

Tromboprofilaxis farmacológica en pacientes oncológicos quirúrgicos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Cinthya Rodríguez G.⁽¹⁾, Lidia Rodríguez C.⁽¹⁾, Gastón Figueroa M.⁽²⁾, Raimundo Gazitúa P.⁽²⁾, Guillermo Conte L.⁽²⁾

⁽¹⁾ *Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽²⁾ *Sección Hematología, HCUCH.*

SUMMARY

Background: The aim of this study is to evaluate the use of thromboprophylaxis in surgical oncology patients in HCUCH in 2011. Method: Retrospective analysis of patients with cancer undergoing surgery in 2011. Was defined as adequate pharmacological thromboprophylaxis the correct dose, mechanical prophylaxis in case of drug contraindications and beginning on day 0 or 1. Results: 131 medical records were reviewed. Main neoplasms were colorectal (21.3 %), prostate (12.9 %), gallbladder (8.3 %) and stomach (6.9 %). Of the patients requiring pharmacologic thromboprophylaxis (n = 110) were rated as adequate 52 patients (47 %), 47 inadequate (43 %) and 11 absent (10%). The causes of inappropriate use of pharmacological thromboprophylaxis included 27 late onset (58 %), 10 lower doses (21 %), 3 late onset associated with lower dose (6 %), 6 incomplete thromboprophylaxis (13%) and 1 dose increased (2%). Factors significantly associated with pharmacological thromboprophylaxis absent were: <40 years of age (p = 0.002), head and neck cancer (p < 0.001), and hospital stay <7 days (p < 0.001). Conclusions: The absence of pharmacological thromboprophylaxis is associated with lower absolute risk factors for VTE: Age less than 40 years old, head and neck cancer, hospital stay less than 7 days.

Fecha recepción: febrero 2015 | Fecha aceptación: julio 2015

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un factor de riesgo independiente de tromboembolismo venoso (TEV)^(1,2), el cual incluye a la trombosis venosa profunda y el

tromboembolismo pulmonar, siendo la causa prevenible más común de muerte intrahospitalaria^(3,4). Uno de cada 200 pacientes con cáncer desarrollan TEV y un 25% de los casos de TEV se asocian a cáncer⁽⁵⁾. Además de aumentar la mortalidad y la

estadía hospitalaria, el TEV se asocia con riesgo de complicaciones tardías como son el síndrome post trombótico⁽⁶⁾ y la hipertensión pulmonar⁽⁷⁾, que contribuyen a la morbilidad. Varios estudios clínicos han evidenciado que el uso de tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo reduce la frecuencia de TEV^(1,3,8,9), por lo que se recomienda ampliamente su uso en el contexto quirúrgico⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sin embargo, la proporción de adherencia a estas recomendaciones es baja y fluctúa entre el 19 y el 60% en pacientes quirúrgicos^(13,14). Por otra parte, la cirugía de cabeza y cuello tendría un bajo riesgo de trombosis venosa, por lo que el uso rutinario de tromboprofilaxis en este grupo es bajo⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. El objetivo del presente estudio es evaluar el uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes oncológicos quirúrgicos en el Hospital Clínico Universidad de Chile durante el año 2011 y/o evaluar factores clínicos asociados a su uso inadecuado y ausente.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo en el cual se analizaron los registros clínicos de pacientes oncológicos sometidos a cirugía en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante el año 2011. Los pacientes fueron seleccionados mediante información obtenida de los registros de altas médicas de la Oficina de Estadística del Hospital. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años, diagnóstico de cáncer confirmado con estudio histopatológico (se excluyen neoplasias hematológicas y cutáneas), motivo de hospitalización no relacionado al tratamiento del cáncer y estadía hospitalaria mayor o igual a cuatro días.

Los datos obtenidos del momento del ingreso fueron: edad, sexo, motivo de ingreso, comorbilidades, tipo de cáncer, creatinemia, INR, TTPK, y recuento de plaquetas. Se registró además la presencia de factores de riesgo de TEV descritas en la literatura^(1,2,19,20), edad mayor a 40 años, insuficiencia cardíaca III-IV, insuficiencia respiratoria,

cáncer activo, cirugía de cáncer menor a 30 días, antecedente de TEV previo, trombofilia, plejía, inmovilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, mesenquimopatía, embarazo, diálisis y obesidad (IMC mayor a 30).

