

Comité **GENEVA**
Grupo de Estudio de
Tratamiento a Largo Plazo
de la Enfermedad
Tromboembólica Venosa

Pilar Bravo Barahona

María Ferreiro Argüelles

José Mateo Arranz

Inmaculada-Marta García Navarro

Luciano López Jiménez

Elena Pina Pascual

Antonio Romera Villegas

Rafael Ros Vidal

Teresa Solanich Valldaura

Pilar Vela Orús

Alguno de los contenidos de este manual puede que no estén aprobados en el Registro de los Medicamentos, por lo cual recomendamos que consulte la ficha técnica de los mismos.

Copyright 2008. De los Autores.

Copyright 2008. De Leo Pharma.

Realización editorial: Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L.

ÍNDICE

EPIDEMIOLOGÍA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL CÁNCER	5
RIESGO TROMBÓTICO Y PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON CÁNCER.....	7
TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	11
Tratamiento inicial	11
Tratamiento a largo plazo	12
MANEJO CLÍNICO EN SITUACIONES ESPECIALES.....	17
Monitorización del tratamiento	17
Trombocitopenia en el paciente oncológico que precisa tratamiento anticoagulante	19
Manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados con HBPM	20
Manejo de los procedimientos invasivos.....	22
Manejo de la trombosis por catéteres venosos centrales	23
EFFECTOS PLEITRÓPICOS DE LAS HEPARINAS Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER.....	27
BIBLIOGRAFÍA	29

EPIDEMIOLOGÍA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL CÁNCER

El tromboembolismo venoso (TEV) es la segunda causa de muerte en pacientes hospitalizados con cáncer, situándose justo por detrás de la propia enfermedad oncológica.

El cáncer es un factor de riesgo independiente de TEV debido a que en estos pacientes confluyen múltiples factores predisponentes: estado de hipercoagulabilidad secundario a la propia neoplasia, poliquimioterapia, tratamiento hormonal, colocación de catéteres venosos centrales, compresión vascular extrínseca por masas tumorales, enfermedades concomitantes y alto grado de inmovilidad en determinadas fases de la enfermedad.

La incidencia verdadera es desconocida debido a la heterogeneidad de la población y a la dificultad de realizar estudios epidemiológicos para reunir todos los datos de las distintas neoplasias en los diferentes estadios. Según el estudio de Silverstein y cols. (1998), hay un caso de TEV por cada 200 casos de cáncer activo. En este mismo estudio, se demostró que el cáncer es un factor de riesgo independiente de padecer TEV, aumentando el riesgo por 4,0-6,5, sobre todo si se le asocia poliquimioterapia. Datos del estudio epidemiológico de Stein y cols. (2006) sugieren que la incidencia de TEV en pacientes con cáncer es de un 2% en comparación al 1% en pacientes que no tienen cáncer. La incidencia de trombosis venosa profunda es de un 1,6% y la de embolia pulmonar es de un 0,6% en pacientes con cáncer en comparación al 0,8% y 0,3% para la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, respectivamente, en pacientes sin cáncer. La incidencia de TEV también varía con el tipo de tumor. Es más frecuente en los tumores cerebrales, hematológicos, adenocarcinomas de páncreas, útero, ovario, estómago y riñón. Aunque se establece una clara relación entre el tipo de cáncer y el riesgo elevado de TEV, existen pocos datos que relacionen la incidencia de TEV con el estadio

oncológico. No obstante, parece ser que el cáncer avanzado con metástasis aumenta considerablemente el riesgo de TEV.

Los pacientes con cáncer también tienen un mayor riesgo de recurrencia de TEV que los pacientes sin cáncer. La incidencia acumulada después del primer episodio abarca desde el 17,5% a los 2 años hasta el 30,3% a los 8 años. Si se mantiene la neoplasia activa en el tiempo, hay que añadir un 1,72% más de riesgo anual.

La asociación cáncer-TEV también está establecida de forma inversa. En la bibliografía se encuentran múltiples estudios que han demostrado que un evento trombotico venoso inexplicado puede ser indicador de una neoplasia oculta. Después de un primer episodio de TEV, la incidencia de cáncer se sitúa alrededor del 7% entre los primeros 6 meses y los 2 años, y pasa a ser del 34% a los 5 años tras el diagnóstico de TEV.

El 40% de los pacientes diagnosticados de cáncer después de un primer episodio de TEV presenta metástasis en el momento del diagnóstico. Los tipos de cáncer hallados con más frecuencia son de páncreas, ovario, hígado y cerebro.

