

Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en pacientes con cáncer colorrectal

Iván Eduardo Cabrales-Escobar,* Ma. Lourdes Zermeño-González,*,**
 Arnulfo Hernán Nava-Zavala,***,+ Benjamín Rubio-Jurado,***,++,+++

RESUMEN. Desde la publicación de la «Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris» de Troussseau en 1865, se estableció una importante relación entre el cáncer y el estado de hipercoagulabilidad. Los eventos trombóticos en ocasiones son diagnosticados como la primera manifestación clínica de un tumor y constituyen la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer. Por otra parte, varios autores han demostrado una correlación significativa entre la incidencia de eventos tromboembólicos y un peor pronóstico de la enfermedad neoplásica. Son múltiples los factores que influyen en la incidencia de la trombosis: enfermedad avanzada, presencia de un catéter central, quimioterapia, tipo de neoplasia, cirugía, entre otros. A pesar de la importante asociación reconocida entre el cáncer y la trombosis, son escasos los datos disponibles entre pacientes con tipos específicos de cáncer como es el caso del cáncer colorrectal. El objetivo de esta revisión fue describir la incidencia, curso de la enfermedad, factores de riesgo y pronóstico asociado a tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer colorrectal. La activación de la coagulación y los tejidos cancerosos forman un mutuo circuito de retroalimentación positiva y las estrategias que interfieren en este circuito podrían representar una nueva e interesante estrategia para la prevención o el tratamiento tanto del tromboembolismo como del cáncer.

Palabras clave: Tromboembolia venosa, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, cáncer colorrectal, cirugía colorrectal, quimioterapia.

ABSTRACT. Since the publication of «Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris» by Troussseau in 1865, an important link between malignancy and hypercoagulable states has been established. Thrombosis is often diagnosed as the first clinical manifestation of a tumour and the second leading cause of death of patients

* Facultad de Medicina, Univ. Juárez del Estado de Durango. Gómez Palacio, Dgo.

** Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona Núm. 46. IMSS. Gómez Palacio, Dgo.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE, HE, CMNO, IMSS.

+ School of Medicine, Universidad Autónoma de Guadalajara.

++ Servicio de Hematología UMAE, HE, CMNO, IMSS.

+++ Extension, Consulting and Research Division. Universidad de Monterrey.

Correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado

Departamento Clínico de Hematología, División de Onco-Hematología.

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS

Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, CP. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

Tel: 33 3668 3000, ext. 31557

E-mail: rubio@oncologia.org.mx

Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 05 de enero de 2016. Aceptado con modificaciones: 11 de febrero de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

with cancer. Moreover, various authors have demonstrated a significant correlation between the incidence of thromboembolic events and a worse prognosis of neoplastic disease. There are multiple factors that influence the incidence of thrombosis: advanced disease, presence of a central catheter, chemotherapy, type of tumor, surgery, among other. Despite a long-recognized association between cancer and thrombosis, few data are available regarding the incidence of venous thromboembolism among patients with specific types of cancer, such as colorectal cancer. The objective of this review was to describe the incidence, disease course, risk factors, and prognosis associated with venous thromboembolism in patients with colorectal cancer. Activated coagulation and cancer tissue form a mutual positive-feedback loop, and strategies that interfere with this loop may be an interesting new strategy for cancer and thromboembolism prevention or treatment.

Key words: Venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, colorectal cancer, colorectal surgery, chemotherapy.

El tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), es una frecuente y seria complicación en pacientes con cáncer.¹ El físico francés Armand Trousseau reportó en 1860 por primera vez la aparición de «misteriosos» desórdenes trombóticos en pacientes con cáncer, y concluyó que los eventos espontáneos de coagulación sanguínea son frecuentes en estos individuos debido a una «crisis especial en su sangre». Años después, se retomó su nombre para designar las manifestaciones de tromboflebitis en pacientes con neoplasias malignas como síndrome de Trousseau. Comúnmente, esta designación abarcaba todos los casos en los que eventos trombóticos inexplicables precedían al diagnóstico de un tumor maligno oculto o aparecían de manera simultánea con el tumor.²

A partir de la publicación de la «Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris» de Trousseau en 1865, se estableció una importante relación entre el cáncer y el estado de hipercoagulabilidad.^{3,4} En efecto, la aparición de cáncer se asocia por lo regular a varios síndromes clínicos trombóticos, que incluyen trombosis venosa y arterial, tanto local como sistémica.⁵ De manera adicional, los eventos trombóticos en ocasiones son diagnosticados como la primera manifestación clínica de un tumor y constituyen la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer.^{4,6} Asimismo, es notable la presencia de anomalías en las pruebas de coagulación *in vitro* en más de 90% de pacientes con cáncer, independientemente de su estado hemostático clínico.

