

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 30

Revisión

Trombopprofilaxis en la cirugía del paciente oncológico

Prof. Juan Ignacio Arcelus Martínez



sanofi



Dr. Andrés Muñoz Martín

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



Prof. Juan Ignacio Arcelus Martínez

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (Premio Extraordinario). Especialista en Cirugía General y Digestiva en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Profesor Titular de Cirugía en la Universidad de Granada. Estancia como investigador postdoctoral, de 1989 a 1992, en *Northwestern University* (Chicago, Estados Unidos) con el profesor Joseph Caprini. Coordinador del Grupo de Trombosis de la Asociación Española de Cirujanos (AEC). Coautor de varias guías internacionales de práctica clínica sobre enfermedad tromboembólica venosa, a destacar las de la *American College of Chest Physicians* (ACCP), la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *European Society of Anesthesiology* (ESA). En España, ha coordinado las guías de prevención de la enfermedad tromboembólica venosa de la AEC, y ha participado como autor en las de la Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria (ASECMA) y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO). Es miembro del *International Editorial Board* de la revista *JAMA Surgery* y revisor de numerosas revistas indexadas.

Sobre esta monografía:

Esta revisión contempla la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes operados por cáncer, desde el punto de vista de su impacto, estratificación de riesgo y modalidades preferidas para su prevención. Además, se incluyen aspectos prácticos relevantes, como las dosis de los fármacos anticoagulantes, su inicio y duración, así como el papel de los métodos mecánicos. Por último, se resumen las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica para la tromboprolifaxis en estos pacientes.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

Solo Clexane[®] es **Clexane[®]**

+ Evidencia + Experiencia + Confianza

Solo Clexane[®] es **tu aliado original** con
mayor evidencia y al **mejor precio**^{1,2}



1. PubMed.gov [Base de datos en línea]: NIH National Library of Medicine. Disponible en [última consulta **octubre 2023**]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> **2.** Precios de los tratamientos disponibles en: Bot PLUS 2.0 [en línea]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en [último acceso **octubre 2023**]: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>.

Ver ficha técnica [aquí](#)

sanofi

CLEXANE[®]
enoxaparina

ONCOLOGY

THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 30

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Trombopprofilaxis en la cirugía del paciente oncológico

Prof. Juan Ignacio Arcelus Martínez

Resumen	6
Introducción	7
Evidencia clínica de riesgo tromboembólico.....	7
Estudios de trombopprofilaxis en el paciente quirúrgico oncológico	12
Puntos clave.....	17
Bibliografía.....	18

Tromboprofilaxis en la cirugía del paciente oncológico

Prof. Juan Ignacio Arcelus Martínez

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Departamento de Cirugía de la Universidad de Granada. Granada.

Correspondencia:

Juan Ignacio Arcelus Martínez

E-mail: jarcelus@mac.com

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria representa una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes oncológicos. Así, se estima que la incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) en los pacientes operados por cáncer duplica a la de los operados por patología benigna. Además, la embolia pulmonar (EP), forma de presentación más grave de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), supone la principal causa de muerte en el primer mes del postoperatorio en estos pacientes.

Existen métodos de probada eficacia para la prevención de la ETV postoperatoria en el paciente oncológico, destacando en nuestro entorno las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que han demostrado un buen perfil de seguridad y eficacia en numerosos ensayos clínicos y en la práctica clínica real, y son la primera opción en la mayoría de las guías de práctica clínica. Sin embargo, hay una serie de aspectos controvertidos, como el momento de inicio de la administración de la profilaxis farmacológica, preoperatoriamente o después de la intervención, así como su duración. En este sentido, la mayoría de los pacientes que desarrollan una ETV tras cirugía por cáncer lo hacen pasadas varias semanas tras la intervención. Si bien las principales guías de práctica clínica recomiendan extender la profilaxis al menos cuatro semanas tras la cirugía oncológica abdominal y pélvica, no existe unanimidad en cuanto a los posibles candidatos, y apenas hay evidencia en cirugía por cánceres de otra localización. Otra controversia se refiere al papel real de los métodos mecánicos, utilizados de forma aislada o en combinación con los farmacológicos.

En esta revisión, se repasa la epidemiología e historia natural de la ETV tras la cirugía oncológica, así como la estratificación de riesgo trombótico y hemorrágico, los métodos profilácticos y los aspectos prácticos para optimizar su eficacia y seguridad, terminando con un resumen de las principales guías de práctica clínica respecto a la prevención de la ETV en estos pacientes.

Introducción

La relación entre el cáncer y la trombosis es bien conocida desde que Armand Trousseau publicó en 1865 una de las primeras referencias acerca de la aparición de trombosis venosa en pacientes con tumores malignos de tracto digestivo¹. De hecho, en la actualidad, se ha constatado que aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de ETV presentan alguna neoplasia maligna activa. Por su parte, la aparición de una ETV en el paciente oncológico hospitalizado supone entre la segunda y tercera causa de mortalidad, después del propio cáncer y casi a nivel de las infecciones.

Los pacientes con ETV y cáncer tienen una mayor incidencia de presentación de recidivas trombóticas y complicaciones hemorrágicas que aquellos con ETV sin neoplasia maligna, lo que dificulta considerablemente su tratamiento². Además, algunos tratamientos quimioterápicos provocan trombocitopenia, así como vómitos y diarreas, que pueden interferir con el tratamiento antitrombótico. Por lo que se refiere a la cirugía, que ya representa por sí misma un factor de riesgo relevante, se ha demostrado que el riesgo de ETV tras una cirugía abdominal se duplica en pacientes con cáncer, en comparación con los intervenidos por patología benigna³.

Los factores biológicos que subyacen al mayor riesgo de trombosis venosa en los pacientes oncológicos quirúrgicos incluyen la hipercoagulabilidad, la estasis venosa y la disfunción o el daño endotelial, que forman parte de la tríada patogénica propuesta por Virchow hace más de siglo

y medio (Figura 1). El cáncer promueve, mediante mecanismos directos e indirectos, un estado hipercoagulable secundario a la interacción entre las células tumorales, las plaquetas y la coagulación⁴. Existe controversia respecto al impacto de las células tumorales circulantes sobre el riesgo de ETV y otros eventos cardiovasculares en cirugía oncológica. Así, mientras un estudio ha documentado un mayor riesgo de ETV en pacientes con cáncer de mama metastásico con células tumorales circulantes⁵, otro no lo ha hecho en operados por cáncer vesical⁶.

Por su parte, la inmovilización del paciente quirúrgico durante la intervención y en el postoperatorio inmediato, así como la posible compresión de las venas ilíacas por tumores pélvicos voluminosos, ocasiona una estasis venosa, especialmente en las venas profundas de los miembros inferiores, que promueve la trombosis venosa. Por último, la disfunción endotelial ocasionada por ciertos fármacos quimioterápicos y la radioterapia, a lo que hay que sumar los catéteres venosos centrales o la lesión endotelial producida durante las maniobras quirúrgicas de disección en la pelvis, aumentan considerablemente el riesgo de aparición de TVP proximales.