El aumento de riesgo de padecer un TEV va asociado a una disminución de la esperanza de vida. En los pacientes con cáncer activo asociado a TEV, la mortalidad aumenta 3 veces. Estudios epidemiológicos a largo plazo han demostrado que en pacientes con cáncer y TEV el riesgo de muerte aumenta el 8,1% tras el evento trombotico agudo en comparación con la misma trombosis en pacientes sin cáncer.

Uno de cada siete pacientes hospitalizados con cáncer muere de embolia pulmonar. En el 60% de los pacientes neoplásicos que mueren por embolia pulmonar, el cáncer está localizado o las metástasis son limitadas, lo que nos hace pensar que podrían haber sobrevivido más tiempo si no hubieran sufrido una embolia pulmonar.

RIESGO TROMBÓTICO Y PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON CÁNCER

Dado que el TEV es muy frecuente en pacientes oncológicos y que existen factores de riesgo definidos, es muy importante centrar los esfuerzos en la profilaxis. En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo de mayor prevalencia. Además, la toxicidad vascular tromboembólica es específica de fármacos antiangiogénicos, como la talidomida, la lenalidomida o el bevacizumab entre otros.

En las conclusiones de la Conferencia de Consenso sobre tratamiento antitrombótico del American College of Chest Physicians (Geerts y cols., 2008) sobre prevención del TEV, se recomienda realizar tromboprofilaxis farmacológica en cualquier paciente con cáncer que vaya a ser sometido a cirugía, así como en pacientes neoplásicos hospitalizados e inmovilizados con un proceso médico agudo según sea el riesgo individual calculado (grado de recomendación 1A). En pacientes sometidos a cirugía mayor oncológica se sugiere continuar la profilaxis hasta los 28 días (grado 2A).

Según la American Society of Clinical Oncology (Lyman y cols., 2007), se mantiene la recomendación de realizar profilaxis del TEV con anticoagulantes en cualquier paciente con cáncer y hospitalizado en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones para dicho tratamiento. Sin embargo, no se recomienda la profilaxis rutinaria en pacientes ambulatorios que estén recibiendo tratamiento quimioterápico, excepto en aquellos que reciben talidomida o lenalidomida asociadas a quimioterapia o dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple, debido al alto riesgo de trombosis observado en ensayos clínicos. Aún así, son necesarios más ensayos para evaluar realmente la necesidad de anticoagulación en estos pacientes.

Tabla 1. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer

Factores relacionados con el paciente
<i>a)</i> Edad, más de 65 años
<i>b)</i> Comorbilidad: obesidad, infección, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, tromboembolismo arterial
<i>c)</i> Cirugía mayor reciente (en particular cirugía abdominal o pélvica)
<i>d)</i> Paciente hospitalizado
<i>e)</i> Historia previa de TEV
<i>f)</i> Recuento de plaquetas >350.000/ μ l previo a quimioterapia
<i>g)</i> Trombofilia
Factores relacionados con el cáncer
<i>h)</i> Período inicial 3-6 meses tras el diagnóstico
<i>i)</i> Localización del tumor primario: páncreas, estómago, cerebro, ovario, riñón, pulmón y hematológicos (en particular los linfomas)
<i>j)</i> Presencia de metástasis
Factores relacionados con el tratamiento
<i>k)</i> Quimioterapia activa
<i>l)</i> Tratamiento hormonal activo (en particular tamoxifeno)
<i>m)</i> Terapia antiangiogénica actual o reciente: talidomida, lenalidomida y bevacizumab (en este último la asociación con trombosis arterial esta establecida, pero con la trombosis venosa no esta clara)
<i>n)</i> Tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis
<i>o)</i> Ser portador de catéter venoso central

Modificado de Lyman y cols. (2007)

También se mantiene la recomendación de realizar profilaxis anti-trombótica en cualquier paciente que vaya a ser sometido a cirugía mayor por cáncer, ya sea laparotomía, laparoscopia o toracoscopia de más de 30 minutos de duración, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación. La profilaxis debe comenzar en el período preoperatorio o en el postoperatorio inmediato, y aunque los métodos mecánicos pueden ser útiles, no son suficientes. Se recomienda aplicarla durante al menos 7 a 10 días, y en algunos casos (cirugía oncológica abdominal o pélvica, tumor residual, paciente obeso o antecedentes de TEV), se puede ampliar hasta 4 o 6 semanas dado el elevado riesgo de trombosis tardías.