Por otra parte, diversos autores han demostrado una correlación significativa entre la incidencia de eventos tromboembólicos y un peor pronóstico de la enfermedad neoplásica al suponer que la activación del sistema de coagulación sanguínea contribuye a la agresividad tumoral y viceversa. De esta manera se ha comprobado que los pacientes con trombosis asociada a una neoplasia maligna sufren de mayor mortalidad durante los primeros seis meses después de haber desarrollado un evento trombótico en comparación con individuos con cáncer, pero sin trombosis o viceversa. Es importante resaltar que la menor tasa de supervivencia que se observó en estos individuos no se relaciona necesariamente con el evento trombótico en sí mismo, pero es probable que haya relación con un comportamiento tumoral más agresivo, lo que sugiere que el sistema hemostático desempeña un papel importante en la patogénesis del cáncer. Por otra parte, un gran cuerpo de evidencias ha indicado que factores celulares y hemostáticos circulantes tienen un papel activo en aspectos fundamentales de la biología tumoral como la angiogénesis, metástasis y modulación de la respuesta inmune innata del huésped.^{7,8}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de TEV en pacientes con cáncer se ha incrementado en los últimos años.^{9,10} Este incremento puede deberse en parte al uso de nuevos agentes de quimioterapia trombogénicos, a la toma regular de radiografías de vigilancia, al incremento en la prevalencia de neoplasias

hematológicas malignas y al aumento de la sensibilidad de nuevas técnicas diagnósticas.¹¹ El uso a largo plazo de catéter venoso central facilita la quimioterapia, transfusiones, nutrición parenteral y muestras sanguíneas para análisis de laboratorio, pero también incrementa el riesgo de eventos trombóticos.^{12,13}

Entre 4 y 20% de los pacientes con cáncer experimentan al menos un evento de TEV.¹⁴ Cerca de 20% de los pacientes con diagnóstico de TEV tiene cáncer activo y en 4 a 12% de los pacientes con tromboembolismo idiopático se encuentra un cáncer subyacente.^{15,16} Un estudio de casos y controles que incluyó a 625 pacientes en un periodo de alrededor de 14 años demostró que el cáncer aumenta de 4 a 6 veces el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso.¹⁷ Independientemente de estos hallazgos, la presencia y riesgo asociado de tromboembolismo en pacientes con cáncer por lo regular se ha subestimado. Durante la autopsia se ha descubierto que alrededor de 50% de los pacientes que fallecen a causa de cáncer no presentaba diagnóstico de TVP o TEP. Como se mencionó al inicio, sin importar si es sintomático o no, el TEV es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer, después de las secundarias a metástasis. Cuando el cáncer es diagnosticado al mismo tiempo o un año después del evento tromboembólico, el riesgo de muerte a 1 año es 3 veces mayor comparado con pacientes con cáncer sin tromboembolismo.^{18,19} Del mismo modo, la presencia de leucocitosis está fuertemente asociada al incremento de riesgo de presentar tanto TEV como de mortalidad.²⁰

FACTORES DE RIESGO

Existen 3 factores de riesgo generales en el desarrollo de tromboembolia venosa: hipercoagulabilidad, estasis venosa y alteraciones de la pared vascular, conocidos como la triada de Virchow.²¹ El cáncer está biológicamente ligado a las tres condiciones mencionadas, pero además existen factores de riesgo agregados que pueden inducir uno o más de estos estados (*Cuadro I*) y entre ellos se encuentran el lugar de la neo-

plasia, tipo y grado histológico, estadio, tratamiento antineoplásico, edad, inmovilización prolongada, ictus o parálisis, trombosis venosa profunda previa, cirugía mayor, traumatismo (fractura de pelvis, cadera, extremidades inferiores), obesidad, várices, disfunción cardiaca, ser portador de un catéter venoso central, síndrome nefrótico, embarazo y toma de estrógenos.^{19,22}

Los tipos de cáncer que se asocian con mayor frecuencia a la trombosis, luego de las enfermedades hematológicas malignas, son el del páncreas (tumor productor de mucina) y el del pulmón en hombres; y tumores ginecológicos, colorrectal y pancreático en mujeres.

Se ha descubierto que gran cantidad de drogas antineoplásicas están implicadas en una mayor incidencia de tromboembolismo. Los mecanismos de acción no son claros, pero se ha observado por ejemplo, un descenso de proteína C y S en pacientes tratados según protocolos quimioterápicos que incluyen ciclofosfamida, metotrexate o fluoracilo. También ciertos agentes quimioterápicos provocan un cambio en el endotelio que desencadena la formación del trombo. Uno de los fármacos implicados más estudiados ha sido el tamoxifeno en el cáncer de mama, de manera que el riesgo trombótico en pacientes con estadio precoz sin tratamiento de quimioterapia adyuvante es de 0.2-0.8%, mientras que pacientes tratadas con quimioterapia tienen un 2-10% de riesgo de tener un evento de TEV.²²

La frecuencia de TVP o TEP en pacientes con cáncer tras una intervención quirúrgica se duplica. Las causas son múltiples: la cirugía del tumor maligno suele ser radical y en ocasiones se produce la disección de tejidos en contacto con las venas pélvicas, con el consiguiente riesgo de lesionarlas; por otra parte, suele ser una cirugía de larga duración y el postoperatorio requiere un mayor tiempo de inmovilización.

