



Artículo de revisión

Trombosis venosa y cáncer: un acercamiento a la epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Venous thrombosis and cancer: an approach to epidemiology, diagnosis and treatment.



José Fernández Montequín,¹ Manuel Bazán Milián,²

¹ Instituto Nacional de Angiología y Cirugía, Cuba ² Instituto de Oncología y Radiobiología, Cuba

Resumen

La enfermedad trombo embólica venosa, que acecha en forma páfida al paciente que padece de algún tipo de cáncer, presenta aun aristas de enfoques de diagnóstico y terapéutica por consolidar en el conocimiento de los facultativos dedicados a la atención de estas entidades. Lo aquí recogido, hace un esbozo de datos concretos de la epidemiología, de los pasos de diagnósticos establecidos, con sus señalamientos necesarios, así como de los avances logrados en el tratamiento de la enfermedad trombo embólica venosa, citando los adelantos científicos más actuales, en donde se destacan los Nuevos Anticoagulantes Orales, así como la trombectomía por el Angiojet reolítico.

Palabras Clave: Trombosis venosa, cardiotoxicidad, cáncer, sobreviviente

Abstract

The venous embolic thrombus disease, which stalks in a perfidious manner to the patient suffering from some type of cancer, still has diagnostic and therapeutic approaches to consolidate in the knowledge of the physicians dedicated to the care of these entities. What is collected here, makes a sketch of concrete epidemiology data, of the established diagnostic steps, with their necessary indications, as well as of the advances achieved in the treatment of venous embolic thrombus disease, citing the most current scientific advances, in where the New Oral Anticoagulants stand out, as well as thrombectomy for reolithic Angiojet.

Key Words: Venous thrombosis, cardiotoxicity, Cancer, Survivorship

Introducción

En 1865 el profesor Armand Trousseau observó que los pacientes con cáncer “aparece dentro de la caquexia, un trastorno específico en la sangre que predispone a la trombosis” (1). También fue el primero en relatar una tromboflebitis como primera manifestación de una neoplasia visceral (2). Desde entonces muchos estudios y publicaciones se han realizado demostrando la relación existente entre cáncer y trombosis.

La aparición de trombosis complica el abordaje del paciente con cáncer ante la necesidad de terapéutica anticoagulante. Los pacientes oncológicos que sufren de una trombosis venosa (TEV) aguda presenta mayor riesgo de trombosis recurrente en comparación con pacientes no oncológicos (3). La TVP puede ser la forma de presentación de un cáncer de etiología no precisada. Finalmente, los pacientes oncológicos que presentan TVP presentan una mayor mortalidad, como expresión de un tromboembolismo pulmonar o ser indicativo de un cáncer avanzado con gran carga tumoral.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la enfermedad trombotica venosa y de su complicación más temida, el embolismo pulmonar, está en constante aumento debido al envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de comorbilidades asociadas al tromboembolismo venoso, así como la obesidad, la insuficiencia cardíaca y el cáncer.

La incidencia anual media en la población general aumenta exponencialmente con la edad hasta un máximo de 1 caso/100 personas >80 años. A partir de los 45 años, el riesgo de por vida de desarrollar un tromboembolismo venoso es del 8%, asociándose con una elevada morbilidad y mortalidad. (4)

Los factores de riesgo importantes de enfermedad tromboembólica venosa son la cirugía, la inmovilización y el cáncer.

20% de las tromboembolias venosas está relacionado con el cáncer; la cirugía y la inmovilización representan el 15% de los casos.

Factores de riesgo clínicos y ambientales (5)

Para una mejor comprensión los factores de riesgo y ambientales han sido divididos en cuatro grupos fundamentales:

a) Estados de hipercoagulabilidad

En la relación de las entidades que pueden provocar estos estados, se encuentra la edad avanzada, la presencia de cáncer activo; el Síndrome anti-fosfolípidos, así como el tratamiento con estrógenos. El Embarazo o puerperio ocupa un lugar preferencial. No puede descartarse los antecedentes personales o familiares de tromboembolismo venoso. La

obesidad, que aumenta progresivamente en muchos países sobre todo los más desarrollados. Las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas (por ej., enfermedad intestinal inflamatoria) y la trombocitopenia inducida por heparina.

b) El grado de daño vascular

Tres entidades se señalan en este grupo: el trauma o fractura, la cirugía, y el catéter central o el marcapaso.

c) El factor estasis venoso o inmovilización

Los pacientes que son hospitalizados por enfermedades medicas agudas, como una bronconeumonía o enfermedad cardíaca; los ancianos ingresados en hogares de ancianos y que tienen horas sentados con sus piernas colgando, favoreciendo la estasis venosa; Los viajes de largas horas, generalmente en avión, sin movilización adecuada y las paresias o parálisis.

d) Los factores de riesgo hereditarios

En este grupo relacionamos el Factor V de Von Leiden, las mutaciones de la Protrombina 202106; Añadir el déficit de antitrombina, de Proteína C y S, así como el Grupo sanguíneo no O.

