

## PROFILAXIS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EN PACIENTES NEOPLÁSICOS

Dr Jorge Korin. Sanatorio de los Arcos. Buenos Aires. Argentina

La conocida asociación entre neoplasia y trombosis plantea la necesidad de hallar una prevención farmacológica adecuada en cuanto a la elección del agente y el tiempo de empleo.

Dada la heterogeneidad de los pacientes con cáncer en cuanto a tipos histológicos, extensión de enfermedad, momento evolutivo de la misma, tratamientos oncológicos y comorbilidades, tres son las situaciones en que puede ser de especial utilidad la profilaxis del TEV

### 1) Paciente neoplásico internado por motivos no quirúrgicos

No existen estudios específicos para esta población por lo que las guías actuales extrapolan los resultados de ensayos realizados en pacientes clínicos donde no más del 15% padecían enfermedad oncológica. En un registro de pacientes neoplásicos neutropénicos, la frecuencia de TEV sintomático intrahospitalario fue 5.4% (Khorana AA y col. J Clin Oncol 2006;24:484). Los pacientes neoplásicos hospitalizados tienen más frecuencia de procedimientos invasivos y de trombocitopenia, lo que aumenta su riesgo hemorrágico. Sin embargo, la profilaxis del TEV es esencial ya que la complicación trombotica duplicó la mortalidad de estos pacientes en esa serie. Los estudios MEDENOX (enoxaparina), PREVENT (Dalteparina) y ARTEMIS (Fondaparinux), todos contra placebo, muestran una efectividad de estos agentes del 63, 44 y 47% respectivamente para reducir TEV. La heparina no fraccionada también resulta efectiva de acuerdo a los resultados de un meta-análisis de Dentali F y col (Ann Intern Med 2007; 146: 278). En los 9 estudios analizados en el mismo sobre casi 20.000 pacientes internados por patologías no quirúrgicas, se demuestra que la profilaxis reduce significativamente cualquier embolia de pulmón en un 43% y embolia pulmonar fatal en un 38% con un aumento no significativo de hemorragia en un 32% y sin afectar la mortalidad global. Sin embargo, el NNT es elevado: 400 pacientes. La dosis de heparina no fraccionada sugerida por Francis CW (N Eng J Med 2007; 356: 1438) en una revisión sobre el tema es 5000U SC cada 8 hs, con evidente desventaja en términos de confort para el paciente respecto de las dosis únicas diarias de las drogas antitrombóticas más modernas previamente reseñadas. Los pacientes hospitalizados con patologías clínicas son los que en todos los registros sobre profilaxis (IMPROVE, ENDORSE, CURVE) muestran baja incorporación a las sugerencias de profilaxis emitidas por expertos de ACCP, ASCO y NCCN. Una comparación de las mismas ha sido reseñada recientemente por Petersen LJ (Cancer Treat Rev 2009; 35: 754)

### 2) Paciente neoplásico internado por cirugía

Los pacientes en esta categoría se hallan en muy alto riesgo de TEV, comparable al de la cirugía ortopédica de cadera o rodilla. Heparina no fraccionada 5000 U cada 8 hs, enoxaparina 40 mg/día, fondaparinux 2.5 mg/d y dalteparina 5000 U/d han demostrado en estudios randomizados su efectividad en estos pacientes (McLeod RS y col Ann Surg 2001; 233: 438; ENOXACAN Study Group, Br J Surg 1997; 1099; Agnelli G y col Br J Surg 2005; 92:1212). La profilaxis es mandatoria y en lo posible debe ser extendida a 4 semanas según demuestran tres estudios randomizados con enoxaparina, dalteparina y bemiparina ( Bergqvist D y col. N Engl J Med 2002;346:975; Rasmussen MS y col. J Thromb Haemost 2006;4:2384; Kakkar VV y col. J Thromb Haemost 2010;8:1223). Las guías de NCCN recomiendan profilaxis prolongadas al paciente que cumpla con uno o más de estos criterios: edad mayor a 60, más de 2 hs de anestesia, más de 4 días de postoperatorio, neoplasia gastrointestinal y estadio avanzado de la misma. Probablemente el empleo de los nuevos antitrombóticos orales en esta área, de estar avalados por futuros estudios, mejore la adherencia para profilaxis prolongada.

### 3) Paciente neoplásico ambulatorio en quimioterapia

---

Un marcado interés en los últimos años se ha focalizado en este grupo de pacientes, en el que se observan marcadas diferencias en la frecuencia de TEV según distintos parámetros del paciente y de la neoplasia. Khorana y col. (Blood 2008; 111: 4902) han establecido un score pronóstico para tratar de identificar los subgrupos de

enfermos que se beneficien más con profilaxis ambulatoria. Los parámetros considerados son: órgano primitivo del cáncer, trombocitosis, leucocitosis, anemia o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis y obesidad. Este modelo predictivo ha tenido validación interna y externa por el grupo de Viena (Ay y col, Blood 2010; 116: 5377). Los estudios de profilaxis PROTECT con nadroparina en una variedad de tipos histológicos, CONKO-004 (enoxaparina en dosis intermedias) y FRAGEM con dalteparina (ambos en pancreas) son los primeros en demostrar efectividad para reducir TEV en este contexto. El uso de scores pronósticos de trombosis permitirá aplicar esta profilaxis a los pacientes en mayor riesgo. Por ahora, las guías de ASCO y NCCN sólo recomiendan profilaxis a los pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida o lenalidomida en regímenes combinados. Un reciente trabajo de Palumbo y col (JCO 2011; 29: 986) en pacientes con mieloma tratados con esquemas con talidomida no muestra diferencias en efectividad en los primeros 6 meses entre aspirina 100 mg/d, warfarina en dosis fijas 1.25 mg/d y enoxaparina 40 mg/d.