De esta manera, podemos observar que el riesgo de desarrollar un evento de este tipo varía durante el curso de la enfermedad, y hacer énfasis en la frecuente necesidad de monitorizar al paciente e individualizar la profilaxis y tratamiento según sus necesidades.

Cuadro I. Resumen de los factores de riesgo asociados a trombosis.			
Factores del paciente	Factores tumorales	Factores del tratamiento	Biomarcadores
Género femenino	Sitio anatómico del tumor	Cirugía mayor	Alta expresión del FT por células tumorales
Edad avanzada	Histología tumoral	Hospitalización	Conteo de plaquetas pre-quimioterapia > 350,000/mm
Raza (negra)	Estadio avanzado	Terapia utilizada	Conteo de leucocitos pre-quimioterapia > 11,000/mm
Comorbilidades: DM, obesidad, TEV previa, aterosclerosis, inflamación	Periodo inicial después del diagnóstico de cáncer	Agentes estimulantes de eritropoyesis	Niveles elevados de: • FT en plasma • P-selectina soluble • Proteína C reactiva
Mutaciones protrombóticas		Catéter venoso central	Dímero-D elevado

FT = Factor tisular; DM = Diabetes mellitus; TEV = Tromboembolia venosa.
Modificado de Elyamany et al.²³

Con base en factores de riesgo conocidos, se desarrolló un modelo simple de predicción para el riesgo de desarrollar TEV asociado en pacientes con cáncer que fueron sometidos a quimioterapia sistémica. Las 5 variables predictivas identificadas incluían el sitio del cáncer, el conteo de plaquetas prequimioterapia, la anemia o el uso de fármacos eritropoyéticos, un conteo elevado de leucocitos prequimioterapia y un IMC elevado. Este modelo fue validado subsecuentemente en otra cohorte de pacientes y expandido con 2 marcadores de laboratorio adicionales para incrementar el valor predictivo de estimación del riesgo de trombosis asociada a quimioterapia (*Cuadro II*).²³

FISIOPATOLOGÍA

Varios factores generales como el desarrollo de reactantes de fase aguda, alteraciones en el metabolismo de las proteínas, necrosis y modificaciones hemodinámicas pueden contribuir a la acelerada activación de la coagulación en estos pacientes. Este proceso asociado al tumor puede ocurrir por mecanismos indirectos (mediados por células del huésped) o directos (mediados por la célula tumoral). En el primer caso, a través de evidencias clínicas y experimentales se

observó que las células endoteliales del huésped pueden incrementar sus propiedades procoagulantes por el crecimiento del tumor y por la presencia de citocinas inflamatorias (interleucina-1, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento endotelial vascular, etc.).²⁴ Por su parte, la activación directa del sistema de coagulación está relacionada con los factores procoagulantes asociados a la célula tumoral e incluyen el factor tisular (FT) y el procoagulante del cáncer (PC).²⁵

El FT es una glicoproteína de transmembrana que funciona como receptor del factor VII de la coagulación y además, actúa como sitio de activación del factor VIIa. Esta forma activada constituye un complejo con el FT y, en presencia de fosfolípidos de membrana, activa el factor X. El FT es un procoagulante que se encuentra en células endoteliales y en monocitos-macrófagos. Sin embargo, estas células en condiciones fisiológicas no expresan FT si no es en presencia de estímulos proinflamatorios.²⁶ La activación a factor Xa es el principal punto de partida de la cascada de coagulación y cuando la lesión o la necrosis celular están presentes, como ocurre en los pacientes con cáncer, esta situación se encuentra exacerbada. Así, las células dañadas generan más actividad procoagulante que las células intactas, además de que el proceso

apoptótico favorece la exposición de fosfatidilserina,²⁷ un fosfolípido esencial para la acción del complejo FT-factor VIIa sobre la activación del factor X. Por último, el factor Xa genera trombina a partir de su precursor, la protrombina y esta enzima central del proceso de coagulación sanguínea transforman el fibrinógeno en fibrina que forma el trombo hemostático final o malla de fibrina.

El PC es una cisteíno-proteinasa que puede activar directamente el factor X en ausencia del factor VII. Ésta se encuentra expresada en tejidos embrionarios y en una amplia variedad de células tumorales que incluyen los blastos de la leucemia promielocítica aguda.²⁵

La producción de varias citocinas por las células tumorales (TNF- α , IL-1 β y VEGF) constituye otro de los mecanismos protrombóticos importantes en el cáncer. El FNT- α y la IL-1 β tienen entre sus acciones más relevantes inducir la expresión de FT por las células endoteliales, disminución de la expresión de la trombomodulina, proteína que participa junto con la trombina en la activación del sistema de la proteína C, uno de los moduladores más importantes del mecanismo de la coagulación; así como también, estimulan la producción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) por las células endoteliales, lo que contribuye a la disminu-

ción de la actividad fibrinolítica y al incremento del potencial protrombótico. Se ha demostrado que el VEGF induce la actividad procoagulante de los monocitos y las células endoteliales y que desempeña un papel determinante en la neoangiogénesis del tumor.²⁸

