



TROMBOEMBOLISMO POST-OP en pacientes de GINECOLOGIA ONCOLOGICA

"UNA COMPLICACION LETAL, PERO PREVENIBLE"



I SIMPOSIO DE CANCER
GINECOLOGICO

CORDOBA 11 DE ABRIL 2019

Dr José M Ceresetto
Servicio de Hematología

H+B
HOSPITAL BRITANICO
DE BUENOS AIRES



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

USTEDES SABEN DE QUE SE VAN A MORIR SUS
PACIENTES OPERADOS POR UN TUMOR?

TVP íleo-femoral

Aproximadamente el
50% de las TVP
que comienzan en la cirugía,
se autolimitan



TVP distal
Silente = 38%



TEP clínico

Quién hará
TEP fatal?

3% cx oncológica

Clarke-Pearson 1998
Congreso SGO

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Pacientes Cáncer

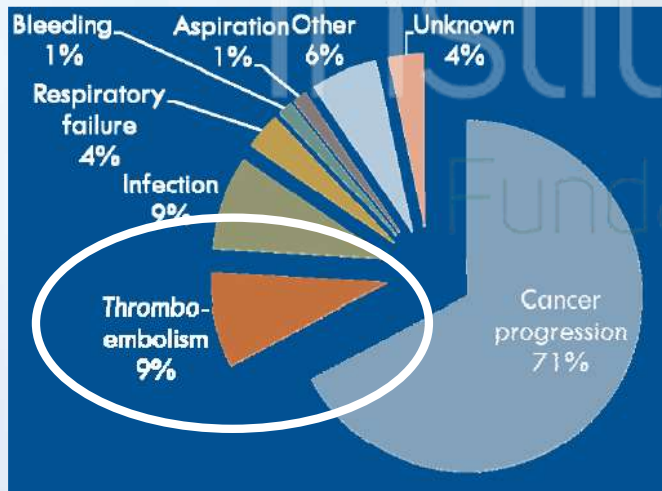


50 % ETEV
en autopsia

En 966 autopsias consecutivas 56% muertes asociadas a TEP tenían cáncer
Saeger Pathol Res Pract 1994;190:394

TEP FATAL:
CAUSA MÁS FRECUENTE DE MUERTE
POTENCIALMENTE PREVENIBLE

1 de cada 7 pacientes con cáncer que mueren en el hospital mueren por ETEV



- El TEP es la 2º causa de muerte en paciente con cáncer luego de la progresión del Tumor (Khorana, J Thr Hemost 2007)

- EL TEP ES PRINCIPAL CAUSA MUERTE EN POSTOPERATORIO CX ONCOGINECO (Agnelli Ann Surg 2006;243:89-95)

Trombosis es una complicación común en pacientes con cáncer

Mousa. Sem Th Hem. 2002
Francis. Sem Th Hem. 2002
Geerts. Chest. 2005
Sorensen Nejm 2000



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



TEP es responsable del 40% muertes post CX oncoginecológica

Clarke-Pearson. Curr Opin Obst Gynecol 1993

1) Sobre 19.161 cirugías el TEP fatal fué el 2.3% en pacientes con Cáncer contra 0.4% en pacientes sin Cáncer. Huber, Arch Surg 1992;127:310-13

2) Kakkar. Throm Hemost 2001	Cáncer (n = 6124)	Sin cáncer (n = 16,954)	p
Autopsia	20 (0.33%)	15 (0.09%)	0.0001
Mortalidad post operatoria	192 (3.14%)	12 (0.71%)	0.0001