En el caso específico de los pacientes oncológicos se ha observado la aparición de trombosis sobretodo en tumores productores de mucina (páncreas, estomago) y se describe por estudios de autopsia la presencia de trombosis hasta en un 50% de los pacientes con cáncer metastazante. No obstante es difícil inferir la epidemiología de la TVP en el paciente con cáncer por cuanto depende de varias variables: tipo de cáncer, momento de la enfermedad, estado del paciente.

DIAGNOSTICO:

No podemos establecer, que el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa basado solo en las manifestaciones clínicas sea fiable porque poca especificidad de los signos y síntomas.

Tampoco las imágenes son necesarias en todos los pacientes con sospecha de trombosis venosa debido a los daños potenciales de estos procedimientos. Para guiar las decisiones sobre quién debe ser derivado para el diagnóstico por imágenes se han desarrollado algoritmos de diagnóstico basados en la evaluación del grado de probabilidad clínica y la medición del dímero-D.

Los niveles del dímero D aumentan naturalmente con la edad y, por lo tanto, en las personas de edad avanzada su especificidad para el venoso disminuye.

Las reglas de decisión clínica, basadas en los puntajes de probabilidad clínica se utilizan para estratificar a los pacientes y orientar la selección y la interpretación de otras

pruebas diagnósticas. El puntaje de TVP de Well se compone de 10 ítems y es el puntaje más frecuentemente utilizado en la práctica clínica.

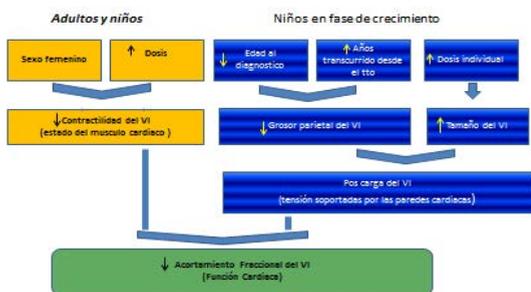
Los puntajes de Well y las reglas revisadas de Ginebra fueron originalmente interpretados como reglas de 3 niveles (probabilidad clínica baja, intermedia o alta) (6.7)

La medición cuantitativa del dímero D tiene mayor sensibilidad, pero menor especificidad que las pruebas cualitativas

Se ha demostrado que en los pacientes con cáncer, descartando la TVP clasificada como tromboembolismo venoso poco probable, el test del dímero D normal no es seguro ni eficiente.

A destacar que existe un modelo de riesgo de TEV validados para pacientes sometidos a quimioterapia (fig.1), sería atrayente disponer de una base conceptual más amplia capaz de evaluar a pacientes con cáncer de global.

Fig. 1 Diferencias entre adultos y niños respecto a los efectos tardíos de la cardiotoxicidad por antraciclina.



Diferencias entre adultos y niños respecto a los efectos tardío de la cardiotoxicidad por antraciclina

Si quisiéramos hacer un resumen de la tónica diagnóstica más utilizada en el mundo actual, debemos enunciar los siguientes procedimientos:

- El Score de Wells, basado en el análisis de los 10 ítems que registra. Estudio y análisis puramente clínico.
- El Dímero D. A pesar de su baja especificidad, se utiliza para combinar en el diagnóstico con otros aspectos clínicos y no invasivos empleados.
- El Ultrasonido Doppler, que, por ser un método no invasivo, si denota una alta seguridad para el profesional de la salud, así como para el paciente.
- Los estudios de imágenes TAC, ANGIO TAC Y LA VENOGRAFIA. En realidad, deben ser muy evaluados por su invasivos, así como el uso de contrastes que se eliminan por

el riñón. Y tratar de emplearlos en casos que ameriten diferentes diagnósticos, o que haya grandes complicaciones.