Se ha observado que la mayoría de los tumores malignos expresan receptores que pueden unirse con ligandos en el endotelio y niveles elevados de marcadores endoteliales plasmáticos como el factor von Willebrand, trombomodulina, P-Selectina, t-PA y PAI-1, que indican la existencia de una activación de la hemostasia al nivel del endotelio vascular, de manera que las células malignas unidas a la pared vascular pueden desempeñar un papel decisivo en la promoción de la activación de la coagulación y formación de trombos. Es probable que la adhesión de las células tumorales a las células endoteliales o a los leucocitos tenga una participación importante en la migración y extravasación celular (*Figura 1*).²⁹

Por otro lado, el FT ha sido detectado en la circulación plasmática en altas concentraciones, principalmente incorporado dentro de las llamadas «microvesículas derivadas de tumor». Múltiples estudios sugieren que la circulación de éstas tiene una función importante en la asociación cáncer-trombosis. Su presencia en el

Cuadro II. Modelo predictivo de tromboembolismo venoso asociado a quimioterapia.

Características del paciente	Puntuación
Sitio del cáncer	
Muy alto riesgo (cerebro, estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, genitourinario excluyendo próstata o mieloma múltiple)	1
Bajo riesgo (mama, colorrectal o cabeza y cuello)	0
Otras características	
Conteo de plaquetas $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobina $\leq 10 \text{ mg/dL}$ o uso de factores de crecimiento de eritrocitos	1
Conteo de leucocitos $\geq 11 \times 10^9/L$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
P-selectina $\geq 53.1 \text{ ng/mL}$	1
Dímero-D $\geq 1.44 \mu\text{g/mL}$	1

0 puntos = Bajo riesgo, 1-2 puntos = Riesgo intermedio, ≥ 3 = Alto riesgo.

Modificado de Elyamany et al.²³

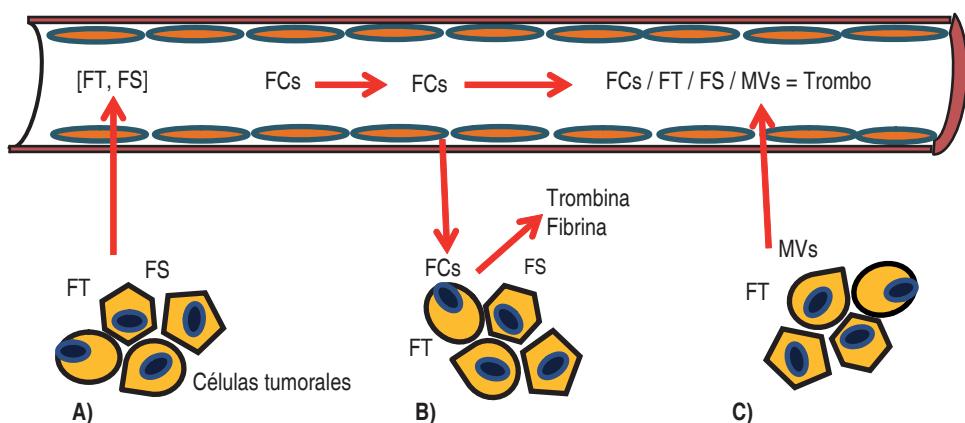


Figura 1. A) Incremento de la permeabilidad vascular, por acción de TS y FS. B) Extravasación de factores de la coagulación, y activación de la coagulación al ponerse en contacto con molecular procoagulantes (FT y FS) de la membrana celular-neoplásica. C) Activación intravascular de la coagulación por presencia de FT, FS Y MVs liberadas por la célula tumoral, y formación de trombo. FCs: Factores de la coagulación, FT: Factor tisular, MVs: microvesículas, PS: Fosfatidilserina. Modificado de: Lima, y col., *Biosci Rep.* 2013; 33(55), art:e00064; DOI:10.1042/BSR20130057.

plasma se ha utilizado para explicar por qué los pacientes con cáncer pueden presentar eventos tromboembólicos en lugares lejanos a la localización del desarrollo tumoral. Las microvesículas están compuestas de lipoproteínas de superficie celular y moléculas citoplasmáticas derivadas de células tanto normales como malignas. Así, la presencia de FT y la exposición de fosfatidilserina (PS) en la superficie de las vesículas promueven el ensamblaje del complejo protrombinasa, contribuyendo a la propagación de la cascada de coagulación (Figura 2).^{4,30,31}