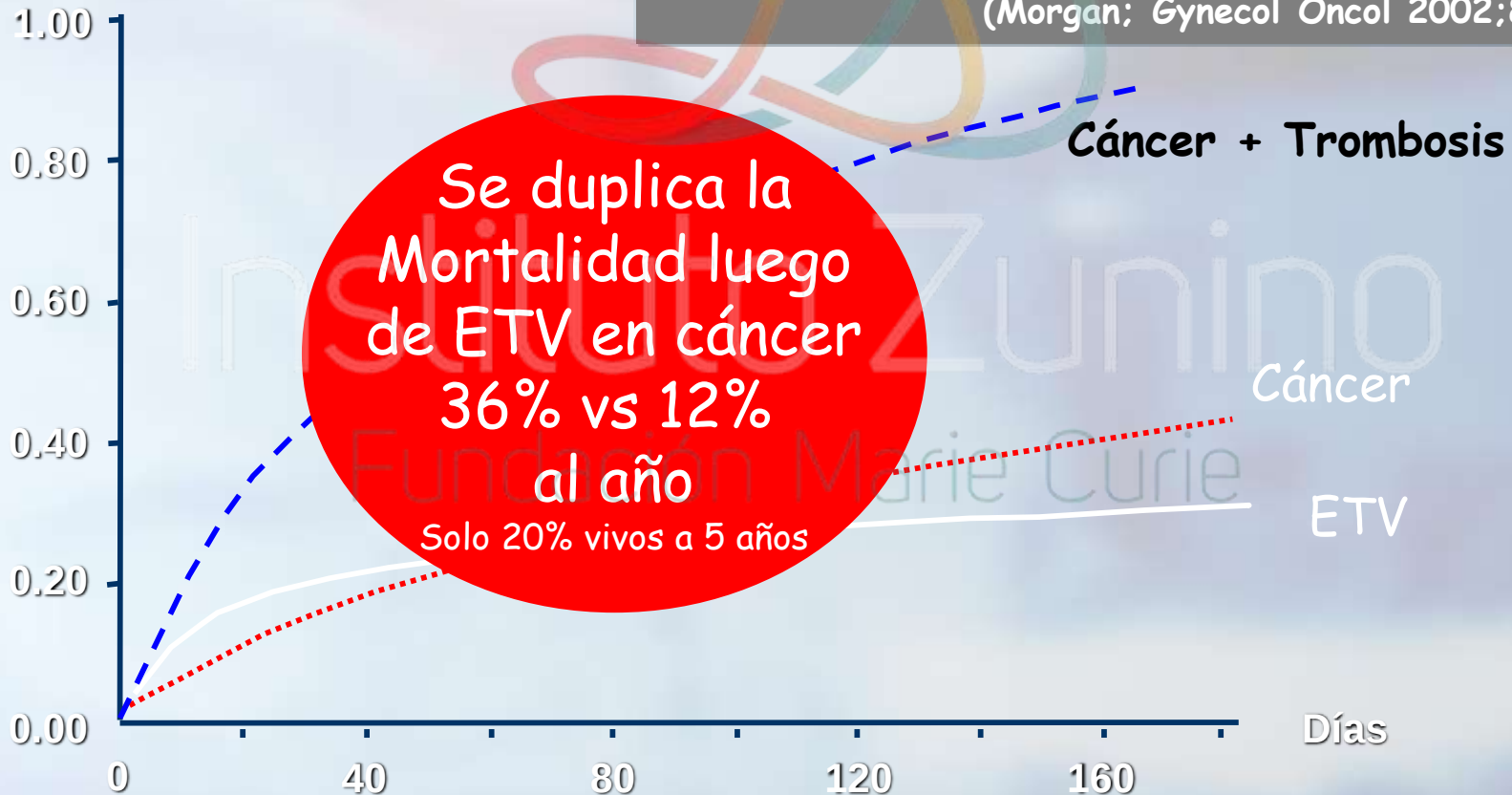
3) En 507 ptes con cx ginecológica por cancer riesgo TEP es 14 veces mayor que cx benigna (Martino Obstet Gynecol 2006;107:666-71)

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Probabilidad de muerte ETV + CANCER

Registro prospectivo 10 años

- Cx ca ovario(45%) útero (27%) y cuello (28%)
 - Enf avanzada en 2/3 (E III/IV)
 - 7.8 meses sobrevivió con TVP vs 29 ms sin TVP
- (Morgan; Gynecol Oncol 2002;84:67-71)



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



NO LO VEMOS:

- 1) POR CADA TEP TRATADO QUE FALLECE HAY 2.5 CASOS NO DIAGNOSTICADOS: no se detecta antes de la muerte
NO SE SOSPECHA:

En 2388 autopsias : 10% murieron por TEP
(Cohen AT, Lancet 1989)

- 68% no tenían cáncer
- 83% con TVP (solo 19% síntomas previos)
- Solo en 3% se había investigado TVP
- Solo el 24% eran postoperatorios

DE 100 PACIENTES que MUEREN por TEP:

- 59 error diagnóstico (ICC, NAC)
- 34 muerte súbita
- 7 solamente TEP tratado

Cohen AT, Th Hemost 2007;98:756-64



- 2) EL 74% DE LAS TROMBOSIS OCURREN LUEGO DEL ALTA
- CX oncológica PROMEDIO 21 DIAS DE CIRUGIA
 - MUCHAS VECES EL CIRUJANO NO SE ENTERA

“BLEEDING IS A SURGICAL PROBLEM, BUT A CLOT IS AN ACT OF GOD”