Evidencia clínica de riesgo tromboembólico

En la población general, los tumores sólidos que se asocian con una mayor incidencia de ETV son los del aparato digestivo, destacando los adenocarcinomas de páncreas,

Figura 1. Principales mecanismos etiopatogénicos que se pueden presentar en el paciente operado por cáncer.



NET: trampas extracelulares de neutrófilos.

estómago, en el colon y el recto, seguidos de los ginecológicos, urológicos y de pulmón. También existe una mayor incidencia de trombosis venosa en pacientes con estadios avanzados y metástasis a distancia⁷. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en la Clínica Mayo, los tumores malignos con la mayor prevalencia ajustada en pacientes con ETV fueron los de páncreas, cerebro, esófago, intestino y de vías biliares⁸.

ETV tras cirugía oncológica

Por lo que se refiere a la TVP postoperatoria, una revisión de estudios llevados a cabo en cirugía general concluyó que el riesgo de dicha complicación, detectada mediante despistaje sistemático por pruebas de imagen o de captación de fibrinógeno marcado, era casi el doble en los operados por cáncer (37%) en comparación con la patología no neoplásica (20%)³. Posteriormente, en un estudio multicéntrico observacional prospectivo llevado a cabo en Italia por Agnelli *et al.*, se detectó ETV sintomática en el 2,1% de los pacientes en el primer mes del postoperatorio, representando la EP la principal causa de muerte después de una cirugía por cáncer de localización predominantemente abdominal⁹. Los tumores abdominales con mayor incidencia de ETV postoperatoria fueron los de páncreas, estómago, colon y riñón.

En cuanto al impacto sobre la mortalidad postoperatoria precoz de la ETV, un análisis de 2,5 millones de pacientes operados por los ocho tumores abdominales y pélvicos sólidos más prevalentes (incluidos en el registro *Nationwide Inpatient Sample* [NIS], que evalúa las complicaciones durante la estancia hospitalaria) puso de manifiesto que la probabilidad de fallecer en ese periodo aumenta más de cinco veces (de 2 al 12%) en los casos que desarrollan ETV¹⁰. Este impacto fue mayor tras las intervenciones en las que la mortalidad postoperatoria es habitualmente baja, como el cáncer de próstata o de endometrio, y menor en aquellas que sufren más complicaciones relacionadas con la intervención, como las realizadas por cáncer de páncreas, esófago y colon. En otras palabras, este interesante estudio muestra que, en la actualidad, la aparición de una ETV, complicación potencialmente prevenible, acaba con la vida de muchos pacientes que podrían haber superado el cáncer tras su extirpación.

En un estudio que analiza una cohorte de 511 pacientes con cáncer de esófago sometidos a esofagectomía tras neoadyuvancia con quimioterapia y radioterapia, la incidencia

de ETV en el primer mes tras la cirugía ascendió a 3,3%, y en el 2,3% de los casos, sufrieron hemorragia mayor¹¹. Es de destacar que 14 de los 17 pacientes con ETV habían recibido una HBPM (nadroparina), aunque a dosis de 2.850 U diarias, que probablemente sean inferiores a las que hubieran sido necesarias. Un resultado a destacar es que los pacientes que sufrieron ETV tuvieron una supervivencia significativamente más corta a los dos años. Otro hallazgo importante de este estudio es que hubo correlación entre la aparición de ETV tardía y una menor supervivencia global a los cinco años. También se debe resaltar que el 2,5% de los pacientes presentaron ETV preoperatoria durante el tratamiento neoadyuvante, lo que implica que algunos pacientes podrían ser intervenidos con una trombosis que hubiera pasado desapercibida.

Asimismo, es preciso destacar la necesidad de reingreso en el hospital tras una cirugía oncológica por causas potencialmente prevenibles. Un reciente análisis de la *Nationwide Readmissions Database* evalúa cerca de 536.000 pacientes y encuentra que precisaron reingreso en el hospital por ETV en los 180 días posteriores al alta el 2,3% de los pacientes sometidos a extirpación de un tumor maligno, con una mortalidad del 7%¹². Los tumores que se asociaron a una mayor tasa de reingreso por trombosis fueron los cerebrales (6,7%), los pancreáticos (5,6%) y los intratorácicos. Otros factores que se asociaron a ETV tras el alta con necesidad de reingreso fueron la extensión tumoral locoregional o a distancia, los esteroides y la obesidad.

Duración del riesgo de presentación de ETV tras cirugía oncológica

En las dos últimas décadas, se ha puesto de manifiesto que el riesgo de sufrir ETV se prolonga varias semanas tras una cirugía mayor con ingreso hospitalario¹³. Así, de acuerdo con los datos suministrados por el Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE), que es prospectivo e incluye casos de ETV sintomática confirmada, el intervalo medio entre la intervención y la detección de la ETV asciende a 21 y 24 días tras una cirugía ortopédica mayor y oncológica, respectivamente¹⁴. Además, más de la mitad de estos episodios aparecieron tras haber suspendido la profilaxis farmacológica. De forma similar, el mencionado estudio de Agnelli *et al.*⁹ demostró que el 30% de las ETV postoperatorias se presentaron tras el alta hospitalaria, y el 40%, pasadas tres semanas de la cirugía oncológica.

En un estudio canadiense, en el que se siguió durante 90 días a más de 6.600 pacientes operados por cáncer de lo-

calización abdominal y pélvica, el 47% de los casos con ETV postoperatoria fueron diagnosticados tras el alta hospitalaria¹⁵. El riesgo de ETV tardía fue significativamente mayor en los casos con cáncer en estadio avanzado, aparición de complicaciones postoperatorias, cáncer de localización no colorrectal y en pacientes menores de 45 años.

Otros estudios también han mostrado una elevada proporción de ETV tras el alta hospitalaria en pacientes intervenidos por cáncer de vejiga¹⁶ y ginecológico¹⁷. De forma similar, tras diferentes tipos de hepatectomía, el análisis de la base de datos del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) revela que el 2,8% de los pacientes presentaron ETV sintomática en el primer mes del postoperatorio, con una mediana de 15 días entre la intervención y el diagnóstico de la ETV, que se detectó tras el alta hospitalaria en el 28% de los casos que sufrieron esta complicación¹⁸. En un análisis más reciente de la misma base de datos, Schlick *et al.*¹⁹ han identificado una serie de factores de riesgo de presentación de ETV tras el alta en pacientes sometidos a hepatectomía por cáncer: obesidad, hepatectomía derecha/trisegmentectomía, duración prolongada de la intervención, insuficiencia renal postoperatoria y transfusiones.

Recientemente, nuestro grupo ha analizado los datos de RIETE referidos a pacientes con ETV tras cirugía de cáncer de localización abdominal y pélvica, encontrando que el intervalo medio entre la operación y la ETV ascendió a 26,4 días, y que el 84 y el 38% de las ETV se presentaron pasados 7 y 30 días de la intervención, respectivamente²⁰. En este sentido, es importante recordar que el registro RIETE

recoge las ETV ocurridas en los primeros 60 días tras la intervención, mientras que el NSQIP limita este seguimiento a 30 días, y a la vista de la evidencia resulta demasiado corto.