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial en la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en pacientes oncológicos no difiere del tratamiento para el resto de pacientes. Los objetivos iniciales son la prevención de la extensión del trombo, la prevención de la embolia pulmonar y de las recurrencias precoces. Los fármacos de elección en la actualidad son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) puesto que son eficaces, se administran por vía subcutánea una vez al día y, en general, no precisan monitorización. En la tabla 2 se muestran las HBPM disponibles en nuestro medio con su posología ajustada por peso. En la embolia pulmonar masiva puede considerarse la trombólisis, en caso de no existir contraindicaciones, siempre que haya repercusión hemodinámica o disfunción ventricular derecha severa.

En caso de existir contraindicaciones para el tratamiento anti-coagulante en pacientes con embolia pulmonar o trombosis venosa profunda proximal debe valorarse la colocación de un filtro

Tabla 2. Dosis terapéuticas de las diferentes heparinas comercializadas en nuestro medio

Heparinas	Posología
Tinzaparina (Innohep®)	175 UI/kg/24 h
Bemiparina (Hibor®)	115 UI/kg/24 h
Enoxaparina (Clexane®)	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h
Nadroparina (Fraxiparina®)	171 UI/kg/24 h
Dalteparina (Fragmin®)	200 UI/kg/24 h

en la vena cava inferior, aunque se recomienda iniciar el tratamiento con anticoagulantes en caso de que la contraindicación desaparezca. Los filtros de vena cava también están indicados en caso de nuevo episodio de TEV en pacientes correctamente anticoagulados con HBPM.

En ocasiones, pueden existir reticencias a la prescripción de anticoagulantes en pacientes con neoplasia intracraneal primaria o metastásica. Estos pacientes tienen aumentado el riesgo de trombosis. La anticoagulación no está contraindicada. La información es limitada, pero existe algún trabajo en el que se demuestra la reducción de riesgo de TEV sin un incremento del riesgo de sangrado intracraneal o de muerte.

Tratamiento a largo plazo

Las HBPM durante 3-6 meses son más efectivas que los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención del TEV recurrente en pacientes con cáncer. Las complicaciones hemorrágicas son similares con ambas alternativas. Debe considerarse el tratamiento indefinido en pacientes con cáncer activo, con metástasis o que reciben quimioterapia, ya que el cáncer es un potente factor de riesgo persistente de TEV recurrente. A partir de los 6 meses, no existe información sobre si es mejor seguir con HBPM o con AVK.

Esta ventaja de las heparinas sobre los AVK puede explicarse porque éstos carecen de efecto inhibitor directo o indirecto sobre los factores de coagulación activados. Su efecto antitrombótico deriva de una disminución de factores normofuncionantes, pero no inhibe la trombina que ya se ha generado. En determinadas situaciones en las que el estímulo protrombótico es muy potente, como en el cáncer, los factores normofuncionantes, aunque disminuidos por los AVK, pueden ser activados

y generarse trombina suficiente como para producir una trombo-
sis. Las heparinas sí tienen un efecto inhibitor, aunque indirecto,
de la trombina generada, lo cual podría explicar la ventaja
de las heparinas sobre los AVK en la trombosis relacionada con
el cáncer.

También existen ventajas prácticas adicionales, ya que los pa-
cientes con cáncer presentan a menudo mucositis, náuseas,
vómitos, etc., que dificultan la administración por vía oral.
Se producen muchas más interacciones medicamentosas y los
procedimientos invasivos se manejan mejor con HBPM que con
AVK. Además, los controles analíticos suelen ser más frecuentes
y dificultosos en estos pacientes.

Los objetivos del tratamiento a largo plazo o prevención secun-
daria del TEV son evitar las recidivas tromboembólicas tardías,
así como el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar.
La duración del tratamiento de la enfermedad tromboembólica
venosa en los pacientes con cáncer debe regirse por las normas
generales de cualquier enfermedad tromboembólica venosa y
atender, además, a unas consideraciones particulares específi-
cas derivadas de las estrechas relaciones entre la enfermedad
tromboembólica venosa y las neoplasias malignas. La presencia
o ausencia de factores de riesgo o desencadenantes mayores
reversibles (intervención quirúrgica, inmovilización, etc.), la
localización y la extensión de la enfermedad, la existencia de
episodios tromboembólicos previos o de trombofilia, la carga
trombótica residual, el riesgo hemorrágico, la situación clínica
y la preferencia del paciente son las circunstancias que deben
tenerse siempre en cuenta de forma individual para decidir la
duración del tratamiento.