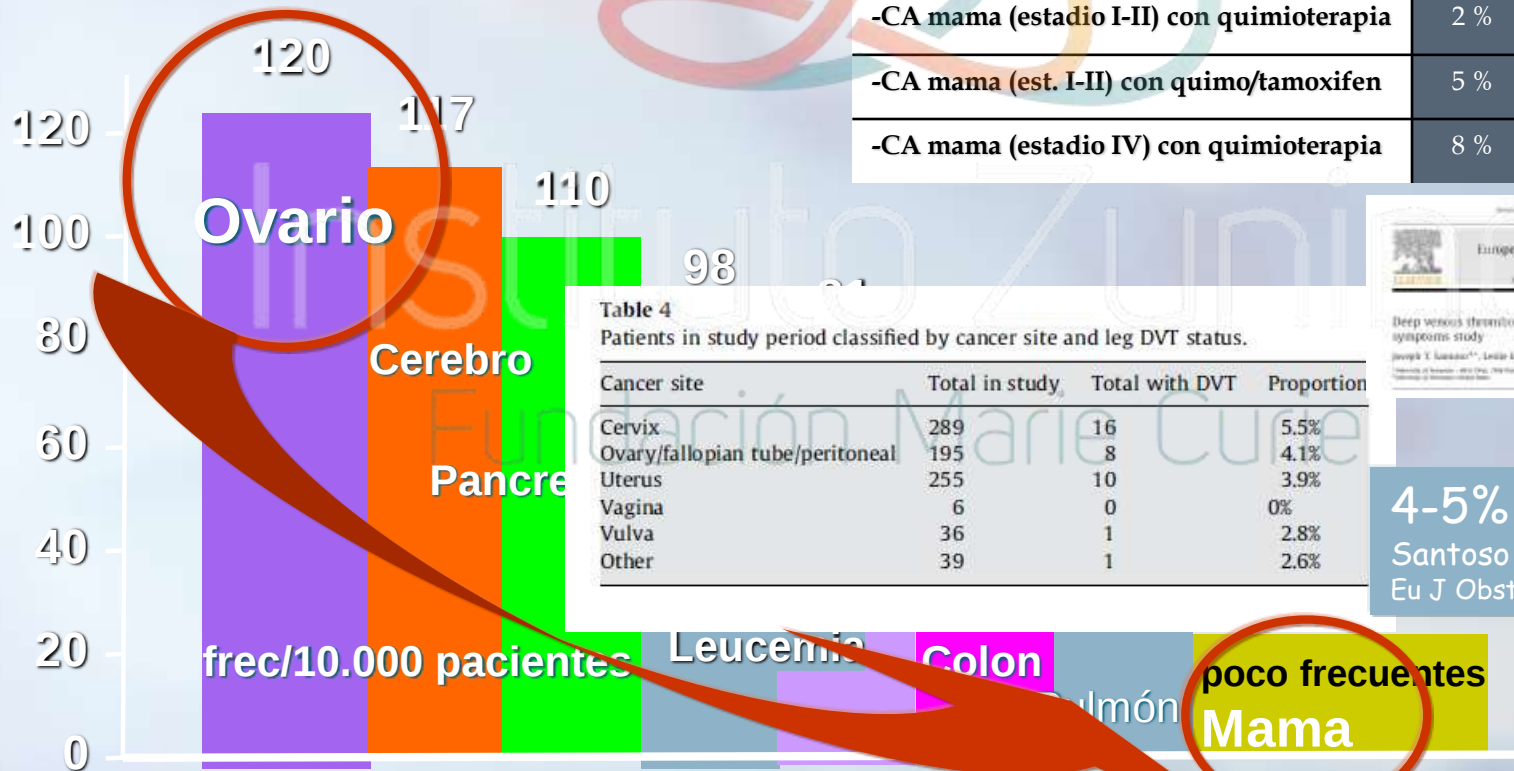
TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

TVP/TEP

- 15% Ca Ovario a 30 días pero 30% si QT
- 20% Ca útero
- < 3% Ca mama pero 5% con QT

(Von Tempelhoff. Clin Appl Throm Hemost 1999;5:92-104)

1) FRECUENCIA POR TIPO DE TUMOR, TRATAMIENTO Y ESTADIO



-CA mama (estadio I-II) sin tto sistémico	0,2 %
-CA mama (estadio I-II) con quimioterapia	2 %
-CA mama (est. I-II) con quimo/tamoxifen	5 %
-CA mama (estadio IV) con quimioterapia	8 %



4-5% con TVP clínica
Santoso
Eu J Obst Gynecol 2009;144:173-6

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Comparado con pacientes no oncológicos sometidos a procedimientos similares, **los pacientes oncológicos** sometidos a cirugía tienen:

3X

Aumento de riesgo de trombosis venosa profunda postquirúrgica
INCLUIDA LA CX LAPAROSCOPICA