En efecto, el estudio *Million Women*, que analizó la incidencia de ETV postoperatoria en más de 239.000 mujeres en torno a los 50 años de edad, demostró que aunque el riesgo es más elevado en las tres primeras semanas, permanece elevado al menos hasta los tres meses¹³. Otro ejemplo de la importancia de extender el seguimiento para una mejor valoración del riesgo real de ETV proviene de un estudio de revisión de cirugía por cáncer de pulmón, en el que la incidencia de ETV sintomática fue del 2,1% en estudios con seguimiento a un mes, aumentando a 2,9% en aquellos con seguimiento más prolongado²¹. También, en operados por cáncer colorrectal con una pauta combinada de profilaxis farmacológica y mecánica, un reciente estudio prospectivo llevado a cabo en Japón encontró una incidencia de ETV de 0,9% en los primeros 30 días y de 3,2% entre 30 días y 3 años²². En el estudio de Jarvis *et al.*, la incidencia de ETV a los 90 días de la cirugía por diferentes tipos de cáncer fue de 1,7%, ascendiendo a 2,3% a los 180 días¹².

Factores de riesgo de ETV en el paciente oncológico

Desde el punto de vista clínico, se han identificado diversos factores de riesgo de ETV en el paciente oncológico, que tienen que ver con sus características y comorbilidades, el tipo de cáncer, el tratamiento recibido y la presencia de ciertos biomarcadores²³ (Tabla 1). Respecto a la ETV tras

Tabla 1. Factores de riesgo en los pacientes oncológicos.

Relacionados con el paciente	Relacionados con el tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Raza afroamericana • Comorbilidades (infección, enfermedad renal o pulmonar, tromboembolismo arterial, historia de ETV, mutaciones protrombóticas hereditarias) • Obesidad • Estado funcional 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia, hormonoterapia, inhibidores de angiogénesis • Radioterapia • Cirugía (>60 minutos) • Factores estimulantes de la eritropoyesis • Transfusiones • Catéteres venosos centrales y reservorios • Inmovilización durante el ingreso hospitalario
Relacionados con el cáncer	Biomarcadores y factores moleculares
<ul style="list-style-type: none"> • Localización del cáncer primario • Estadio tumoral avanzado • Histología • Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (mayor riesgo en los primeros 3-6 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento plaquetario $\geq 350 \times 10^9/L$ • Recuento leucocitario $> 11 \times 10^9/L$ • Haemoglobina $< 100 \text{ g/L}$ • Elevación de dímero D y factor tisular • Selectina P • Oncogenes

Adaptada de Nicholson *et al.* y Lyman *et al.*

una cirugía oncológica, se han identificado también factores que, de forma independiente, elevan significativamente el riesgo de ETV postoperatoria. Así, en el estudio de Agnelli antes comentado, se identificaron las siguientes variables independientes asociadas a esta complicación: edad superior a 60 años, historia de trombosis venosa previa, duración de la cirugía bajo anestesia general superior a 2 horas, estadio avanzado del cáncer (III y IV) y la inmovilización perioperatoria del paciente de más de cuatro días de duración⁹.

A la hora de estimar el riesgo de ETV de un paciente para decidir si procede llevar a cabo profilaxis antitrombótica, y asumiendo que la cirugía del cáncer representa una situación de elevado riesgo trombotico, se puede recurrir a un sistema o modelo de evaluación individualizada, que contemple la presencia de la mayoría de los factores de riesgo

predisponentes y desencadenantes de ETV, obteniendo una puntuación o *score* que permita asignar al paciente a la categoría de riesgo correspondiente. En este sentido, la 9ª edición de las guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) adaptó el modelo propuesto por Joseph Caprini *et al.* en 1991 y ha experimentado varias modificaciones desde entonces^{24,25}.

La versión incorporada y adaptada por el ACCP establece cuatro categorías de riesgo (Tabla 2) y fue validada en una serie de más de 8.000 pacientes quirúrgicos, con una buena correlación entre la puntuación y la incidencia de ETV²⁶. Es de destacar que, entre los 79 pacientes considerados de bajo riesgo en este estudio, no hubo ninguna ETV postoperatoria, mientras que en aquellos con más de nueve puntos, la incidencia ascendió al 6,5%. Posteriormente se han publicado varios estudios mostrando una buena sensi-

Tabla 2. Modelo de estratificación de Caprini basado en la presencia y ponderación de factores de riesgo y asignación de riesgo según adaptación de la 9ª Guía del ACCP³⁶.

1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS	5 PUNTOS
Edad 41-60 años	61-74 años	≥75 años	Ictus (<1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Historia de ETV	Artroplastia programada de cadera o rodilla
IMC >25 kg/m ²	Cirugía abierta mayor (>45 minutos)	Historia familiar de ETV	Fractura de pierna, cadera o pelvis
Tumefacción de MMII	Cirugía laparoscópica (>45 minutos)	Factor V de Leiden	Daño espinal agudo (<1 mes)
Varices	Cáncer	Gen de la protrombina 20210A	
Embarazo o puerperio	Encamamiento (>72 horas)	Anticoagulante lúpico	
Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes	Férula de escayola	Anticuerpos anticardiolipina	
Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva	Acceso venoso central	Aumento de niveles de homocisteína	
Sepsis (<1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar grave, incluida neumonía (<1 mes)		Otras trombofilias hereditarias o adquiridas	
Función pulmonar disminuida			
Infarto agudo de miocardio			
Insuficiencia cardiaca congestiva (<1 mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Paciente inmovilizado por enfermedad médica			

ACCP: *American College of Chest Physicians*; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores.

Estratificación de riesgo según la puntuación total

Riesgo muy bajo:	0 puntos.
Riesgo bajo:	1-2 puntos.
Riesgo intermedio:	3-4 puntos.
Riesgo alto:	≥5 puntos.

bilidad de este modelo en cirugía ginecológica oncológica²⁷ y cistectomía por cáncer de vejiga²⁸. Recientes revisiones consideran útil el modelo de Caprini y su aplicación en pacientes quirúrgicos^{29,30}.

Otros factores de riesgo no contemplados en el modelo de Caprini y que se han correlacionado con un mayor riesgo trombotico incluyen la linfadenectomía en cáncer de endometrio³¹, la quimiorradioterapia neoadyuvante en cáncer de esófago^{11,32} y la presencia de complicaciones postoperatorias¹⁹. Aunque el modelo de Caprini asigna el mismo riesgo potencial a la cirugía abierta y a la laparoscópica, como hacen la mayoría de las guías de práctica clínica, algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de ETV tras una hepatectomía, con independencia de su extensión, por cáncer primario o metastásico en el abordaje abierto (2,8%) respecto al laparoscópico (1,1%), siendo estas diferencias significativas ($p < 0,002$)³³. Otro factor relevante es la duración de la intervención, que es proporcional al riesgo de trombosis postoperatoria³⁴.

Sería muy necesaria una recalibración del modelo de Caprini que incluyese estos y otros factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentación de la ETV tras el alta. De esta forma, se podría estimar el riesgo de ETV inicial y tardía. En este sentido, el estudio de Schlick *et al.*¹⁹ utiliza los factores de riesgo intraoperatorios y postoperatorios antes enumerados en un modelo de estratificación de riesgo de ETV tras el alta hospitalaria en hepatectomía por cáncer. En pacientes operados por cáncer colorrectal, se ha correlacionado la obesidad, la hiperlipidemia y la historia de EP con la aparición de ETV después de 30 días de la cirugía²².