Los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y cán-
cer tienen unas tasas muy elevadas de recidiva tromboem-

Tabla 3. Estudios que comparan heparinas de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K en el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer

Estudio	HBPM	Recurrencias		Riesgo (95% IC)	Hemorragias		Riesgo (95% IC)
		HBPM	AVK		HBPM	AVK	
LITE (Hull y cols.)	Tinzaparina 175 UI/kg/d, 3 meses	7/100 (7%)	16/100 (16%)	0,44 (0,19-1,02)	27/100 (27,0%)	24/100 (24,0%)	1,12 (0,70-1,81)
Canthanox (Meyer y cols.)	Enoxaparina 1,5 mg/kg/d, 3 meses	2/71 (2,8%)	3/75 (4,0%)	0,70 (0,12-4,02)	5/71 (7,0%)	12/75 (16,0%)	0,44 (0,19-1,19)
Clot (Lee y cols.)	Dalteparina 200 UI/kg/d, 1 mes y 150 UI/kg/d, 6 meses	27/336 (8,0%)	53/336 (15,8%)	0,51 (0,33-0,79)	47/336 (14,0%)	63/336 (18,8%)	0,75 (0,53-1,05)
Combinados				0,50 (0,35-0,72)			0,80 (0,61-1,05)

AVK, antagonistas de la vitamina K; HBPM, heparina de bajo peso molecular; IC, intervalo de confianza.

bólica y de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento.

Hoy en día, la mejor opción es realizar el tratamiento a largo plazo con HBPM. Esta recomendación está fundamentada en los ensayos clínicos cuyos resultados se resumen en la tabla 3. El estudio con seguimiento más largo fue el LITE cáncer (Hull y cols., 2006), en el que se administró tinzaparina (175 UI anti-Xa/kg/día). El estudio CLOT (Lee y cols., 2003) fue el que incluyó más pacientes con un seguimiento de 6 meses. Se utilizó dalteparina a una dosis de 200 UI/kg/día durante un mes, seguida de 150 UI/kg/día durante 5 meses.

En la mayoría de los pacientes el tratamiento debe mantenerse de forma indefinida o hasta que el cáncer se haya resuelto, es decir, mientras exista enfermedad residual, metástasis o el paciente reciba quimioterapia. En muchos casos de neoplasias malignas con supervivencias largas (p. ej., cáncer de mama) supone tratamientos de mucho más de un año.

El seguimiento de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y cáncer debe ser estrecho y frecuente. En todos los casos debe reconsiderarse a intervalos periódicos (al menos cada 6 meses) el tratamiento anticoagulante a largo plazo y su dosis, sopesando individualmente el riesgo-beneficio de mantener el tratamiento anticoagulante durante períodos de tiempo superiores a un año o de forma indefinida. Es fundamental tener siempre en cuenta la situación clínica global del paciente, valorando su expectativa de supervivencia y su calidad de vida.

Durante el seguimiento de paciente con neoplasias avanzadas que han sufrido un TEV, a partir de los 3-6 meses se puede valorar la reducción de dosis de HBPM (p. ej., dosis profilácticas de alto riesgo) considerando el riesgo hemorrágico y el estado del paciente.

MANEJO CLÍNICO EN SITUACIONES ESPECIALES

Monitorización del tratamiento

Por lo general, la medición de los niveles del antifactor Xa (anti-Xa) de forma rutinaria en los pacientes con TEV asociado a cáncer no está indicada. La necesidad de ajustar la dosis de HBPM según los niveles de anti-Xa está reservada a un cierto grupo de pacientes, debido a la posibilidad que existe en éstos de sobre o infradosificar si nos limitamos a ajustar la dosis atendiendo solamente al peso.

Los niveles de anti-Xa cercanos al pico máximo de actividad de la HBPM (a las 4 horas de su administración) tienen relación con la seguridad y eficacia de las dosis administradas. Se recomienda monitorizar los niveles de anti-Xa a las 4 horas de la administración de la última dosis de HBPM, y a partir de la tercera dosis, ya que el objetivo es detectar si existe sobredosificación como consecuencia del efecto acumulativo del fármaco.

En tratamiento del tromboembolismo venoso, los niveles que se consideran terapéuticos son 0,6-1,0 UI/ml y 0,8-1,2 UI/ml si el riesgo es alto. Se recomienda monitorizar en los siguientes casos:

- a) *Insuficiencia renal.* Las heparinas se eliminan fundamentalmente por vía renal, en especial las cadenas más cortas, por lo que tienden a acumularse en pacientes con insuficiencia renal. Si esto ocurre, aumenta el riesgo de sangrado. La acumulación es mayor en las heparinas con más proporción de efecto anti-Xa (v. tabla 4). Las que menos se acumulan son tinzaparina y heparina no fraccionada (HNF). En pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular <30 ml/min) se recomienda monitorizar los niveles de anti-Xa en tratamientos prolongados.