Las variables registradas durante la hospitalización incluyeron: período de estadía, tipo de intervención, estadía en Unidad de Paciente Crítico (UPC), uso de tromboprofilaxis farmacológica (droga, dosis, día de inicio y modificaciones) y complicaciones durante la hospitalización (trombosis y hemorragias).

Las variables continuas se describen como mediana y rango y las categoriales, como porcentuales. Para analizar los factores asociados a tromboprofilaxis farmacológica inadecuada y/o ausente se utilizó la prueba de χ^2 ⁽²⁾.

Las indicaciones de tromboprofilaxis farmacológica incluyen: período de hospitalización de al menos 4 días y la presencia de uno o más factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. Las contraindicaciones incluyen: tratamiento anticoagulante, sangrado activo (últimas 72 horas), trombocitopenia $<100.000/uL$, $INR > 2$, $<12hrs$ punción lumbar y TTPK >50 segundos.

Se definió como tromboprofilaxis adecuada a la profilaxis farmacológica en dosis correcta (Tabla 1), profilaxis mecánica en caso de contraindicación farmacológica e inicio en día 0 o 1. Por otro lado, se definió como tromboprofilaxis inadecuada a la administración farmacológica inadecuada (dosis incorrecta, fármaco inadecuado, inicio tardío, suspensión precoz) y profilaxis farmacológica en pacientes con

Tabla 1. Dosis adecuada de tromboprofilaxis

Heparina no fraccionada 5000 c/8 – 12 h
Dalteparina 5000 u sc c/ 24 h
Enoxaparina 40 mg sc c / 24 hrs
HBPM (clearance creatinina > 30 ml/min)

Tabla 2. Características clínicas, hallazgos de laboratorio, motivo de ingreso y localización de neoplasia

	n
Total de pacientes	131
Hombre/Mujer	73/58
Edad	64 (25-89)
Laboratorio	
Creatininemia >2mg/dl	7
Trombocitopenia < 100.000/uL	0
INR >2	4
TTPA >50 seg	2
Motivo de ingreso	
Cirugía electiva	87 (66,4%)
Dolor abdominal	8 (6,1%)
Estudio neoplasia	7 (5,3%)
Obstrucción intestinal	5 (3,8%)
Paresia/Plejía	4 (3%)
Síndrome constitucional	4 (3%)
Síndrome icterico	3 (2,2%)
Hemorragia	3 (2,2%)
Insuficiencia renal aguda	2 (1,5%)
Otros	8 (6,1%)
Localización del cáncer	
Colon y recto	28 (21,3%)
Cabeza y cuello	19 (14,5%)
Próstata	17 (12,9%)
Vesícula y vía biliar	11 (8,3%)
Estómago	9 (6,9%)
Nefrourológico	8 (6,1%)
Ginecológico	6 (4,6%)
Hígado	5 (3,8%)
Páncreas	5 (3,8%)
Tejidos blandos	4 (3%)
Mama	3 (2,3%)
Otros	16 (12,2%)

contraindicación (uso de tratamiento anticoagulante, sangrado activo en las últimas 72 hrs, trombocitopenia < 100.000, INR > 2, TTPK > 50 segundos). Se definió como tromboprolifaxis farmacológica ausente a la nula administración de profilaxis farmacológica.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se revisaron 131 registros médicos de pacientes oncológicos quirúrgicos hospitalizados en el HCUCH. La mediana de edad fue de 64 años (rango 25-89). Las características clínicas y media de exámenes de laboratorio al ingreso se resumen en la Tabla 2. Las neoplasias principales fueron colon (21.3%), próstata (12.9%), vesícula biliar (8.3%) y estómago (6.9%).

Tabla 3. Frecuencia de factores de riesgo de TEV

	n
Cáncer activo	127 (96,9%)
Edad>40	118 (90%)
IMC>30	14 (10,6%)
Antecedente TEV	7 (5,3%)
Cirugía de cáncer (<30días)	7 (5,34%)
Plejía	6 (4,5%)
Inmovilidad	3 (2,2%)
ICC III-IV	2 (1,5%)
Insuficiencia respiratoria	2 (1,5%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (0,76%)
Mesenquimopatía	1 (0,76%)
Diálisis	1 (0,76%)
Embarazo	0 (0%)
Trombofilia	0 (0%)

La mediana de estadía hospitalaria fue de 8 días (rango 4-145).