Lap exploradora de 0.7% asciende a 2.4% con cáncer

Ca endometrio cx anexo-histerectomía: - 2% TVP cx abierta

- 2% TVP cx laparoscópica

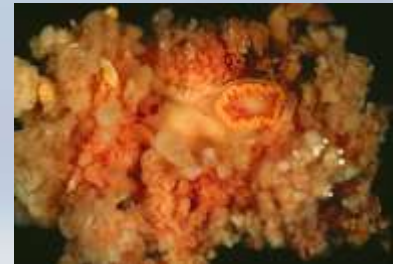
Walker, J Clin Oncol 2009;27:5331-6

3X

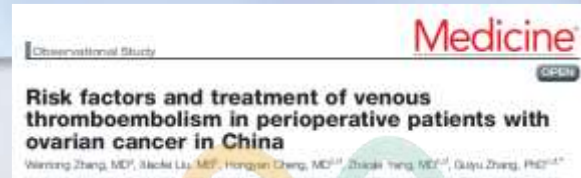
Aumento de riesgo de embolia pulmonar mortal

2.5X

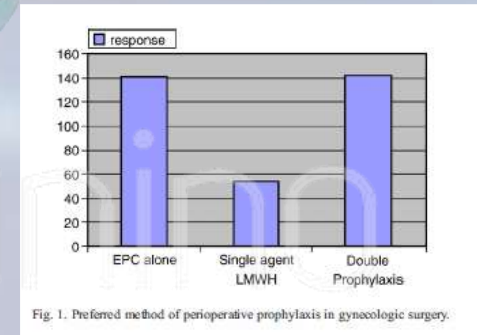
Aumento de riesgo de sangrado mayor



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



Y en GINECOLOGIA ONCOLOGICA COMO ANDAMOS?



ENCUESTA A 1073 MIEMBROS SGO en 2007

EN CX ONCOGINECOLOGICA:

- Solo 36% dan Heparina preop
- El 40% usan solo métodos mecánicos
- Solo el 11% hacen profilaxis extendida
- 42% usan doble profilaxis

Martino. Gynecol. Oncol 2007;106:439-45

Table 5

Duration of postoperative LMWH

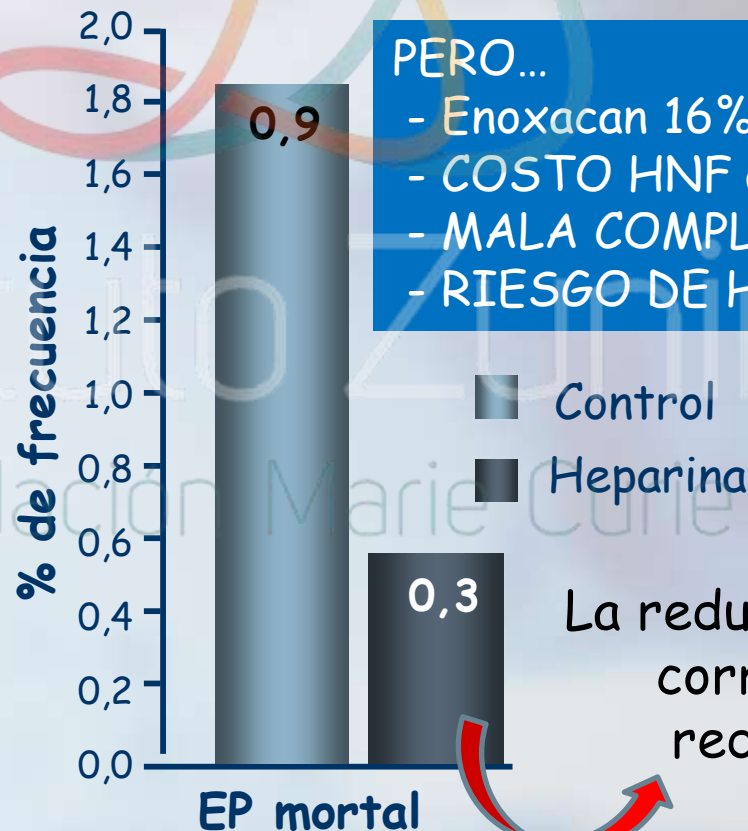
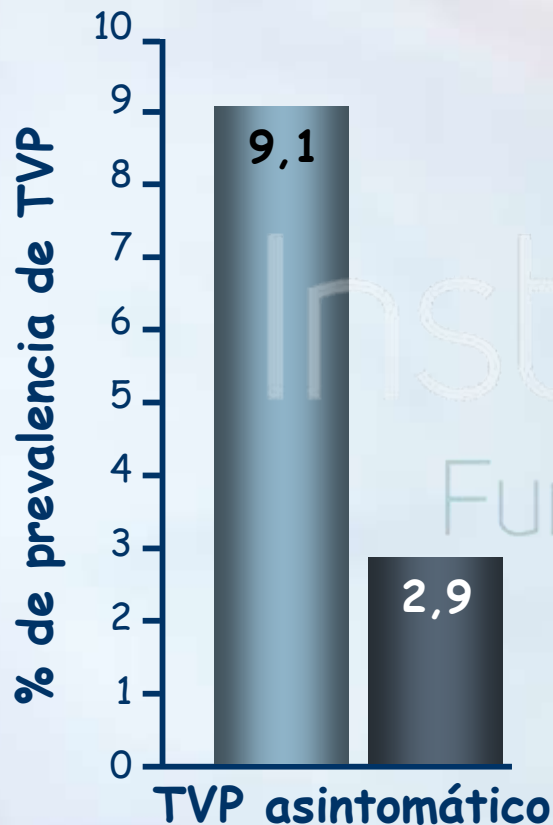
	Total response (%)
How long from the date of surgery do you prefer to use a LMWH for prophylaxis in cancer patients?	
Only while in-patient	150 (45)
<7 days after surgery	39 (12)
8-14 days after surgery	20 (6)
15-30 days after surgery	19 (5)
>30 days after surgery	2 (6)
I do not use any additional prophylaxis other than EPC	17 (5)
Other	30 (9)