TRATAMIENTO

Prevención

La prevención primaria en el paciente oncológico debe establecerse en el contexto clínico que se encuentra.

Profilaxis antitrombótica.

Profilaxis quirúrgica y médica

Los pacientes oncológicos constituyen un grupo de riesgo a TVP, al igual que otros subgrupos de pacientes como los enfermos cardiovasculares en fase terminal. Por lo que tienen las mismas indicaciones profilácticas:

- Los pacientes que serán sometido a una cirugía oncológica deben recibir trombo profilaxis farmacológica con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, desde antes la intervención, hasta al menos 7-10 días realizada la misma (8)
- Si pacientes de alto riesgo a TVP este tratamiento profiláctico se continuará por 4 semanas.
- La tromboprofilaxis mecánica puede asociarse al tratamiento con heparina o utilizarse de forma aislada en casos de riesgo hemorrágico.
- La tromboprofilaxis en casos terminales se debe evaluar riesgo/beneficios antes de su indicación.
- Todo paciente oncológico ingresado por alguna situación médica, tienen un alto riesgo a TVP, por el encamamiento, por lo que debe imponerse tratamiento profiláctico al igual que un paciente sin cáncer en su misma situación, con HBPSM.(9)

Tratamiento de la tromboembolia Venosa.

Anticoagulación: Es la piedra angular del tratamiento ante la sospecha o confirmación de una enfermedad tromboembólica venosa. Se dividirán los periodos: en la fase aguda, durante los primeros 5-10 días después del diagnóstico de trombosis venosa.; la fase de mantenimiento de 3-6 meses y, la fase extendida más allá de este período. (10)

En la fase aguda, las opciones terapéuticas son la inyección subcutánea de heparina de bajo peso molecular o fondaparinux, la heparina no fraccionada intravenosa o, los inhibidores directos del factor Xa por vía oral como el rivaroxaban y el apixabán.

Se prefiere la heparina no fraccionada. Si aparece trombocitopenia, se suspende y se sigue con anticoagulantes parenterales tales como el fondaparinux, el argatrobán o la lepirudina. (11)

Los anticoagulantes orales directos, como el inhibidor de la trombina dabigatrán etexilato y los inhibidores del factor Xa rivaroxabán, apixabán y edoxabán, se están utilizando, en la última década.

En los pacientes con cáncer activo y trombosis venosa se recomienda la heparina de bajo peso molecular en monoterapia, más que los antagonistas de la vitamina K, debido a un riesgo 50% menor de trombo embolismo venoso recurrente y tasas similares de hemorragias mayores. (12)

Nuevos anticoagulantes orales en el escenario de la anticoagulación crónica (NACO) (13)

Se dividen en dos grandes grupos:

a) Los Inhibidores del Factor Xa. Químicamente son Pentasacaridos

Ejemplos: Rivaroxaban. Apixaban.

b) Los Inhibidores directos de la trombina Son anticoagulantes orales no heparinicos, no cumarinicos

Ejemplos: a) Argatroban. b) Dabigatran c) Derivados de las sanguijuelas (científicamente Hirudo Medicinalis): Hirudina y Bivalirudina.

Aunque se señala, la no necesidad de hacer controles hemoquímicos de estos nuevos anticoagulantes, debe realizarse exámenes de Tiempo de protrombina y de trombina según el tipo de anticoagulante utilizado) en algún periodo del tratamiento. Se señala también la existencia de sangramientos y no tener disposición de antídotos, pero ello ha sido ya mejorado, inclusive, se estudia un tipo de antídoto universal.

Existe una alerta para la administración de anestesia neuroaxial con los Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO).

Rivaroxabán deberá ser suspendido 27 horas antes de realizar el procedimiento neuroaxial, Apixabán 36 y el dabigatrán 48 horas antes.

Para retirar catéteres, esperar entre 24-26 horas de retirado el NACO.

Para reinicio del NACO de 4-6 horas después de hecho el procedimiento de la técnica neuroaxial.

OTROS PROCEDERES TERAPEUTICOS

En pacientes seleccionados con TVP iliofemoral, síntomas graves y bajo riesgo de sangrado, se puede recurrir al tratamiento hospitalario con técnicas endovasculares,

como la trombólisis dirigida por catéter,

Los filtros de la vena cava inferior están indicados para los pacientes que tienen contraindicaciones absolutas para la anticoagulación. (14)

Las medias elásticas compresión graduada han sido una parte integral del tratamiento de la TVP porque su uso disminuye el riesgo del síndrome post trombótico. (15)

La aspirina no debe ser considerada como una alternativa adecuada a los anticoagulantes debido a su menor eficacia.