Estimación del riesgo hemorrágico

A diferencia del riesgo trombotico, el riesgo hemorrágico ha sido menos estudiado en los pacientes quirúrgicos. Sin embargo, la mayoría de las guías de práctica clínica sobre profilaxis de la ETV postoperatoria advierten que hay que descartar la presencia de contraindicaciones para el uso de fármacos anticoagulantes antes de prescribirlos para prevenir esta complicación.

En este sentido, los datos del estudio prospectivo observacional ENDORSE pusieron de manifiesto que en torno al 9% de los pacientes quirúrgicos considerados de alto riesgo trombotico presentan alguna contraindicación para el uso de profilaxis antitrombótica farmacológica³⁵. Es en estos casos, los métodos mecánicos representarían una opción de recurso a los anticoagulantes, como luego se revisará.

Aunque no hay modelos validados de estimación del riesgo hemorrágico, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes médicos, algunos estudios han identificado factores de riesgo que incrementan el riesgo hemorrágico, relacionados con las características y enfermedades concomitantes de los pacientes y con ciertas intervenciones quirúrgicas, que se detallan en la Tabla 3 recogida en las guías de la 9ª edición del ACCP³⁶. Hay que hacer una interpretación adecuada, ya que las intervenciones que aparecen en la misma no constituyen una contraindicación absoluta para la utilización de fármacos anticoagulantes a dosis profilácticas, pero sí que implican la necesidad de una técnica

Tabla 3. Factores de riesgo hemorrágico en función de las características del paciente y de la intervención, de acuerdo con la 9ª edición de las guías del ACCP³⁶.

Factores de riesgo general que contraindican la utilización de anticoagulantes	
<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado activo • Antecedentes de sangrado grave • Trastornos de la coagulación conocidos, no tratados • Insuficiencia hepática o renal graves • Trombocitopenia • Ictus agudo • Hipertensión arterial no controlada • Punción lumbar, anestesia espinal o epidural en las primeras 12 h tras la administración de HBPM, o si se administra la HBPM en las primeras 6 horas tras la técnica neuroaxial • Uso concomitante de anticoagulantes, antiplaquetarios o trombolíticos 	
Factores dependientes del procedimiento/intervención que aumentan el riesgo hemorrágico	
<i>Cirugía abdominal</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Varón, hemoglobina <13 g/dL, cáncer y cirugía complicada, definida por dos o más procedimientos, disección difícil o más de una anastomosis
<i>Pancreatoduodenectomía</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis, fuga pancreática o sangrado centinela
<i>Resección hepática</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de segmentos, resección extrahepática concomitante, hepatocarcinoma, anemia y trombocitopenia
<i>Cirugía cardíaca</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de aspirina • Uso de clopidogrel en los 3 días previos a la cirugía • IMC >25 kg/m², cirugía urgente, colocación de 5 o más <i>bypass</i> • Edad avanzada, insuficiencia renal, cirugía distinta a la revascularización, mayor duración de circulación extracorpórea
<i>Cirugía torácica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonectomía o resección extendida
<i>Procedimientos en los que las complicaciones hemorrágicas pueden tener consecuencias graves</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía ocular • Craneotomía • Cirugía espinal • Trauma espinal • Procedimientos reconstructivos con colgajo libre 	

ACCP: American College of Chest Physicians; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IMC: índice de masa corporal.

quirúrgica cuidadosa y una hemostasia rigurosa, así como un manejo de la profilaxis adecuado en cuanto a las dosis empleadas y el momento de inicio.

La cirugía hepática se considera tradicionalmente como de alto riesgo hemorrágico, por lo que muchos cirujanos hepáticos tienen lógicas reservas para utilizar fármacos anticoagulantes tras hepatectomías. Sin embargo, una revisión de 5.651 pacientes sometidos a diferentes tipos de hepatectomía incluidos en el programa NSQIP, pone de manifiesto que, con independencia de la magnitud de la resección realizada, la incidencia de ETV sintomática en el primer mes postoperatorio es mayor que la incidencia de las hemorragias que requieren transfusión o reintervención³⁷.

A diferencia de la cirugía abdominal, en cuyos ensayos prospectivos no se han encontrado mayores porcentajes de complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben profilaxis con HBPM extendida un mes respecto a 7-10 días, un análisis retrospectivo de 247 pacientes sometidos a cirugía oncológica de cabeza y cuello pone de manifiesto que la profilaxis de al menos siete días de duración se asocia a un mayor riesgo hemorrágico³⁸.

Estudios de tromboprofilaxis en el paciente quirúrgico oncológico

En los últimos 35 años, un número considerable de estudios prospectivos han puesto de manifiesto que la profilaxis, fundamentalmente farmacológica, es eficaz y segura en cirugía oncológica cuando se lleva a cabo de forma adecuada en lo que se refiere a la dosis de los fármacos, su momento de inicio y duración.

Los métodos profilácticos se dividen en dos grandes categorías, en función de su mecanismo de actuación: métodos farmacológicos, que contrarrestan la hipercoagulabilidad habitual en este tipo de pacientes, y mecánicos, que tratan de reducir la estasis venosa e incluso acelerar el flujo en las venas profundas de los miembros inferiores.

Métodos farmacológicos

La profilaxis antitrombótica con anticoagulantes a bajas dosis se inició en 1975, cuando un ensayo clínico demostró que la utilización de heparina no fraccionada (HNF) era capaz de salvar vidas, al reducir la incidencia de EP confirmada mediante autopsia. Sin embargo, la heparina sódica o cálcica de peso estándar era molesta para los

pacientes, al requerir tres inyecciones de 5.000 U subcutáneas diarias en casos de alto riesgo, como los pacientes oncológicos. Por otra parte, la HNF adolecía de una limitada biodisponibilidad, variabilidad en su efecto anticoagulante y un riesgo no desdeñable de provocar trombocitopenia. Afortunadamente, a finales de los años 80 del siglo pasado, se presentan las HBPM, que permiten en la mayoría de los casos una inyección diaria, con una mejor biodisponibilidad y respuesta más predecible, y con un menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

A finales de los 90, se publican los resultados del ensayo ENOXACAN, que compara una HBPM (enoxaparina) con HNF en pacientes operados de cáncer abdominal y pélvico³⁹. Tras recibir una profilaxis con una duración media de aproximadamente siete días, se lleva a cabo una flebografía sistemática con contraste, encontrando una reducción considerable, aunque no estadísticamente significativa, de la incidencia de TVP, de 18,2% con HNF inyectada tres veces al día, a 14,7% con enoxaparina inyectada solo una vez.