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Heparina no Fraccionada

La profilaxis con HNF es muy efectiva !

- Única que demuestra menor mortalidad (18%)
- No sirve HNF x 2 en ONCOGINECOLOGIA (Clarke-P 1983)
- HNF x 3 es efectiva 18% a 9% TVP post cx (Clarke-P 1990)



PERO...

- Enoxacan 16% TVP HNF (BJ Surg 1997)
- COSTO HNF alto (enfermería)
- MALA COMPLIANCE 3 SC X DIA
- RIESGO DE HIT

La reducción de EP mortal correlaciona con la reducción de TVP

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

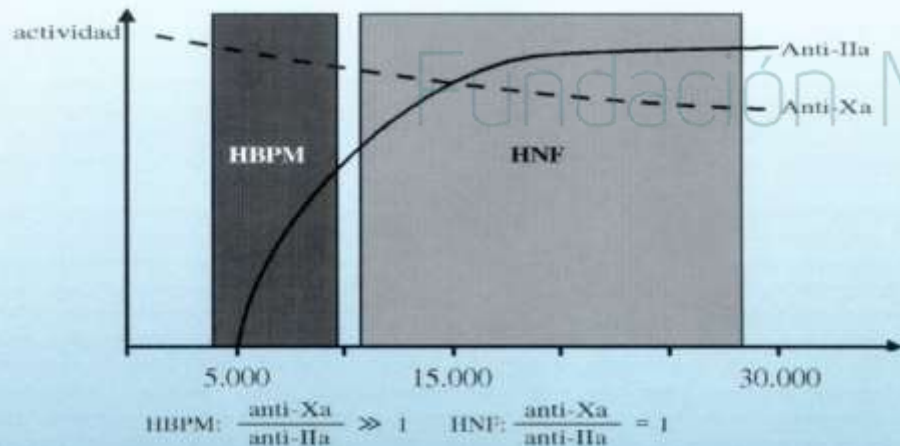
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR



UNICA DISPONIBLE HOY EN ARGENTINA
ENOXAPARINA 40 MG X DIA

VENTAJAS

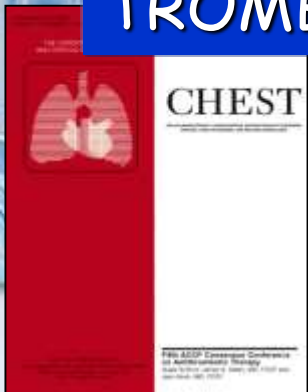
- Mayor Vida Media (1 dosis)
- Alta Biodisponibilidad
- Mayor eficacia en alto riesgo
- Amplia experiencia
- Bajo Costo Hospitalario
- Menor Sangrado
- Jeringa Autodescartable
- Menor HIT y osteoporosis



PROBLEMAS

- Inyección SC diaria
- Difícil obesos > 120 kg (40 c/12 hs)
- Monitoreo plaquetas
- HIT
- COSTO (Ambulatorio)
- Timing 1° dosis (luego de 6 hr/ antes de 12)
- Anestesia raquídea
- Insuficiencia renal