TROMBOEMBOLIA VENOSA Y CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer de colon es el tercer tipo de cáncer más común en hombres y mujeres, y la tercera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos. A pesar de la importante asociación reconocida entre el cáncer y la trombosis, existen pocos datos disponibles entre pacientes con tipos específicos de cáncer, como el cáncer colorrectal. La mejor forma de estimar su incidencia entre los pacientes con este tipo de cáncer se basa en el porcentaje de pacientes hospitalizados por cáncer colorrectal que fueron rehospitalizados a causa de un evento tromboembólico o el por-

centaje de pacientes que desarrollaron el evento luego de someterse a quimioterapia.³² Un estudio que analizó la incidencia de trombosis en 12 tipos comunes de cáncer reveló una tasa de incidencia de aproximadamente 4.3 casos por cada 100 pacientes/año para el cáncer de colon metastásico, en comparación con los 20 casos por cada 100 pacientes/año en el grupo de alto riesgo, como fueron los pacientes con cáncer de páncreas metastásico.³³

En otro estudio realizado por Walker et al.³⁴ 5.4% de los pacientes con cáncer de colon desarrolló TEV, reportando una tasa absoluta de 15.8 por cada 1,000 personas/año. Asimismo, descubrieron una asociación entre el estadio tumoral de acuerdo con la clasificación de Dukes y un incremento en el riesgo de presentar un evento tromboembólico. Los pacientes en estadio Dukes D presentaron la tasa absoluta más alta con 41.3 casos por cada 1,000 personas/año, correspondiendo a un aumento de tres veces el riesgo de presentar el evento en comparación con los pacientes en estadio Dukes A.

En un grupo de pacientes con cáncer colorrectal, Alcalay et al.³⁵ reportaron que cerca de 3% de éstos presentó un evento TEV y su incidencia fue mayor en los primeros meses de realizado el diagnóstico de malignidad. Los

principales factores de riesgo asociados al desarrollo del evento fueron un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico y la presencia de otras comorbilidades médicas asociadas.

Nader et al.³⁶ revelaron una tasa de incidencia de TEV del 16% en un grupo de ancianos con cáncer de colon en estadio III.

CIRUGÍA

Se han reportado datos contradictorios en cuanto a los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico para el cáncer de colon. Algunos estudios han sugerido que los pacientes sometidos a cirugía tienen una disminución del riesgo de TEV en comparación con los pacientes que no se sometieron a tal intervención,³⁵ lo cual probablemente refleje el hecho de que los pacientes no sometidos a cirugía por lo regular sufren de una enfermedad más avanzada u otras comorbilidades que impiden que se realice la cirugía. En contraste, otros estudios han observado un aumento del riesgo de TEV luego de la cirugía abdominal en este tipo de individuos.³⁷

Lo mismo sucede al comparar la vía de acceso quirúrgico. Se ha debatido, sin llegar aún a una conclusión, el riesgo de TEV entre la cirugía laparoscópica y la cirugía abierta convencional. Hay médicos que opinan que el tiempo de operación relativamente más largo, la administración de aire intraperitoneal y la posición quirúrgica en Trendelenburg incrementan el riesgo de TEV en pacientes tratados con laparoscopia. Otros investigadores suponen que la mínima invasión que ofrece esta técnica provoca una menor interacción con el sistema de coagulación sanguínea en comparación con el abordaje abierto convencional, disminuyendo así el riesgo. Ciertos estudios reportan un riesgo más bajo con la vía laparoscópica, mientras que en otros no se ha encontrado una diferencia significativa al comparar ambos abordajes.³⁸

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia del *American College of Chest Physicians* consideran a los pacientes quirúrgicos con cáncer de colon el grupo de más alto riesgo

de desarrollar TEV, por lo que recomiendan la administración de profilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular por períodos de hasta cuatro semanas,³⁹ pero ninguna guía ha tomado en cuenta los biomarcadores de coagulación como la elevación de los niveles del dímero D, protrombina o la presencia de trombocitosis, siendo que un buen número de estudios han documentado que la incidencia de TEV en pacientes con cáncer se relaciona con los niveles de analitos ya comentados.⁴⁰

QUIMIOTERAPIA

Es bien conocida la relación entre la utilización de varios regímenes de quimioterapia en pacientes con cáncer y el incremento del riesgo de padecer un evento de TEV. En un estudio que evaluó pacientes con cáncer de colon de acuerdo con la estatificación de Dukes, el riesgo varió de acuerdo con el tratamiento empleado, de modo que los pacientes Dukes B y C que recibieron quimioterapia experimentaron un doble incremento del riesgo de presentar un evento en comparación con los Dukes A y B que no recibieron quimioterapia. Este riesgo se prolongó en el periodo postoperatorio hasta por casi 6 meses, mientras que en los individuos que sólo recibieron tratamiento quirúrgico, no se extendió más allá de los primeros 28 días; datos que sugieren que la actual recomendación de proporcionar tromboprofilaxis por un periodo de 28 días en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía abdominal mayor, sea modificada en pacientes de acuerdo con el estadio de su enfermedad y en caso de que hayan recibido quimioterapia, ya que podrían beneficiarse con la extensión de la profilaxis.³⁴