Tabla 4. Características diferenciales de las heparinas

Heparinas	PM medio	Anti-Xa/ Anti-IIa	Neutralización por protamina (%)	Acumulación por insuficiencia renal*
Bemiparina	3.600	8,0	30	SÍ
Enoxaparina	4.500	4,1	54,2	SÍ
Nadroparina	4.300	3,5	57,7	SÍ
Dalteparina	5.700	2,4	74,0	
Tinzaparina	6.500	1,9	85,7	NO
HNF	15.000	1,0	100	NO

*Con filtrado glomerular superior a 20 ml/min.

- b) *Ancianos.* El filtrado glomerular disminuye con la edad, por lo que es frecuente que exista insuficiencia renal en ancianos. La creatinina es poco fiable para estimar la función renal en estos pacientes, por lo que es recomendable calcular el filtrado glomerular y, en caso de insuficiencia renal, monitorizar los niveles anti-Xa en tratamientos prolongados.
- c) *Obesidad.* En diversos estudios el ajuste de las HBPM según el peso en obesos ($IMC >30 \text{ kg/m}^2$) no se ha traducido en un aumento de niveles de anti-Xa ni del riesgo hemorrágico. No obstante, suele monitorizarse porque no existe relación lineal entre el volumen intravascular y el peso corporal total en la obesidad.
- d) *Otras situaciones.* Puede estar indicada la monitorización durante el embarazo, en niños y en pacientes con recidiva a pesar de recibir HBPM ajustada al peso y en pacientes

con alto riesgo hemorrágico para buscar los niveles más ajustados.

Trombocitopenia en el paciente oncológico que precisa tratamiento anticoagulante

La trombocitopenia en los pacientes con cáncer es frecuente y suele estar relacionada con el tratamiento quimioterápico y radioterápico, ya que son mielotóxicos. A veces puede ser secundaria a infecciones o aparecer en el contexto de una coagulación intravascular diseminada (CID) asociada al cáncer.

En ocasiones, el paciente oncológico con trombosis presenta trombocitopenia. Otra situación que puede surgir es que, en el curso del tratamiento anticoagulante, reciba tratamientos mielotóxicos que provoquen descenso de las plaquetas. En este caso puede ser necesario disminuir la dosis de heparina en función de la cifra de plaquetas. En un estudio (Lee y cols., 2003) se desaconseja la heparina cuando el recuento de plaquetas es inferior a 50.000/ μ l. En otro estudio (Monreal y cols., 2004) en prevención secundaria, se propone una reducción de la dosis tanto a dosis profilácticas de alto riesgo en caso de plaquetas inferiores a 50.000/ μ l como a dosis profilácticas de bajo riesgo siempre que

Tabla 5. Ajuste de la dosis de heparina según recuento plaquetario (en ausencia de sangrado)

Cifra de plaquetas	Ajuste de dosis
>50.000/ μ l	No precisa
25.000-50.000/ μ l	Reducción a dosis profilácticas de alto riesgo
10.000-25.000/ μ l	Reducción a dosis profilácticas de bajo riesgo
<10.000/ μ l	Valorar supresión

el número de plaquetas sea inferior a 10.000/ μ L. En la tabla 5 se muestran unas recomendaciones para ajustar la heparina como tratamiento preventivo secundario según la cifra de plaquetas.

Las heparinas pueden inducir un tipo grave de trombocitopenia que cursan con trombosis arteriales o venosas. La trombocitopenia inducida por heparina es un cuadro poco frecuente con las HBPM (<1% de los pacientes), pero debe sospecharse porque puede presentar una gran morbilidad y mortalidad. Es de origen inmune y se produce por anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el complejo que forma el factor plaquetario 4 (PF4) con la heparina. Los anticuerpos se unen al receptor Fc de las inmunoglobulinas en la superficie de las plaquetas y se produce su agregación y activación. Al ser de naturaleza inmune, se presenta entre 5 y 14 días de exposición a la heparina, aunque si existe un antecedente reciente de tratamiento con heparina, puede desencadenarse con la primera dosis. Tras la sospecha clínica, con un cuadro compatible, se diagnostica con la detección de anticuerpos anti-PF4/heparina.

