tumor primario (gastrointestinal, cerebro, pulmón, ginecológico, renal, hematológico), periodo inicial del diagnóstico y enfermedad metastásica; 5. Factores relacionados al tratamiento como: Cirugía mayor, hospitalización, quimioterapia, hormonoterapia, terapia antiangiogénica (talidomida, lenalinomida, bevacizumab), agentes estimulantes de eritropoyetina, catéteres venosos centrales, así como el empleo de la radioterapia; 6. Factores de riesgo no confirmados como: Cuenta de plaquetas elevada prequimioterapia, Proteína C reactiva elevada, factores de crecimiento mieloide y bevacizumab (enfermedad venosa).

La presentación de la TEV puede ser a nivel trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, lo cual puede causar una mortalidad de 9% en los pacientes ambulatorios.¹⁰ Los pacientes hospitalizados con cáncer y TEV presentan una gran mortalidad (odds ratio, 2.1; CI 95% 1.83 a 2.22; $p < .0001$) tanto en los pacientes con o sin enfermedad metastásica.⁷

El riesgo de TP fatal en pacientes con cáncer que son llevados a cirugía, es tres veces más que los pacientes sin cáncer con similar cirugía.¹¹

La TEV recurre tres veces más frecuentemente en los pacientes con neoplasias malignas que en los individuos que no tienen cáncer y requieren anticoagulantes por un tiempo más prolongado, con dos veces mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas que en los pacientes que no cursan con cáncer.¹²

La TEV en pacientes con cáncer también consume importante cantidad de recursos económicos de los presupuestos de salud, de tal forma que en estudios retrospectivos llevados a cabo en los Estados Unidos, la estancia promedio hospitalaria es de 11 días con un costo promedio de hospitalización por episodio de 20,065 dólares en el año 2002,¹³ por lo que reduciendo los eventos de TEV con una adecuada tromboprofilaxis, se abatirá la morbi-mortalidad y se reducirán significativamente los costos.

En México, no existen estudios nacionales de incidencia de TEV, así como tampoco de la TP y menos del impacto de los costos, sin embargo en 2008, se participó en el estudio internacional Endorse II, pero aún no se cuenta con los datos publicados, lo que implica un esfuerzo considerable para documentar la verdadera problemática de la TEV.

La tromboprofilaxis reduce la incidencia de TEV en los pacientes con cáncer, sin embargo el cáncer activo coloca a los pacientes en un elevado riesgo recurrente de esta enfermedad, siendo necesario por lo tanto, extender los regímenes profilácticos. La profilaxis extendida en los pacientes con cáncer puede ser problemática, ya que incrementa el riesgo

de hemorragia. Los agentes anticoagulantes orales como la warfarina, ha sido el tratamiento estándar para la profilaxis extendida, pero es difícil mantener los niveles efectivos y constantes de anticoagulantes circulantes, debido a la dificultad de que este fármaco tiene una amplia interacción con medicamentos, una estrecha ventana terapéutica y un elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas particularmente en los pacientes con neoplasias malignas.

Evidencias recientes indican que una tromboprofilaxis a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es una efectiva y segura alternativa a la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con cáncer y riesgo de TEV, reduciendo también el riesgo de recurrencia de esta enfermedad por arriba de 52%. Las HBPM también han documentado ser costo-efectivas en la profilaxis a largo plazo con una reducción de estancia hospitalaria, disminuyendo el monitoreo de la coagulación y pocas complicaciones hemorrágicas.

Por lo expuesto previamente, la Sociedad Mexicana de Oncología, A:C. (SMEO) convocó a un grupo interdisciplinario de expertos para que analizaran la literatura, con base en los niveles de evidencia y grados de recomendación y se elaborara el presente documento que pretende ser un instrumento valioso para conocer la magnitud del problema, y establecer estrategias de tromboprofilaxis en los pacientes con cáncer para así abatir la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes particular.

Referencias

1. Goldenberg N, Kahn SR, Solymoss S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer associated venous thromboembolism. *J. Clin Oncol* 2003;21: 4194-4199.
2. Maraveyas A, Johnson M. Does clinical method mask significant VTE-related mortality and morbidity in malignant disease? *Br J Cancer* 2009; 100:1837-1841.
3. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-121.
4. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 2000; 343:1846-1850.
5. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol*. 2005; 16:696-701.
6. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119 (1): 60-65.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 484-490.
8. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104 (12): 2822-2827.
9. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87 (4):575-579.
10. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving patient chemotherapy. *J. Thromb Haemost* 2007;5:632-634.
11. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:126-132.
12. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-3488.
13. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164:1653-1661.