En 2002, se publica una revisión sistemática de la literatura sobre la profilaxis con HBPM o HNF en operados por cáncer que analiza más de 7.600 pacientes incluidos en 26 ensayos clínicos⁴⁰. Los resultados de este importante estudio demuestran que la incidencia de TVP detectada mediante métodos diagnósticos de cribado se redujo de 35,2% en los pacientes sin profilaxis farmacológica a 12,7% en los que recibieron algún anticoagulante, y a 5% cuando se combinaron ambos métodos. Otro hallazgo importante se refiere a las dosis de HBPM utilizadas, ya que la incidencia de TVP fue de 14,5% en los pacientes que recibieron dosis de riesgo moderado (≤ 3.400 U diarias), reduciéndose a 7,9% en los que recibieron dosis de alto riesgo (> 3.400 U) ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas entre la HBPM y la HNF y se presentaron complicaciones hemorrágicas importantes en el 3% de los casos. Conviene destacar que, en la mayoría de los estudios analizados, la profilaxis farmacológica se inició preoperatoriamente.

Otro fármaco que ha sido evaluado en pacientes quirúrgicos, incluyendo casos oncológicos, es el fondaparinux, un inhibidor parenteral indirecto selectivo del factor X. Así, en el estudio PEGASUS, se comparó una HBPM (dalteparina) con el fondaparinux en cirugía abdominal, ambos iniciados postoperatoriamente, encontrando diferencias a favor del fondaparinux en los casos oncológicos⁴¹. A pesar de estos resultados, lo cierto es que el elevado precio de este producto sintético, su dependencia de la eliminación renal y un mayor riesgo potencial de asociarse a complicaciones

hemorrágicas, han podido influir en que sea poco utilizado actualmente en nuestro medio.

A finales del siglo XX, se introducen los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que inhiben de forma selectiva el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán) o la trombina (dabigatrán). En un principio, se aprueban para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica mayor, mostrando un buen perfil de seguridad y eficacia.

Por lo que se refiere a cirugía ginecológica, un reciente ensayo clínico llevado a cabo en Estados Unidos ha comparado apixabán (2,5 mg cada 12 horas) con enoxaparina (40 mg cada 24 horas)⁴². La profilaxis se extendió durante cuatro semanas en ambos grupos y se llevó a cabo un seguimiento a los 14, 28 y 90 días tras la intervención. Es llamativo de este estudio que las pacientes recibieron 5.000 U de HNF 30 minutos antes de la incisión y cada 8 horas hasta la aleatorización a los mencionados grupos. Además, todas recibieron profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente (CNI) en el quirófano y durante la hospitalización. Tras aleatorizar 400 mujeres, la incidencia de ETV fue de 1% en el grupo de apixabán y 1,5% en el grupo de enoxaparina, sin que estas diferencias fueran significativas, como tampoco lo fueron en cuanto a las complicaciones hemorrágicas mayores, que se presentaron en el 0,5% de ambos grupos.

Es de destacar que, aunque el título de este estudio hace referencia a la eficacia y seguridad de la profilaxis en mujeres intervenidas por una neoplasia ginecológica maligna, lo cierto es que el 19,3% presentaban patología benigna, y el resto, patología "maligna o *borderline*", con un 41,3% en estadio I-II y 39,5% en estadio III-IV, por lo que las pacientes incluidas en este estudio no representaban una población oncológica en sentido estricto, como la analizada en otros estudios de este tipo. En general, las pacientes que recibieron apixabán mostraron una mayor satisfacción, sobre todo por la ausencia de inyecciones en el grupo de apixabán. Sin embargo, es llamativo que el grado de cumplimiento del protocolo por las pacientes fueran similar en ambos grupos, en torno al 84%.

Hay otros ensayos clínicos en marcha con otros ACOD en cirugía oncológica, cuyos resultados están pendientes de publicación. Ante la limitada experiencia, como luego se comentará con más detalle, la mayoría de las guías de práctica clínica recientes no recomiendan la utilización de ACOD para la profilaxis primaria de la ETV en cirugía oncológica.

Métodos mecánicos

La prevención de la ETV puede llevarse a cabo utilizando medias elásticas de compresión graduada, hasta la rodilla o hasta la raíz del muslo, y cuyo perfil de presión habitual se sitúa entre 18 y 23 mmHg en el tobillo y 8-10 mmHg a nivel de la rodilla o raíz del muslo. Más eficaces que las medias elásticas son los sistemas de CNI basados en la insuflación de aire en unos manguitos neumáticos que cubren la pantorrilla y el muslo, de forma secuencial, empezando por los distales, para acelerar el flujo venoso en sentido ascendente.

Estos métodos han demostrado cierta eficacia en la prevención de la TVP en pacientes quirúrgicos de riesgo moderado, pero esta es menor que la de los métodos farmacológicos, cuando se utilizan de forma aislada, sobre todo en pacientes de alto riesgo trombótico.

En cirugía oncológica, un estudio llevado a cabo en Japón comparó la enoxaparina con la CNI en mujeres intervenidas por cáncer ginecológico. Mediante tomografía computarizada de miembros inferiores y tórax, se detectaron seis casos de ETV (dos de TVP y tres de EP) en el grupo que recibió CNI y una TVP en el grupo de enoxaparina. Ante las diferencias observadas, el estudio fue interrumpido prematuramente por el comité de seguimiento, al detectar unas diferencias muy notables a favor de la enoxaparina⁴³.

Las indicaciones clásicas de los métodos mecánicos son, en primer lugar, los casos de alto riesgo trombótico con contraindicaciones para la utilización de anticoagulantes, detalladas en la Tabla 3. Además, se recomienda la combinación de métodos mecánicos y farmacológicos en casos de muy alto riesgo trombótico para obtener una mayor eficacia antitrombótica al neutralizar a la vez la hipercoagulabilidad y la estasis venosa²⁹.

Aunque algunos estudios y metaanálisis mostraron las ventajas de la combinación de ambas modalidades, sobre todo en cirugía general de riesgo moderado⁴⁴, estudios más recientes ponen en cuestión dichas ventajas.

Así, un ensayo clínico británico ha comparado la HBPM aislada y su combinación con medias elásticas de compresión graduada en 2.000 pacientes quirúrgicos (el 22% con cáncer), encontrando una incidencia de ETV sintomática a los 90 días de la intervención de 1,7 y 1,4%, respectivamente, por lo que no recomiendan esta combinación⁴⁵. En otro ensayo clínico realizado en 400 pacientes intervenidos mediante abordaje laparoscópico por cáncer colorrectal y gástrico, llevado a cabo en Japón, Kamachi *et al.* comparan

la CNI aislada o en combinación con enoxaparina (20 mg cada 12 horas)⁴⁶. A los siete días, se realizó una tomografía con sistema multidetector, sin que los radiólogos conocieran la profilaxis recibida por los pacientes. La incidencia de ETV fue de 4,8% con la CNI y 3,3% con la combinación de CNI y enoxaparina (p = 0,45). Presentaron hemorragia postoperatoria el 5% del grupo combinado y ninguno en el grupo que recibieron solo profilaxis con CNI.

Aspectos prácticos para optimizar la profilaxis antitrombótica

La dosis de las HBPM es importante, especialmente en cirugía oncológica, ya que la mayoría de los pacientes presentan un elevado riesgo trombotico. Así, se recomiendan dosis de alto riesgo (>3.400 U diarias) para las HBPM y 5.000 U/8 horas de HNF en cirugía oncológica, que demostraron ser eficaces y seguras en el comentado metaanálisis de Leonardi⁴⁰. La Tabla 4 recoge las dosis recomendadas en España por las guías de la Asociación Española de Cirujanos⁴⁷.