Si existe sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, debe suspenderse la administración de cualquier tipo de heparina y utilizar un anticoagulante alternativo, como lepirudina, bivalirudina, argatroban o fondaparinux.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados con HBPM

Tras la administración subcutánea de HBPM, la biodisponibilidad es prácticamente del 100% y puede detectarse hasta 24 horas después. La concentración plasmática más alta se alcanza a las 4-5 horas y su semivida de eliminación es de 3-6 horas si no es dependiente de la dosis. La excreción es fundamentalmente urinaria.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas constatada es escasa <3%. Las hemorragias leves pueden tratarse interrumpiendo la medicación o disminuyendo la dosis y con medidas adecuadas a su localización (compresión local, taponamiento nasal, crioterapia, etc.). Las hemorragias mayores son las que requieren hospitalización o las que, debido a su localización o a la cantidad, pueden poner en peligro la vida del paciente.

Existen factores de riesgo que aumentan la frecuencia y la gravedad del sangrado: lesiones orgánicas subyacentes, cirugía reciente, trombocitopenia previa, antecedentes hemorrágicos, insuficiencia renal, asociación con antiagregantes, yatrogenia (sobredosificación, error en la estimación del peso corporal), realización de técnicas invasivas sin respetar los intervalos adecuados de suspensión, etc.

Ante una hemorragia mayor debe suspenderse la administración de HBPM y aplicar las medidas generales para sangrados graves: reposición de volumen, transfusión de hematíes, valoración de reintervención si existe sospecha de sangrado de causa quirúrgica, compresión, taponamiento, etc.

El efecto de la administración de protamina es variable, ya que es capaz de neutralizar el efecto del antifactor IIa (anti-IIa), pero no el efecto del anti-Xa (v. tabla 4). La dosis recomendada es 1 mg por cada 100 unidades de anti-Xa administradas en las 8 horas previas. Si la última dosis de HBPM se administró a las 8 horas o más, se recomienda una dosis de 0,5 mg por cada 100 unidades de anti-Xa administradas. La administración de protamina se recomienda que sea lenta, ya que puede producir reacciones anafilactoides y otros efectos secundarios como hipersensibilidad (más frecuente en pacientes con alergia al pescado o tratados previamente con fárma-

cos que contengan protamina), disnea, hipertensión pulmonar, náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia, bradicardia, rubor y lasitud.

En caso de hemorragias con gran riesgo vital o con riesgo de provocar secuelas graves, como una hemorragia intracraneal, puede valorarse la administración de Factor VII activado recombinante (rFVIIa) (uso compasivo). La dosis más usada para sangrados masivos varía entre 60-90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pero se han publicado casos con dosis de 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para revertir los efectos de las HBPM con éxito. No hay un método de laboratorio para monitorizar el efecto del rFVIIa. El mejor indicador es su eficacia en el cese del sangrado.

Manejo de los procedimientos invasivos

En muchas ocasiones, los pacientes oncológicos deben ser sometidos a intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos (diagnósticos o terapéuticos) en los que el tratamiento antitrombótico puede suponer un riesgo hemorrágico, pero por otra parte su interrupción incrementa el riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas.

En caso de que el paciente reciba dosis terapéuticas de HBPM, pueden realizarse procedimientos invasivos 24 horas después de la última dosis. En caso de dosis profilácticas, el margen es de 12 horas. Esto incluye la anestesia raquídea. Una vez realizado el procedimiento según la localización y el riesgo del paciente, debe reanudarse la anticoagulación lo antes posible. En procedimientos menores, las dosis terapéuticas pueden reanudarse a las 12-24 horas. En intervenciones mayores, puede continuarse con dosis profilácticas de alto riesgo hasta que se considere seguro el aumento de la dosis.

Si se precisa una intervención quirúrgica inaplazable muy próxima al diagnóstico del evento tromboembólico, puede ser recomendable la implantación de un filtro en la vena cava. En este caso se procurará que sea un filtro temporal y reanudar la anticoagulación lo antes posible. En caso de pacientes que estén recibiendo AVK, deben suspenderse con la suficiente antelación para que desaparezca su efecto (3 días para el acenocumarol o 5 días para la warfarina). Si no se dispone de este tiempo, puede acelerarse con la administración de vitamina K. Transcurridas 24-48 horas de la supresión de los AVK, se iniciará la administración de HBPM hasta 12-24 horas antes de la intervención y se reanudará 12 horas después de la misma si no ha habido complicaciones hemorrágicas. Los AVK se iniciarán al día siguiente del procedimiento, una vez asegurada la ausencia de complicaciones. De forma simultánea deberá continuarse administrando HBPM durante 3-5 días, hasta confirmar que el INR se encuentra en el rango apropiado.