Un tratamiento que se está reportando con resultados efectivos es el procedimiento invasivo de la Trombectomía por Angiojet reolítico. Se considera su efectividad en los pacientes portadores de una trombosis venosa profunda, inclusive en una fase sub aguda con evoluciones de 15-90 días. Algunos autores señalan que si se combina con un fibrinolítico puede reducirse el volumen del trombo. (16)

A pesar de que se ha progresado en el diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad tromboembólica venosa, son varias las interrogantes que aún quedan para los investigadores en el argot científico actual. Por conocer algunas de ellas, citemos las dudas citadas por diversos autores y que más pueden incidir en la terapéutica y prevención de esta entidad, y que deben ser tenidas en cuenta en pacientes portadores o no de cáncer. (17, 18)

¿El uso generalizado de las imágenes combinado con los avances en las técnicas por imagen resulta verdaderamente en un exceso de diagnósticos y cuál es el enfoque óptimo para evitarlo?

¿El test del dímero D ajustado a la edad también es seguro y eficaz para los pacientes con sospecha de TVP?

¿Debería preferirse un anticoagulante oral directo sobre otro por su eficacia y perfil de seguridad?

¿Los anticoagulantes orales directos son una alternativa adecuada para los pacientes con tromboembolismo venoso y cáncer activo, trombocitopenia inducida por heparina o síndrome anti fosfolípidos?

¿Puede evitarse de manera segura la anticoagulación en los pacientes con menor carga de coágulos, como aquellos con EP sub segmentaria o TVP distal aislada?

¿Se pueden dejar de usar por completo las medias elásticas de compresión para la TVP proximal o todavía son útiles?

¿Cuál es el mejor enfoque para seleccionar a los pacientes con tromboembolismo venoso no provocado a los que podría dejarse sin tratamiento anticoagulante en forma

segura?

- ¿La sulodéxida y las estatinas son alternativas con beneficio clínico para el tratamiento prolongado?
- ¿Cuál es la eficacia clínica y el perfil de seguridad de los nuevos agentes de reversión de la anticoagulación para los anticoagulantes orales directos?
- ¿Es útil la trombólisis dirigida por catéter para el tratamiento de los pacientes de alto riesgo con EP y TVP iliofemoral grave?

Referencias bibliográficas

- 1) Metharom P, Falasca M, Berndt MC. The History of Armand Trousseau and Cancer-Associated Thrombosis. *Cancers* 2019;11:158 doi:10.3390/cancers11020158
- 2) Varki A. Trousseau´s syndrome: multiple definition and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-9.
- 3) Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complication during anticoagulant treatment in patient with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-8.
- 4) Soria, Jose M. et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *British Journal of Cancer*, 19 de marzo de 2018.
- 5) S. V .Konstantinides.- Diagnosis of pulmonary embolism: progress after many YEARS. *PubMed* DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31291](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31291). 23 May 2017.
- 6) Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Aug 18. 314(7):677-86. [Medline].
- 7) Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015 Aug 18. 19:287. [Medline].
- 8) Kakkar AJ. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol* 2009;27:4881-4.
- 9) Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer *J Clin Oncol* 2009; 27:4874-80
- 10) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th

Edition). *Chest*. 2008 Jun. 133(6Suppl):454S-545S. [Medline].

- 11) Marcello Di Nisio, Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la TVP de las piernas y de la EP. : *The Lancet* 6736(16)30514-
- 12) KM Burgazli, Trombosis venosa profunda y nuevos anticoagulantes orales: revisión clínica *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17: 3123-3131 .
- 13) G. Agnelli, Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *n engl j med* 380;8 nejm.org February 21, 2019 781
- 14) Turner T et al:- El filtro de vena cava inferior en TVP aumenta la mortalidad. *JAMA Network Open*. 2018;1(3):e180452. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0452
- 15) F. G. Botella.- Las trombosis venosas profundas distales de los miembros inferiores: un problema controvertido *Angiología*. 2016;68:235-41
- 16) Song XJ, et al. The Efficacy

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: José Fernández Montequín, Instituto Nacional de Angiología y Cirugía, Cuba. E-mail: montequi@infomed.sld.cu .

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).