Por otro lado, ha habido varios reportes sobre la eficacia de la quimioterapia y la presencia de alteraciones de la coagulación pretratamiento en otros tipos de cáncer. Hasta hace pocos años no existían tales estudios que incluyeran pacientes con cáncer colorrectal, debido en particular a que la terapia adyuvante no era indicada de manera rutinaria en pacientes con este tipo de cáncer.⁴¹ Desde que la quimioterapia preoperatoria

se volvió una terapia estándar para el cáncer rectal, se ha investigado la correlación entre las anormalidades de la coagulación y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. De esta manera se descubrió que la trombocitosis prequimioterapia y los niveles elevados de fibrinógeno después de recibir quimioterapia se relacionan fuertemente con una baja tasa de regresión, una pobre respuesta patológica y una tasa más alta de recurrencia local.^{42,43}

El estado protrombótico inducido por el cáncer también puede fomentarse mediante la administración de anticuerpos monoclonales utilizados como agentes de terapia biológica. Numerosos estudios realizados en pacientes con diferentes tipos de cáncer han reportado que el bevacizumab, uno de los principales fármacos usados para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o recurrente, incrementa de manera significativa la incidencia de tromboembolismo arterial y venoso.⁴⁴⁻⁴⁶ Un estudio reciente realizado en pacientes con cáncer de colon metastásico en el que se comparó el uso de un régimen de quimioterapia con otro en el que se agregó bevacizumab, en contraste con los resultados obtenidos en anteriores estudios, no evidenció un incremento significativo en la tasa de eventos trombóticos asociado al uso de bevacizumab.⁴⁷

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Pese a que la mayoría de las enfermedades tromboembólicas asociadas al cáncer corresponden a eventos venosos, a diferencia de otros tipos de cáncer, en los pacientes con cáncer de colon también se ha demostrado el desarrollo de eventos tanto venosos como arteriales. Los eventos venosos se manifiestan como trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, mientras que entre los arteriales se incluyen ictus, infarto al miocardio y embolismo arterial.

La mayoría de los pacientes con trombosis relacionada con el cáncer se presentan como eventos de TVP que afectan los miembros inferiores. Rara vez este problema afecta a las extremidades superiores, representando alrededor de 1 a 4% de todos los casos de TVP.⁴⁸

Ahora bien, en las últimas dos décadas, con el uso de catéteres venosos centrales y puertos de acceso venoso implantables, su incidencia tuvo un marcado incremento con alta morbilidad y mortalidad. Amer et al.⁴⁹ reportaron 27.7% de TVP en miembros superiores del total de episodios trombóticos venosos que encontraron en un grupo de pacientes con cáncer.

La TEP es otra de las principales formas de presentación de TEV y una importante causa de morbimortalidad en pacientes con cáncer. Su prevalencia real en este grupo de pacientes probablemente se ha subestimado. En algunas series clínicas cerca de la mitad de estos pacientes son diagnosticados de forma incidental por estudios imagenológicos. Cabe destacar que existen investigaciones que reportan una incidencia 4.1 veces más alta de TEP en pacientes con cáncer colorrectal en comparación con otros tipos de neoplasias malignas.⁵⁰ En apoyo a lo anterior, Silva et al.⁵¹ estudiaron un grupo de pacientes con TEP y cáncer, en el que el cáncer colorrectal fue el tipo de neoplasia que con mayor frecuencia se asoció a TEP representando 24.2% del total de casos. De éstos, 66.1% se presentó con enfermedad localmente avanzada y 69.4% de los casos fueron diagnosticados de manera incidental por imagen. Kim et al.⁵² analizaron un grupo de 312 pacientes con cáncer colorrectal sometidos a tratamiento quirúrgico, en el que 4.5% del total de los pacientes desarrolló un evento de TEP. De igual manera el hallazgo de todos los casos fue accidental mediante un análisis de rutina sin síntomas agudos o pruebas de laboratorio que sugirieran el diagnóstico. También descubrieron que la diabetes mellitus y el sobrepeso representan factores de riesgo adicionales de presentar TEP en pacientes con cáncer colorrectal postoperatorios. Por otro lado, en un estudio realizado en pacientes con cáncer de colon en estadio III, los casos de TEP ocurrieron en 4.6% de los pacientes, lo que representó 28% del total de casos de TEV. Otros estudios han reportado tasas más bajas, lo cual quizás se deba a que este estudio se enfocó solamente en pacientes en un estadio avanzado de la enfermedad, en quienes es necesaria la quimioterapia adyuvante.³⁶

Se han descrito otros tipos de enfermedades tromboembólicas menos frecuentes relacionadas con el cáncer de colon en la bibliografía médica. La trombosis venosa cerebral es el evento clínico trombótico que ocurre en los senos venosos intracraneales y representa una severa complicación que puede observarse en personas con cáncer. Su incidencia en los pacientes con cáncer colorrectal es desconocida, pero no es muy común y debe ser considerada en el diagnóstico diferencial al sospechar la existencia de metástasis cerebral o desórdenes metabólicos, dado que puede manifestarse con signos y síntomas que simulan éstos, tales como dolor de cabeza, edema de papila, déficit neurológico focal, crisis convulsivas, encefalopatía o afección del sexto par craneal que se acompaña del aumento en la presión intracraneal.^{53,54} Serrano et al.⁵⁵ describieron una rara complicación en un paciente con cáncer de colon, un paciente con cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda con hipoxemia de moderada a severa asociado a una masa trombótica en la punta distal de un catéter venoso central dentro de la aurícula derecha y que representó un difícil diagnóstico diferencial de TEP.