Manejo de la trombosis por catéteres venosos centrales

Los pacientes con cáncer precisan a menudo catéteres venosos centrales de larga duración para la administración de quimioterapia, transfusiones, aféresis, nutrición parenteral, fármacos intravenosos en general y extracción de sangre para análisis. Los catéteres venosos centrales más habituales son:

- a) Insertados periféricamente (vena superficial de la extremidad superior), usados para accesos vasculares de pocos días.
- b) Tunnelizados, con trayecto subcutáneo en tórax y entrada directa a vena subclavia o yugular interna.
- c) Con reservorios (*port-a-cath*), que disponen de un dispositivo subcutáneo en el tórax que permite su punción percu-

tánea, conectado a un catéter subcutáneo hasta la entrada en la vena subclavia o yugular interna.

La trombosis venosa profunda de las extremidades superiores representa el 2% de todas las trombosis venosas, y la presencia de catéteres venosos centrales es el factor predisponente más frecuente. La incidencia de trombosis venosa profunda de las extremidades superiores relacionada con catéteres venosos centrales es del 5% (1-8%), aunque también existen trombosis venosas profundas asintomáticas (12-18%). La incidencia de trombosis por catéter venoso central ha disminuido en los últimos años en parte gracias a la mejor biocompatibilidad de los catéteres, la mejora en las técnicas de implantación y al mejor manejo de los pacientes oncológicos. En la actualidad no hay datos indicativos que recomienden la profilaxis de trombosis venosa profunda de las extremidades superiores en pacientes portadores de catéter venoso central, aunque es un tema debatido, ya que en pacientes con determinados factores de riesgo puede ser recomendable la profilaxis con HBPM durante 1-3 meses (v. tabla 6).

La presentación clínica es un edema doloroso y un eritema en la extremidad del lado del catéter. Si las venas yugular o cava están afectadas, puede haber edema y dolor cervical. Puede acompañarse de embolia pulmonar en el 6-11% de los casos, a menudo silente. El diagnóstico se realiza mediante ecografía Doppler, aunque en las venas subclavia proximal, braquicefálica y cava puede ser necesario una TC helicoidal o una flebografía. Una vez diagnosticada, debe iniciarse tratamiento con heparina a dosis terapéuticas, seguidas de AVK o HBPM a largo plazo. En general no se considera necesaria la retirada del catéter, salvo que la evolución no sea favorable o esté infectado. El período de tratamiento recomendado es de 3 meses como mínimo.

Tabla 6. Factores de riesgo de tromboembolismo venoso asociado a catéteres venosos centrales en pacientes con cáncer

Técnica de implantación de catéter
Material trombogénico del catéter (polietileno)
Número de luces (triple)
Malposición de la punta (por encima de T3)
Dos o más intentos de punción
Inserción previa de catéter venoso central
Colocación en lado izquierdo
Inserción a través de vena subclavia
Características propias del paciente
Infección del catéter
Oclusión del catéter
Compresión vascular extrínseca
Trombofilias
Tromboembolismo venoso previo
Cáncer de ovario
Tratamiento oncológico
L-asparaginasa
Estrógenos o progesterona
Eritropoyetina
Irradiación cervical
Interleukina-2
Factores granulopoyéticos
Talidomida, lenalidomida

EFECTOS PLEITRÓPICOS DE LAS HEPARINAS Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

Las heparinas son un conjunto de polisacáridos sulfatados, muy electronegativos, con un amplio rango de pesos moleculares. Esto hace que sus efectos no sean exclusivamente anticoagulantes, y que puedan influir en la proliferación celular, angiogénesis, implantación de metástasis, reacciones inmunológicas o inflamatorias o resistencia a fármacos.

Los pacientes con cáncer presentan una activación de la coagulación y alteración de la fibrinólisis que favorece la trombosis. La patogénesis es compleja. Las células neoplásicas pueden producir y liberar factor tisular, procoagulantes, u-PA, t-PA, PAI-1, etc. También pueden interactuar con el endotelio, las plaquetas y los monocitos y así, inducir la liberación de mediadores procoagulantes. Por otra parte, el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis, y se ha observado que determinados componentes de la hemostasia y las plaquetas pueden influir en el desarrollo de vasculatura tumoral mediante mecanismos dependientes o no de su función hemostática. Además, las células cancerosas se unen a las plaquetas activadas y a la fibrina en el torrente vascular y quedan protegidas de su reconocimiento y eliminación por el sistema inmune. El complejo entre las células tumorales, plaquetas y fibrina se puede unir al endotelio y posteriormente anidar y crecer. Es por ello que los anticoagulantes, y en especial las heparinas, pueden ser beneficiosos en pacientes con cáncer. Las heparinas disminuyen la expresión de selectinas y de enzimas que degradan la matriz extracelular, componentes relacionados con la inflamación y la angiogénesis.