Respecto al inicio de la profilaxis farmacológica en cirugía oncológica, en la mayoría de los ensayos clínicos, la primera dosis de HNF y HBPM se administró preoperatoriamente, con objeto de reducir el riesgo potencial de formación de trombos en los senos de las válvulas venosas de las venas de la pantorrilla. La Tabla 4 contempla las pautas aprobadas en España respecto al inicio. En general, si se comienza la profilaxis preoperatoriamente con dosis de alto riesgo de HBPM, hay que esperar 10-12 horas hasta el momento de la intervención para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Si se opta por el inicio postoperatorio, habría que esperar al menos 6-8 horas

desde que se termina la intervención hasta la inyección del anticoagulante.

Conviene recordar que una HBPM (bemiparina) y el fondaparinux están aprobados para su inicio postoperatorio, al igual que los ACOD. En un análisis retrospectivo de un registro con 4.900 pacientes oncológicos intervenidos en el hospital Memorial Sloan Kettering de Nueva York, Selby *et al.* compararon una cohorte de pacientes que recibió enoxaparina o HNF antes de la cirugía con otra que lo hizo después⁴⁸. Los resultados revelan que el inicio preoperatorio se asoció a una menor incidencia de TVP postoperatoria sintomática (0,2%) que el postoperatorio (1,3%), sin un aumento de riesgo hemorrágico en el primer grupo. De forma similar, un estudio observacional de una cohorte de 512 pacientes sometidos a cirugía hepática, por cáncer en más del 80% de los casos, encontró una incidencia de ETV postoperatoria significativamente menor en los que la profilaxis con enoxaparina se inició 10-12 horas antes de la intervención (1,2%), en comparación con aquellos en los que se comenzó 4-6 horas después (9,7%) (p <0,0001), siendo las diferencias más acusadas en cuanto a la reducción en la incidencia de EP, de 24 a 3 casos⁴⁹. En cambio, no hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones hemorrágicas, que se presentaron en el 15 y 13,9% de los casos, respectivamente.

En pacientes a los que se administra anestesia subaracnoidea o epidural, se recomienda dejar transcurrir 10-12 horas entre la última dosis de HBPM a dosis profilácticas y la punción, y 4-6 horas entre esta y la próxima dosis de HBPM. En caso de catéter epidural, hay que esperar 10-12 horas entre la inyección de la HBPM y la retirada de este⁵⁰.

Un aspecto muy importante en cuanto a la eficacia de la profilaxis antitrombótica es su duración. Ya se ha comentado que el riesgo de presentación de ETV tras una cirugía oncológica se prolonga varias semanas tras la intervención quirúrgica y que más de un tercio de los casos que sufren esta complicación lo hacen tras el alta hospitalaria. Hasta hace 20-25 años, el estándar de duración de la profilaxis se situaba en aproximadamente 7-10 días o hasta el alta hospitalaria. Apenas hay evidencia acerca de protocolos de menor duración, aunque hay un estudio llevado a cabo en Japón en tan solo 68 pacientes operados de estómago, que recibieron CNI y enoxaparina (20 mg cada 12 horas), iniciada a las 36 horas de la intervención y prolongada tres días. Entre el día 8 y 14 del postoperatorio se llevó a cabo un estudio mediante ecografía, encontrando una incidencia de TVP del 4,4%⁵¹. En nuestra opinión, esta evidencia tan limitada

Tabla 4. Dosis y momento de inicio para la profilaxis farmacológica a dosis de alto riesgo en pacientes quirúrgicos oncológicos (modificado de las guías de la AEC)⁴⁷.

Fármaco	Dosis	Inicio
HNF	5.000 UI/8 h	2 horas antes
Enoxaparina	40 mg (4.000 UI)/ 24 h	12 horas antes
Dalteparina	5.000 UI/24 h	2-4 horas antes (2.500 UI)
Nadroparina	≥3.800 UI/24 h	12 horas antes
Tinzaparina	4.500 UI/24 h	12 horas antes
Bemiparina	3.500 UI/24 h	2 horas antes o 6 horas después
Fondaparinux	2,5 mg/24 h	6 horas después

AEC: Asociación Española de Cirujanos; HNF: heparina no fraccionada.

y con tan corto seguimiento no debe ser considerada una prueba suficiente para acortar la duración de la profilaxis en cirugía oncológica, máxime cuando la evidencia disponible, al menos en occidente, apunta en sentido contrario. La Tabla 5 resume las principales recomendaciones de las guías internacionales más importantes y recientes en lo que se refiere a la profilaxis inicial tras cirugía oncológica, fundamentalmente abdominal y pélvica⁵²⁻⁵⁵.

Tabla 5. Recomendaciones de las guías de práctica clínica más recientes para la profilaxis inicial en los pacientes operados por cáncer.

Guía	Recomendaciones
ITAC 2019 ⁵²	<ul style="list-style-type: none"> Utilización de HBPM una vez al día a dosis de alto riesgo o HNF tres veces al día Comienzo de la profilaxis farmacológica 2-12 h antes de la cirugía No se recomienda la profilaxis mecánica como medida aislada, salvo contraindicación para el uso de los anticoagulantes Duración mínima de la profilaxis: 7-10 días No se recomiendan los filtros de cava de forma rutinaria
ASCO 2020 ⁵³	<ul style="list-style-type: none"> A todos los pacientes sometidos a cirugía mayor por cáncer, se les debe ofrecer profilaxis anticoagulante, salvo que haya alguna contraindicación La profilaxis farmacológica debería comenzar preoperatoriamente La duración mínima de la profilaxis farmacológica es de 7-10 días No se recomiendan los métodos mecánicos de forma aislada La combinación de métodos farmacológicos y mecánicos puede ser más eficaz en pacientes de muy alto riesgo trombótico
NCCN 2020 ⁵⁵	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda la profilaxis con HBPM, HNF o fondaparinux, de forma aislada o en combinación con métodos mecánicos Se debe considerar el inicio preoperatorio de la profilaxis farmacológica En pacientes con contraindicaciones para la profilaxis con anticoagulantes, se recomiendan los métodos mecánicos
ASH 2021 ⁵⁴	<ul style="list-style-type: none"> Se sugiere profilaxis farmacológica de forma preferente a la profilaxis mecánica en pacientes oncológicos quirúrgicos En pacientes quirúrgicos oncológicos con alto riesgo hemorrágico, se sugiere utilizar métodos mecánicos de forma preferente a los farmacológicos En pacientes con alto riesgo trombótico y sin alto riesgo hemorrágico, se sugiere la combinación de métodos farmacológicos y mecánicos Se sugiere utilizar HBPM o fondaparinux de forma preferente a la HNF No se lleva a cabo ninguna recomendación sobre el uso de los antagonistas de la vitamina K o los ACOD ante la falta de estudios en cirugía oncológica Se sugiere el inicio postoperatorio de forma preferente al preoperatorio

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ASCO: *American Society of Clinical Oncologists*; ASH: *American Society of Hematology*; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ITAC: *International Initiative on Cancer and Thrombosis*; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