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



Cirugía General

**Profilaxis
Antitrombótica
Consenso ACCP 2012
Según score CAPRINI**

<u>Alto riesgo</u> Cirugía Mayor en pacientes > 40 años, con factores adicionales de riesgo: CANCER	HNF (5,000 U c/8 hrs), HBPM (> 3000 UAXa/d), Fondaparinux 2.5 mg/d (Grado 1A)
<u>Muy alto riesgo por multiples factores de riesgo</u>	Método farmacológico + mecánico con Medias Compresivas Graduadas o CMI (Grado 1C)
<u>Alto riesgo de sangrado</u>	Inicialmente método Mecánico, cuando el riesgo de sangrado se reduce regresar a un método farmacológico (Grade 1A)

DURACION DE LA PROFILAXIS EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

Riesgo moderado y alto	Profilaxis por 7-10 días
<u>Grupo FR adicionales:</u>	Continuar con la Tromboprofilaxis con HBPM por hasta 28 días (2A)

PERO REALMENTE HACEMOS ESTO?

NO

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

COMO EVALUAR RIESGO ETV POR CIRUGIA

Puntaje	Riesgo	Incidencia VTE	Factores de Riesgo
1	Bajo	2%	Edad: 41-60 años- Cirugía menor- BMI > 25 kg/m ² - Sme. varicoso- embarazo o puerperio- sepsis ≤ 30 días- anovulatorios o terapia de reemplazo hormonal- Enfermedad pulmonar severa incluyendo neumonía ≤ 30 días- Función respiratoria anormal (EPOC)- Infarto agudo de miocardio – Insuficiencia cardíaca congestiva ≤ 30 días – Enfermedad inflamatoria intestinal- Paciente médico con reposo en cama- transfusión ≤ 30 días
2	Moderado	10-20%	Edad: 61-74 años- Cirugía artroscópica- Cirugía mayor a cielo abierto (>45 min) – Laparoscopia (>45 min)- Neoplasia actual o previa- Reposo en cama (> 72 hs) – inmovilización por yeso- Cateter venoso central- BMI > 40 kg/m ²
3	Alto	20-40%	Edad: ≥ 75 años- Antecedente de TEV- Historia Familiar de TEV- Trombofilia - Trombocitopenia inducida por heparina- Neoplasia actual o quimioterapia
5	Muy alto	40-80%	Stroke ≤ 30 días – Artroplastia electiva- Fractura de cadera, pelvis o miembro inferior- Injuría espinal aguda (parálisis) ≤ 30 días- BMI > 50 kg/m ² - Trauma múltiple ≤ 30 días- Cirugía mayor ≥ 3 hs

Modificado de Ref. 7 y 8

SCORE DE CAPRINI avalado por ACCP

- **CANCER** activo: 3 puntos
- Cirugía > 45 MIN: 2 puntos
- Edad > 40 años: 1 punto

YA TIENE > 5 PUNTOS

- Laparoscopia = que cx abierta
- 3 puntos si > 3 hrs

**Entre 95-98% Cx
oncoginecol tienen
muy alto Riesgo**

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

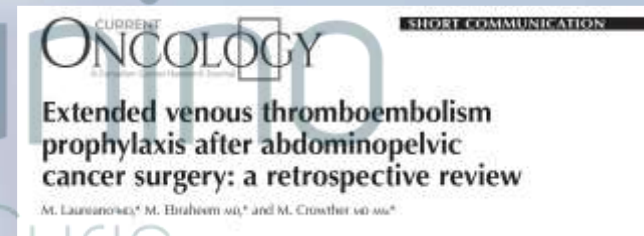
Todas las GUIAS actuales de profilaxis recomiendan extenderla por 4 semanas luego de cirugía abdominal erradicativa por cáncer

- ACCP 2012 (1B)
- Sociedad Americana de Oncología Clínica (J Clin Oncol 2007;25:5490-505)
- National Comprehensive Cancer Network
- Guías Europeas de profilaxis antitrombótica

CIRUGIA GINECOLOGICA Profilaxis de corto plazo



7-10 días



Pero esto NO basta para los
pacientes oncológicos

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



Profilaxis Extendida una nueva forma de hacer profilaxis

- 1) La INTERNACIÓN hoy es más corta: Rara vez permanecen internados por 10 días como en los trabajos de investigación.
- 2) Hasta un 75% de los TEV son en pacientes ambulatorios pero 50% de ellos cursó internación reciente y solo el 40% recibió profilaxis adecuada.
- 3) Es la principal causa de REINTERNACION luego de cirugía mayor de alto riesgo de TVP
- 4) Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEV luego de una internación, tuvieron una estadía menor a 4 días.