La frecuencia de diferentes factores de riesgo de TEV se detalla en la Tabla 3, siendo los más frecuentes –excluyendo cáncer activo– IMC>30 (10,6%), cirugía oncológica en los últimos 30 días (5,34%) y antecedente previo de TEV (5,3%).

De los 131 pacientes analizados, 21 tenían contraindicación de tromboprolifaxis farmacológica, cuyas causas se detallan en la Figura 1, destacando 12 (57%) con hemorragia activa las últimas 72 horas, 6 (29%) con coagulopatía (INR>2, TTPK>50) y 3 (14%) con tratamiento anticoagulante oral.

La tromboprolifaxis fue indicada por residente o *staff*. Todos los residentes, durante su rotación por UCI, reciben capacitación respecto al tema.

De los pacientes con indicación de tromboprolifaxis

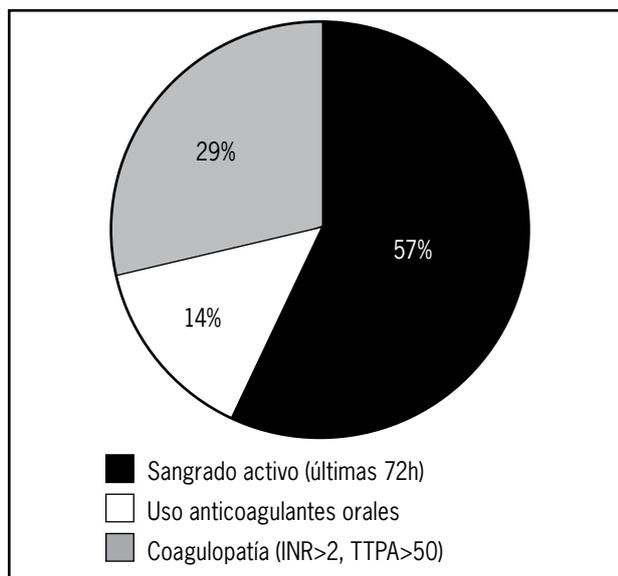


Figura 1. Causas de contraindicación de tromboprofilaxis farmacológica.

farmacológica (n=110) se calificó como adecuada en 52 pacientes (47%), 47 inadecuada (43%) y en 11 ausente (10%), destacado en la Figura 2.

Las causas observadas de uso inadecuado de tromboprofilaxis farmacológica se detallan en la Tabla 4, siendo las principales 27 (58%) inicio tardío, 10 (21%) dosis menor y 6 (13%) tromboprofilaxis incompleta.

No se encontraron factores asociados a tromboprofilaxis farmacológica inadecuada, presentando similares factores de riesgo, media de estadía hospitalaria, función renal y pruebas de coagulación, que el grupo de tromboprofilaxis farmacológica adecuada.

Tabla 4. Causas de tromboprofilaxis inadecuada

	N	Observaciones
Inicio tardío	27	Desde día 2
Dosis menor	10	100% Dalteparina 2500U/24h
Inicio tardío y dosis menor	3	
Tromboprofilaxis incompleta	6	Incluye suspensión precoz y discontinuación
Dosis mayor	1	Dalteparina 7500U/24h

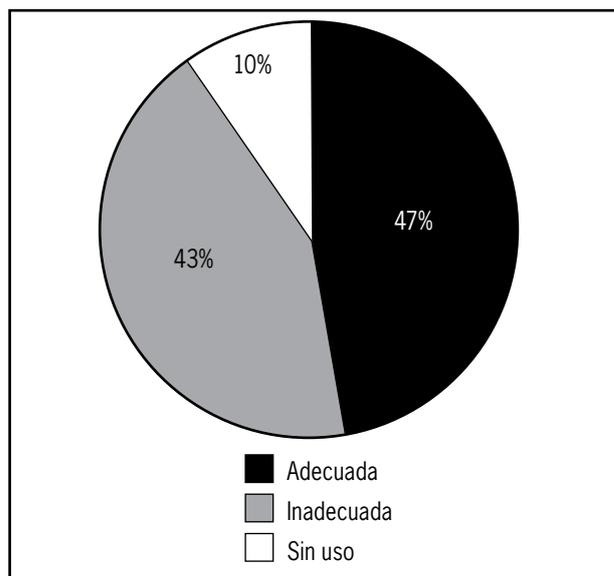


Figura 2. Indicación de tromboprofilaxis farmacológica.