Desde el año 2002, varios ensayos clínicos y metaanálisis ponen de manifiesto que la administración de HBPM durante cuatro semanas es superior a una semana en cuanto a la reducción de ETV, incluso sintomática en algunos estudios, tras una cirugía oncológica abdominal y pélvica, sin que aumentaran significativamente las complicaciones hemorrágicas⁵⁶⁻⁶². Aunque los primeros estudios se llevaron a cabo en pacientes con laparotomía, otros más recientes han demostrado que esta prolongación de la profilaxis con HBPM es también eficaz en cirugía laparoscópica por cáncer colorrectal⁶³. Incluso en una cirugía tradicionalmente considerada de elevado riesgo potencial hemorrágico, Kim *et al.* han publicado una serie de 124 pacientes sometidos a hepatectomía por cáncer que recibieron enoxaparina⁶⁴. La duración se adaptó al tipo de cirugía: 14 días en caso de hepatectomía menor o abordaje laparoscópico y 28 días tras hepatectomía mayor o historia de ETV previa. No se presentó ninguna ETV sintomática ni en tomografía torácica y abdominopélvica realizada a los tres meses, y la incidencia de complicaciones hemorrágicas menores se redujo a 1,6%. Por el contrario, la evidencia disponible en cirugía por cáncer de pulmón es escasa, con 103 pacientes aleatorizados a recibir HBPM hasta el alta o durante 30 días, sin que se encontraran diferencias significativas en la incidencia de ETV detectada por ultrasonidos y tomografía, que se situó en torno al 7%⁶⁵.

La Tabla 6 recoge las recomendaciones sobre la duración extendida en cirugía oncológica contempladas en las guías de práctica clínica internacionales más importantes⁵²⁻²². En España, las guías de la AEC⁴⁷ y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)⁶⁶ recomiendan valorar la prolongación de la profilaxis con HBPM en pacientes de alto riesgo. Aunque tienen bastantes similitudes, no hay unanimidad entre todas las guías; por ejemplo, en lo que se refiere a la duración de la profilaxis en pacientes quirúrgicos oncológicos, y hay aspectos relevantes que no se cubren⁵⁵. Por tanto, sería muy deseable llevar a cabo estudios para identificar a los pacientes que se beneficiarían de una profilaxis más extendida. En este sentido, nuestro grupo ha analizado los datos del registro RIETE referidos a pacientes con ETV tras cirugía oncológica abdominal y pélvica y ha encontrado que, en la cirugía por cáncer colorrectal y esofagogástrica, la ETV se presenta más tarde que en los operados por cáncer hepatobiliopancreático²⁰. Otros factores que se asociaron a una ETV tras el alta hospitalaria fueron la radioterapia y los niveles elevados de hemoglobina.

Tabla 6. Recomendaciones de las guías de práctica clínica para la profilaxis extendida en los pacientes operados por cáncer.

Guía	Recomendaciones
ITAC 2019 ⁵²	<ul style="list-style-type: none"> • La profilaxis prolongada durante 4 semanas con HBPM está indicada en pacientes abordados mediante laparotomía o laparoscopia considerados de alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico
ASCO 2020 ⁵³	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la profilaxis prolongada hasta 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica por abordaje abierto o laparoscópico y que tengan alto riesgo trombótico: inmovilización, obesidad, historia de ETV o factores de riesgo adicionales • En casos de riesgo estándar, la decisión sobre la duración de la profilaxis se individualizará en cada caso
NCCN 2020 ⁵⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la profilaxis tras el alta hasta 4 semanas en pacientes de alto riesgo operados por cáncer abdominal y pélvico
ASH 2021 ⁵⁴	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor abdominal y pélvica, se sugiere continuar la tromboprofilaxis farmacológica tras el alta hospitalaria de forma preferente a suspenderla en el momento del alta

ASCO: American Society of Clinical Oncologists; ASH: American Society of Hematology; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ITAC: International Initiative on Cancer and Thrombosis; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Puntos clave

- La ETV representa una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes quirúrgicos oncológicos, cuyo riesgo se prolonga varias semanas tras una cirugía oncológica.
- Existen modelos de estratificación de riesgo de ETV postoperatoria, en general, y en los pacientes oncológicos. Es importante también valorar las características y comorbilidades de los pacientes y el tipo de cirugía que aumentan el riesgo hemorrágico.
- Existen métodos de prevención farmacológicos y mecánicos para la tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos oncológicos. Entre los primeros, destacan las HBPM y, entre los segundos, la compresión neumática intermitente, que conviene utilizar en combinación con los anticoagulantes en pacientes de alto riesgo trombótico.
- Para optimizar la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis con las HBPM, hay que administrar las dosis adecuadas al nivel de riesgo trombótico. Además, es muy importante, para evitar complicaciones hemorrágicas, administrar la heparina 10-12 horas antes de la intervención, y dejar pasar al menos 6-8 horas hasta la siguiente dosis.
- La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan una duración mínima de 7-10 días en cirugía oncológica, si bien habría que extender su utilización durante 28-30 días tras cirugía por cáncer de localización abdominal o pélvica, aunque no hay unanimidad en cuanto a su utilización generalizada o de forma más selectiva a aquellos pacientes con un riesgo trombótico especialmente elevado.

Bibliografía

1. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2463-5.
2. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thrombosis and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-38.
3. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica.* 1999;84(5):437-45.
4. Shah S, Karathanasi A, Revythis A, Ioannidou E, Boussios S. Cancer-associated thrombosis: a new light on an old story. *Diseases.* 2021;9(2):34.
5. Mego M, De Giorgi U, Broglio K, Dawwod S, Valero V, Andreopoulou E, et al. Circulating tumour cells are associated with increased risk of venous thromboembolism in metastatic breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1813-6.
6. Rink M, Riethdorf S, Yu H, Kölker M, Vetterlein MW, Dahlem R, et al. The impact of circulating tumor cells on venous thromboembolism and cardiovascular events in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *J Clin Med.* 2020;9(11):3478.
7. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712-23.
8. Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, Bailey KR, Heit JA. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study. *Thromb Res.* 2015;135(3):472-8.
9. Agnelli B, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical-based outcome study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @ristos project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89-95.
10. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, Sun M, Sukumar S, Gervais MK, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg.* 2014;149(1):43-9.
11. Mulder FI, Hovenkamp A, Van Laarhoven HWM, Büller HR, Kamphuisen PW, Hulshof MCCM, et al. Thromboembolic and bleeding complications in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2020;107(10):1324-33.
12. Jarvis CA, Bonney PA, Ding L, Tang AM, Giannotta L, Kim AW, et al. Readmission with venous thromboembolism after surgical treatment by primary cancer site. *Surg Oncol.* 2020;35:268-75.
13. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women. *BMJ.* 2009;339:b4583.
14. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;99(3):546-51.
15. Alsubaie H, Leggett CY, Lambert P, Park J, Hochman D, Wirtzfeld D, et al. Diagnosis of VTE post discharge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Can J Surg.* 2015;58(5):305-11.
16. VanDluc AA, Cowan NG, Chen Y, Anderson RE, Conlin MJ, La Rochelle JC, et al. Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing radical cystectomy for malignancy: a case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol.* 2014;191(4):943-7.
17. Peedicayil A, Weaver A, Li X, Carey E, Cliby W, Mariani A. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):64-9.
18. Tzeng CWD, Curley SA, Vauthey JN, Aloia TA. Distinct predictors of pre-versus post-discharge venous thromboembolism after hepatectomy: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB.* 2013;15(10):773-80.
19. Schlick CJR, Ellis RJ, Merkow RP, Yang AD, Bentrem DJ. Development and validation of a risk calculator for post-discharge venous thromboembolism following hepatectomy for malignancy. *HPB.* 2021;23(5):723-32.
20. Bustos AB, Arcelus JI, Turiño JD, Valero B, Villalobos A, Aibar MA, et al. Forma de presentación, historia natural y evolución de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria en pacientes operados por cáncer abdominal y pélvico. Análisis del registro RIETE. *Cir Esp.* 2017;95(6):328-34.
21. Christensen TD, Vad H, Pedersen S, Hvas A-M, Wotton R, Naidu B, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):394-400.
22. Yamashita S, Nishi M, Ikemoto T, Yoshikawa J, Higashijima J, Tokunaga T, et al. Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients after colorectal cancer surgery. *Surg Today.* 2021;51(6):1022-7.
23. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-204.
24. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17 Suppl 3:304-12.
25. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010;199 (Supl 1):S3-10.
26. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg.* 2010;251(2):344-50.
27. Stroud W, Whitworth JM, Miklic M, Schneider KE, Finan MA, Scalici J, et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):160-3.
28. Kukreja JEB, Levey HR, Scosyrev E, Kiernan M, Berrondo C, McNamee C, et al. Effectiveness and safety of extended-duration prophylaxis in major urologic oncology surgery. *Urol Oncol.* 2015;33(9):387.e7-16.