Spencer, Arch Int Med 2007;167:1471-75

Seddighzad Thromb Hemost 2007;98:1220-25

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



- @RISTOS: Registro Italiano profilaxis cx oncológica
n= 2373 ptes

82% profilaxis adecuada en internación pero solo 30% luego del alta
TVP/TEP promedio a 17 días de cx

Muerte 1.72 % al mes (por TEP 50%)

**“La alta incidencia de eventos trombóticos tardíos sugiere la
necesidad de extender la profilaxis luego del alta”**

Agnelli, Ann Surg 2006;243:89-95

Fundación Marie Curie

- RIETE: Registro español de ETV

Promedio profilaxis post cx por cáncer: 13 días

Apenas el 19% de las trombosis ocurren antes de 10 días

56% de los eventos ya habían terminado la profilaxis estandar

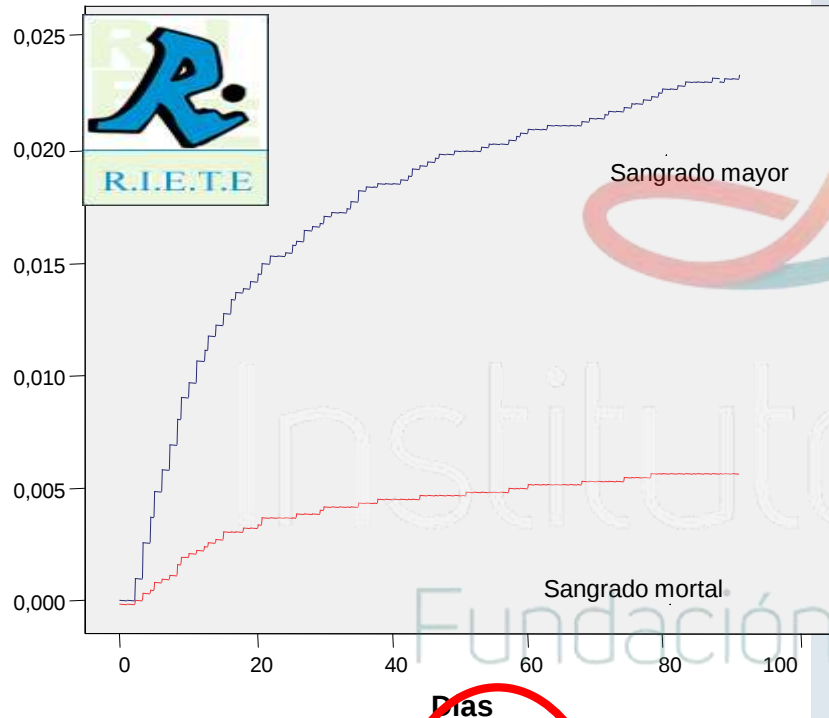


Arcelius, Thromb Hemost 2008;99:546-51



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Incidencia acumulativa



Deben ver la imagen de los 30 días y no la de los 7 días

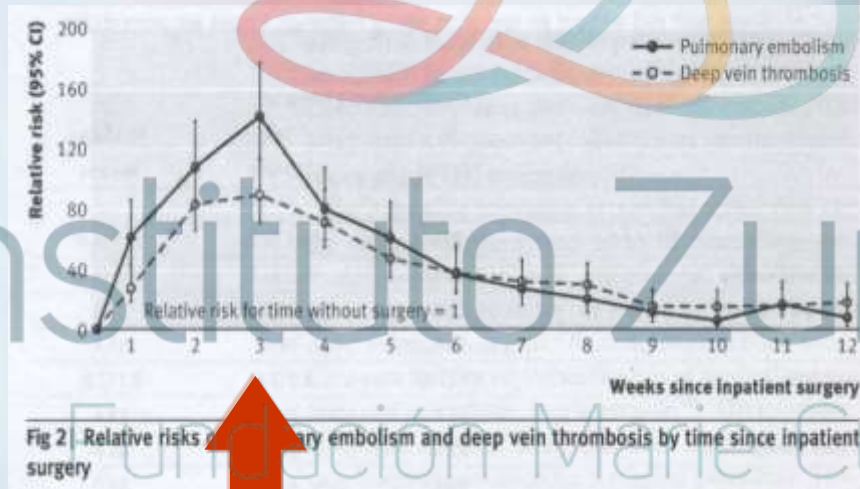
2.684 pacientes con ETV pos-quirúrgico
Tiempo hasta EP fatal y sangrado fatal a 30 días
18 muertes vs 3 muertes

CIRUGÍA	Día 7	Día 15	Día 30	Día 60	Día 90
EP Mortal	1 (3,3%)	10 (33%)	18 (60%)	25 (83%)	27 (90%)
Sangrado mortal	1 (7,7%)	3 (23%)	3 (23%)	8 (62%)	12 (92%)