En el grupo de tromboprofilaxis farmacológica ausente (n=11) se observa en 10 (90,9%) los siguientes factores: edad menor a 40 años, cirugía de cabeza y cuello y estadía hospitalaria menor a 7 días.

La frecuencia de estos factores fue significativamente superior en el grupo de pacientes que no recibieron tromboprofilaxis farmacológica comparado con los pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica adecuada (Tabla 5).

Por otra parte, se observaron 9 complicaciones (6,9%) en relación a eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos. De estos, 6 (67%) fueron eventos hemorrágicos y 3 (33%) combinación TEV y hemorragia. No se observaron eventos aislados de TEV. Destaca la distribución única de estas en el grupo de tromboprofilaxis farmacológica inadecuada, siendo ausentes en los grupos de tromboprofilaxis farmacológica ausente y adecuada.

DISCUSIÓN

De los pacientes con indicación de tromboprofilaxis farmacológica, sólo un 47% es calificada

Tabla 5. Distribución de factores en grupo de tromboprofilaxis farmacológica adecuada v/s ausente

	Tromboprofilaxis adecuada	Tromboprofilaxis ausente	p*
Edad < 40 años	3/52 (5.8%)	5/11 (45.5%)	0.002
Cirugía de cabeza y cuello	3/52 (5.8%)	9/11 (81.8%)	<0.001
Estadía < 7 días	30/52 (57.7%)	8/11 (72.7%)	<0.001
Total	52	11	

*Prueba de χ^2

como adecuada, lo que es concordante con la literatura actual^(12,13).

La tromboprofilaxis inadecuada es un factor de riesgo importante a considerar ante un evento de TEV, ya que es en este grupo en el que se producen las complicaciones observadas, tanto embólicas como hemorrágicas.

La ausencia de tromboprofilaxis farmacológica se asocia de forma significativa a los siguientes factores: edad menor a 40 años, cirugía de cabeza y cuello y estadía hospitalaria menor a 7 días, los que no

constituirían un mayor riesgo de trombosis venosa y, de acuerdo a la literatura, no estaría recomendada la tromboprofilaxis farmacológica en estos pacientes⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, por lo tanto, debería considerarse como criterio de tromboprofilaxis adecuada en la práctica clínica.

La educación médica continua y el control de la profilaxis es un reto permanente en un hospital universitario para lograr mayores cifras de tromboprofilaxis adecuada, disminuyendo de este modo las complicaciones y la morbimortalidad asociada.

REFERENCIAS

1. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
2. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A et al; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164:963-8.
3. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JI, Heit JA *et al.* American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141(2 Suppl):e227S-77S.
4. Anderson FJ, Zayaruzny M, Heit J, Fidan D, Cohen A. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82:777-82.
5. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I17-21.
6. Prandoni P, Kahn S. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009;145:286-95.
7. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber S. Long term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102:688-93.
8. 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;14:929-36.
9. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A *et al.* Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:341-6.
10. Kahn SR, Morrison DR, Cohen JM, Emed J, Tagalakakis V, Roussin A *et al.* Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008201.
11. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11:56-70.
12. Wickham N, Gallus AS, Walters BN, Wilson A; NHMRC VTE. Prevention Guideline Adaptation Committee. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. *Intern Med J* 2012;42:698-708.
13. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94.

14. Rahme E, Dasgupta K, Burman M, Yin H, Bernatsky S, Berry G, *et al.* Postdischarge thromboprophylaxis and mortality risk after hip-or knee-replacement surgery. *CMAJ* 2008;178):1545-54.
15. Gavriel H, Thompson E, Kleid S, Chan S, Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck* 2013;35:1410-4.
16. Hennessey P, Semenov YR, Gourin CG. The effect of deep venous thrombosis on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope* 2012;122:2199-204.
17. Chen CM, Disa JJ, Cordeiro PG, Pusic AL, McCarthy CM, Mehrara BJ. The incidence of venous thromboembolism after oncologic head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg* 2008;60:476-9.
18. Lee J, Alexander A, Higgins K, Geerts W. The Sunnybrook experience: review of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:547-51.
19. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339-46.
20. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C *et al.* Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.

CORRESPONDENCIA

Cinthy Rodríguez Gallardo
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Av. Independencia 1027, Santiago
Fono: 9 7559 4323
E-mail: cinthyarod.gal@gmail.com