PRONÓSTICO

Hay evidencia de que el diagnóstico clínico de TEV incrementa la mortalidad en pacientes con cáncer colorrectal, independientemente de la causa final de la muerte. La asociación entre TEV y mortalidad es consistente. Alcalay et al.³⁵ reportaron un incremento de 20% del peligro relativo de morir en el primer año del diagnóstico de cáncer atribuible al evento tromboembólico. Gross et al.⁵⁶ reportaron un incremento de 19% de peligro de mortalidad en pacientes que presentaron TEV entre los 6 meses anteriores y un mes después del diagnóstico de cáncer. Nader et al.³⁶ revelaron que los pacientes con cáncer de colon en estadio III que fueron diagnosticados con TEV en cualquier etapa durante el seguimiento, tuvieron en promedio un peligro de mortalidad de 15% más alto. Alcalay et al.³⁵ también demostraron cómo el propio

evento TEV constituyó un factor de riesgo de muerte significativo, este último dato es consistente con los recientes reportes que sugieren que la generación de trombina se asocia a un incremento en la mortalidad de los pacientes con cáncer, debido al estímulo de ésta para generar una biología tumoral más agresiva.

CONCLUSIONES

En el cáncer se puede identificar un estado protrombótico, que frecuentemente es un estado subclínico que se manifiesta con alteraciones de biomarcadores de la hemostasia, la presencia de este estado y el riesgo asociado a enfermedad tromboembólica en los pacientes con cáncer por lo regular se han subestimado.

Múltiples factores que influyen en la incidencia de enfermedad tromboembólica, inherentes a la biología del cáncer, la hemostasia y el tratamiento. El diagnóstico de enfermedad tromboembólica puede ser la primera manifestación clínica de un cáncer, es la segunda causa de muerte en los pacientes, con cáncer y confiere un pronóstico en estos pacientes ya que se encuentra implicada la activación de la coagulación con neoangiogénesis, metástasis tumoral y mayor agresividad tumoral.

Algunos elementos permiten estimar el riesgo de enfermedad tromboembólica como son sitio del tumor, cifra de plaquetas, leucocitos, índice de masa corporal, tratamiento y algunos biomarcadores como dímero-D y P-selectina.

El factor tisular, procoagulante del cáncer, algunas citocinas liberadas por el tumor, receptores en la células neoplásicas que se unen a ligandos del endotelio y circulantes, participan en la activación de la coagulación y la patogénesis de la trombosis.

La interacción entre el cáncer y la activación de la coagulación es una retroalimentación positiva, estrategias que interfieran en esta relación pueden modificar los resultados. La eficacia de los anticoagulantes o antiplaquetarios en el tratamiento de cáncer no se ha determinado aún claramente, y se requiere continuar el estudio sobre esta relación.

BIBLIOGRAFÍA

- Frere C, Debourdeau P, Hij A et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol*. 2014; 41 (3): 319-338.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hôpital-Dieu Paris*. 1865; 654-712.
- Mandalà M1, Ferretti G, Cremonesi M, Cazzaniga M, Curigliano G, Barni S. Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old topic. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003; 48 (1): 65-80.
- Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci Rep*. 2013; 33 (5): pii: e00064.
- Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev*. 2001; 15 (2): 61-67.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (3): 632-634.
- Degen JL, Palumbo JS. Hemostatic factors, innate immunity and malignancy. *Thromb Res*. 2012; 129 (1): S1-S5.
- Van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, Versteeg HH. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside. *Blood*. 2012; 119 (4): 924-932.
- Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. *Cancer*. 2012; 118 (14): 3468-3476.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007; 110 (10): 2339-2346.
- Catalano O, Nunziata A, de Lutio di Castelguidone E, d'Errico AG. Thrombosis and cancer: spectrum of multidetector CT findings in oncologic patients with thromboembolic disease. A pictorial review. *Acta Radiol*. 2011; 52 (7): 730-737.
- Debourdeau P, Farge D, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (1): 71-80.
- Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3665-3675.
- Farge D, Durant C, Villiers S et al. Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2010; 125 (Suppl 2): S108-S116.
- Monreal M, Falgá C, Valdés M et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (9): 1950-1956.
- Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol*. 2005; 16 (5): 696-701.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (6): 809-815.
- Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343 (25): 1846-1850.
- Farge-Bancel D, Bounameaux H, Brenner B, Büller HR, Kakkar A, Pabinger I et al. Implementing thrombosis guidelines in cancer patients: a review. *Rambam Maimonides Med J*. 2014; 5 (4): e0041.
- Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Francis CW, Lyman GH. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res*. 2010; 126 (2): 113-118.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (Suppl 1): I9-16.
- Salama P. Thrombosis and cancer. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27 (Suppl 3): 45-51.
- Elyamany G, Alzahrani AM. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014; 8: 129-137.
- Falanga A, Rickles F. Pathophysiology of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin Thromb Haemost*. 1999; 25 (2): 173-182.
- Molnar S, Guglielmone H, Lavarda M, Rizzi ML, Jarachum G. Procoagulant factors in patients with cancer. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2006; 40 (4): 483-489.
- Eilestsen K, Osterud B. Tissue factor: (patho)physiology and cellular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15 (7): 521-538.
- Tormoen GW, Haley KM, Levine RL, McCarty OJ. Do circulating tumor cells play a role in coagulation and thrombosis? *Front Oncol*. 2012; 2: 115.
- Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res*. 2001; 102 (6): V215-524.
- Felding-Habermann B. Tumor cell-platelet interaction in metastasis disease. *Haemostasis*. 2001; 31 (Suppl 1): 55-58.
- Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22 (1): 61-69.
- Davila M, Amirkhosravi A, Coll E, Desai H, Robles L, Colon J et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (9): 1517-1524.
- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002; 87 (6): 1076-1077.
- Chew H, Wun T, Harvey D et al. The incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (4): 458-464.
- Walker AJ, West J, Card TR, Humes DJ, Grainge MJ. Variation in the risk of venous thromboembolism in people with colorectal cancer: a population-based cohort study from England. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (5): 641-649.

35. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (7): 1112-1118.
36. Hanna N, Bikov KA, McNally D, Onwudiwe NC, Dalal M, Mullins CD. Impact of venous thromboembolism on mortality of elderly medicare patients with stage III colon cancer. *Oncologist.* 2012; 17 (9): 1191-1197.
37. Toledano TH, Kondal D, Kahn SR, Tagalakis V. The occurrence of venous thromboembolism in cancer patients following major surgery. *Thromb Res.* 2013; 131: 1-5.
38. Xie YZ, Fang KF, Ma WL, Shi ZH, Ren XQ. Risk of postoperative deep venous thrombosis in patients with colorectal cancer treated with open or laparoscopic colorectal surgery: A meta-analysis. *Indian J Cancer.* 2014; 51 (Suppl 2): e42-44.
39. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. 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; 141: e227S-277S.
40. Ay C, Pabinger I. Predictive potential of haemostatic biomarkers for venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.* 2012; 129 (Suppl 1): S6-S9.
41. Ahern TP, Horváth PE, Spindler KL, Sorensen HT, Ording AG, Erichsen R. Colorectal cancer, comorbidity, and risk of venous thromboembolism: assessment of biological interactions in a Danish nationwide cohort. *Br J Cancer.* 2016; 114: 96-102.
42. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26 (1): 45-51.
43. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Watanabe T. Thrombocytosis before pre-operative chemoradiotherapy predicts poor response and shorter local recurrence-free survival in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28 (4): 527-535.
44. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (16): 1232-1239.
45. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011; 22 (6): 1404-1412.
46. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300 (19): 2277-2285.
47. Al-Shamsi HO, Al Farsi A, Anjum M, Shen H, Zbuk K, Cook RJ et al. Thrombotic events in metastatic colorectal cancer patients treated with leucovorin, fluorouracil and irinotecan (FOLFI) plus bevacizumab. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6 (3): 274-279.
48. Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2002; 28 (1): 89-99.
49. Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res.* 2013; 5: 165-178.
50. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg.* 1992; 127 (3): 310-313.
51. Silva P, Rosales M, Milheiro MJ, Santos LL. Pulmonary embolism in ambulatory oncologic patients. *Acta Med Port.* 2015; 28 (4): 463-468.
52. Kim J, Bae BN, Jung HS, Park I, Cho H, Gwak G et al. Risk factors of a pulmonary thromboembolism after colorectal surgery. *Ann Coloproctol.* 2015; 31 (5): 187-191.
53. Iqba N, Sharma A. Cerebral venous thrombosis: a mimic of brain metastases in colorectal cancer associated with a better prognosis. *Case Rep Oncol Med.* 2013; 2013: 109412.
54. Ozen A, Cicin I, Sezer A, Uzunoglu S, Saynak M, Genchellac H et al. Dural sinus vein thrombosis in a patient with colon cancer treated with FOLFI/bevacizumab. *J Cancer Res Ther.* 2009; 5 (2): 130-132.
55. Sereno M, Montoro FJ, Casanova C, Gutiérrez GG, Ojeda J, Casado ES. An unusual cause of respiratory failure in a colon cancer patient. *Mol Clin Oncol.* 2015; 3 (5): 1152-1154.
56. Gross CP, Galusha DH, Krumholz HM. The impact of venous thromboembolism on risk of death or hemorrhage in older cancer patients. *J Gen Intern Med.* 2007; 22 (3): 321-326.