29. Bartlett MA, Mauck K, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(12):2775-98.
30. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med.* 2020;9(8):2467.
31. Latif N, Oh J, Brensinger C, Morgan M, Lin LL, Cory L, et al. Lymphadenectomy is associated with an increased risk of postoperative venous thromboembolism in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;161(1):130-4.
32. Theochari NA, Thochari CA, Kokkinidis DG, Kechagias A, Lyros O, Giannopoulos S, et al. Venous thromboembolism after esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature to evaluate incidence, risk factors, and prophylaxis. *Surg Today.* 13 Mar 2021. [Online antes de impresión].
33. Hue JJ, Katayama E, Markt SC, Rothermel LD, Hardacre JM, Ammori JB, et al. Association between operative approach and venous thromboembolism rate following hepatectomy: a propensity-matched analysis. *J Gastrointest Surg.* 24 Nov 2020.
34. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveira G, et al. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg.* 2015;150(2):110-7.
35. Kakkar AK, Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE Survey): findings in surgical patients. *Ann Surg.* 2010;251(2):330-8.
36. Gould MK, García D, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical Patients. *Chest.* 2012;141(2 Supl):e227s-77s.
37. Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Abdalla EK, et al. Risk of venous thromboembolism outweighs post-hepatectomy bleeding complications: analysis of 5651 National Surgical Quality Improvement Program patients. *HPB.* 2012;14(8):506-13.
38. Tipirneni KE, Bauter L, Arnold MA, Audlin JA, Ryan J, Marzouk M. Association of prolonged-duration chemoprophylaxis with venous thromboembolism in high-risk patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2021;147(4):320-8.
39. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg.* 1997;84(8):1099-103.
40. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):929-36.
41. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AT, Gent M, PEGASUS Investigators. A randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of fondaparinux with dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2015;92(19):1212-20.
42. Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, Tayebnejad A, Breed CA, Babayan LM, et al. Safety and efficacy of apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm. A randomized controlled trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e207410.
43. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(9):1440-8.
44. Zareba P, Wu C, Agzarian J, Rodríguez D, Kearon C. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg.* 2014;101(9):1053-62.
45. Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, Baker C, Bradbury A, Dhillon K, et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmacothromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomized controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1309.
46. Kamachi H, Homma S, Kawamura H, Yoshida T, Ohno Y, Ichikawa N, et al. Intermittent pneumatic compression versus additional prophylaxis with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after laparoscopic surgery for gastric and colorectal malignancies: multicentre randomized control trial. *BJS Open.* 2020;4(5):804-10.
47. Espín E, Alós R. Prevención de la ETV en pacientes quirúrgicos oncológicos. En: Arcelus JJ, Ramos JL, coords. *Prevención de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Recomendaciones del Grupo de Trombosis de la AEC.* Barcelona: Esmon Publicidad; 2013.
48. Selby LV, Sovel M, Sjoberg DD, McSweeney M, Douglas D, Jones DR, et al. Preoperative chemoprophylaxis is safe in major oncology operations and effective at preventing venous thromboembolism. *J Am Coll Surg.* 2016;222(2):129-37.
49. Ainoa E, Uutela A, Nordin A, Mäkisalo H, Sallinen V. Pre- vs. postoperative initiation of thromboprophylaxis in liver surgery. *HPB.* 2021;23(7):1016-24.
50. Llau JV, Sapena ML, López C, Ferrandis R. Anestesia y enfermedad tromboembólica. *Med Clin.* 2008;131 Supl 2:42-7.
51. Kuroda S, Kikuchi S, Kakiuchi Y, Watanabe M, Kuwada K, Tsumura T, et al. Efficacy and safety of short-term (3 days) enoxaparin in preventing venous thromboembolism after gastric cancer surgery: a single-center, prospective cohort study. *Int J Surg.* 2021;89:105946.
52. Farge D, Frere C, Connors J, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566-81.
53. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlhe K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520.
54. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LS, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-74.

55. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on guidelines for the management of cancer-associated thrombosis. *Oncologist*. 2021;26(1):e24-40.
56. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, *et al*. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with Enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
57. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004318.
58. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Pérez PD, Bullorsky JE, *et al*. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? *Thromb Haemost*. 2008;99(6):1104-11.
59. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P, CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1223-9.
60. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AYY, Wu C. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1422-30.
61. Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, *et al*. Prolonged prophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD004318.
62. Carrier M, Altman AD, Blais N, Diamantouros A, McLeod D, Moodley U, *et al*. Extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. *Am J Surg*. 2019;218(3):537-50.
63. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, *et al*. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014;259(4):665-9.
64. Kim BJ, Day RW, Davis CH, Narula N, Kroll MH, Tzeng CW, *et al*. Extended pharmacologic thromboprophylaxis in oncologic liver surgery is safe and effective. *J Thromb Haemost*. 2017;15(11):2158-64.
65. Shargall Y, Schneider L, Linkins LA, Crowther M, Farrokhvar F, Waddell TK, *et al*. Double blind pilot randomized trial comparing extended anticoagulation to placebo following major lung resection for cancer. *Semin Thoracic Surg*. 2021:S1043-0679(21)00112-X.
66. Muñoz AJ, Gallardo E, García I, Macías R, Martínez-Marín V, Pachón V, *et al*. SEOM clinical guideline on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-86.



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de



Campus Sanofi

Contenido exclusivo realizado por expertos oncológicos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



<https://campus.sanofi.es/es/ciencia/trombosis>



sanofi