Las HBPM interfieren especialmente en la angiogénesis, ya que pueden interferir con los factores de crecimiento y sus receptores. Reducen la actividad del marcador angiogénico VEGF (*vascular endothelial growth factor*), alteran la estructura de las

matrices de fibrina y se ha descrito que inhiben la proliferación y migración de las células endoteliales. Las HBPM disminuyen los niveles del factor α de necrosis tumoral (TNF- α), que es un potente mediador proinflamatorio. Esta inhibición puede favorecer los efectos antiinflamatorios de las heparinas, las cuales, además, disminuyen la expresión del factor tisular que favorece la angiogénesis.

Se sabe que las heparinas aumentan la concentración del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). En modelos experimentales se ha observado que la tinzaparina, vía liberación del TFPI, inhibe la formación del tubo de células endoteliales previo a la formación de neovasos. Las heparinas inducen la expresión de TFPI-1 y TFPI-2. El TFPI-1 tiene efectos antiinflamatorios y el TFPI-2 produce un incremento de la expresión de p53 que detiene el crecimiento celular y favorece la apoptosis. En modelos experimentales de cáncer de pulmón, se ha observado que el incremento de TFPI en plasma reduce las metástasis. También se ha observado en modelos experimentales de metástasis que después de la inyección intravenosa de células neoplásicas, se produce una disminución de plaquetas al agregarse con estas células. Esto facilita su implantación a distancia. En animales pretratados con HBPM, la cifra de plaquetas se conserva más y el número de metástasis disminuye.

Recientemente se ha observado que la heparina inhibe la resistencia multifarmacológica mediada por la glicoproteína P.

Estos efectos beneficiosos de las HBPM en pacientes con cáncer, aunque no suficientemente consolidados, muestran un futuro prometedor y ayudan a no ser reacios a prescribir tratamientos prolongados con fármacos que deben inyectarse diariamente, ya que, además de ser actualmente el mejor tratamiento disponible para el TEV relacionado con cáncer, ofrecen otras posibles ventajas que podrían mejorar la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünnemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD006468.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:160S-198S.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F, ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
- Bergqvist D, Caprini JA, Dotsenko O, Kakkar AK, Mishra RG, Wakefield TW. Venous thromboembolism and cancer. *Curr Pobl Surg* 2007; 44:157-216.
- Cook LM, Kahn SR, Goodwin J, Kovacs MJ. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patient in clinical practice. *J Thromb Haemost* 2007; 5:937-41.
- Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters. A reappraisal of the evidence. *Br J Cancer* 2006; 94:189-94.
- Firozvi K, Deveras RA, Kessler CM. Reversal of low-molecular-weight heparin-induced bleeding in patients with pre-existing hypercoagulable states with human recombinant activated factor VII concentrate. *Am J Hematol* 2006; 81:582-9.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:381S-453S.
- Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, Despotis G, Eby C. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004; 44:1325-31.

- Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006; 118:165-76.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama, MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:141S-159S.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solimos S, Poon MC, Raskob G; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062-72.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:454S-545S.
- Lecumberri R, Páramo JA, Rocha E. Anticoagulant treatment and survival in cancer patients. The evidence from clinical studies. *Haematologica* 2005; 90:1258-66.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-53.
- Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:889-901.
- Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002; 3:27-34.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Guideline:

- Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5490-505.
- Makris M, Hough RE, Kitchen S. Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. *Br J Haematol* 2000; 108:884-5.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1729-35.
- Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, Roncales J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1311-5.
- Mousa SA. Heparin, low molecular weight heparin, and derivatives in thrombosis, angiogenesis, and inflammation: emerging links. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:524-33.
- Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005; 106:4027-33.
- Rondina MT, Pendleton RC, Wheeler M, Rodgers GM. The treatment of venous thromboembolism in special populations. *Thrombosis Research* 2007; 119:391-402.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of DVT and EP: a 25 years population based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119:60-8.
- Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, Blain RC, Lovejoy AE, Nugent DJ. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin ex vivo as measured using thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:547-53.