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

ETV ocurre luego del ALTA
SOLO HACEMOS PROFILAXIS EN INTERNACION
No lo vemos, No lo diagnosticamos

Profilaxis
~ 1 semana



Millon Women Study
BMJ 2009

Registro prospectivo UK

Riesgo x 40 1er semana

Riesgo x 110 3er semana

No hay diferencia entre
Internado y ambulatoria

Cirugía

Alta

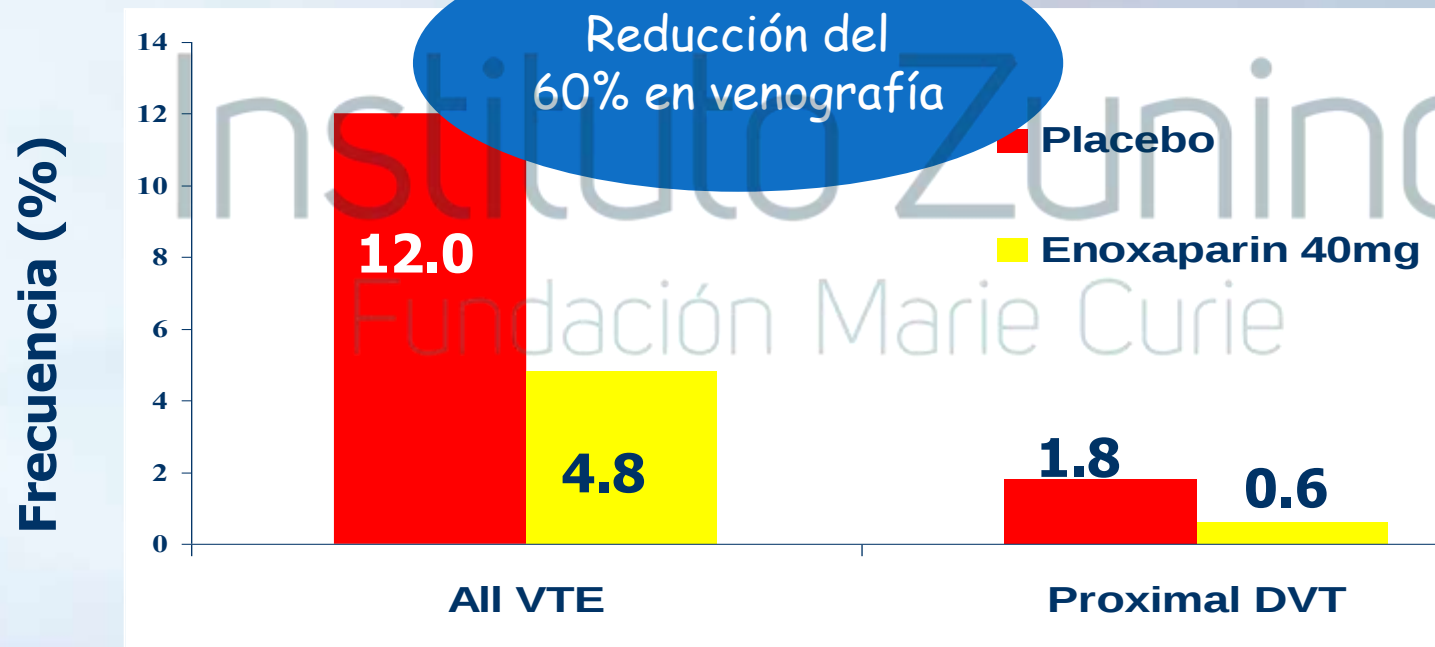
Tiempo

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

ENOXACAN II

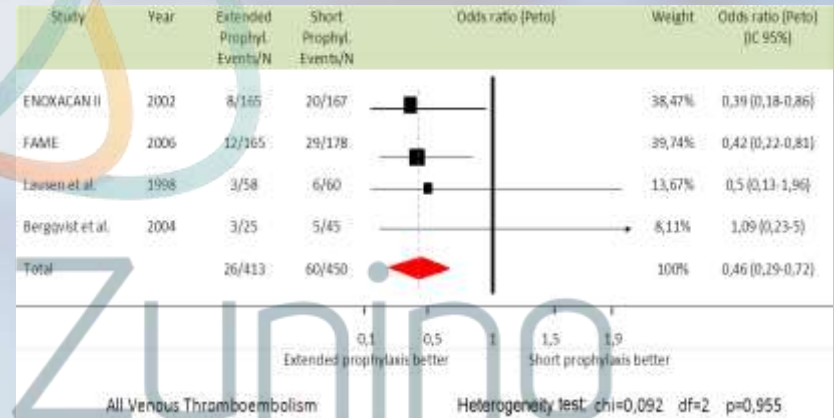
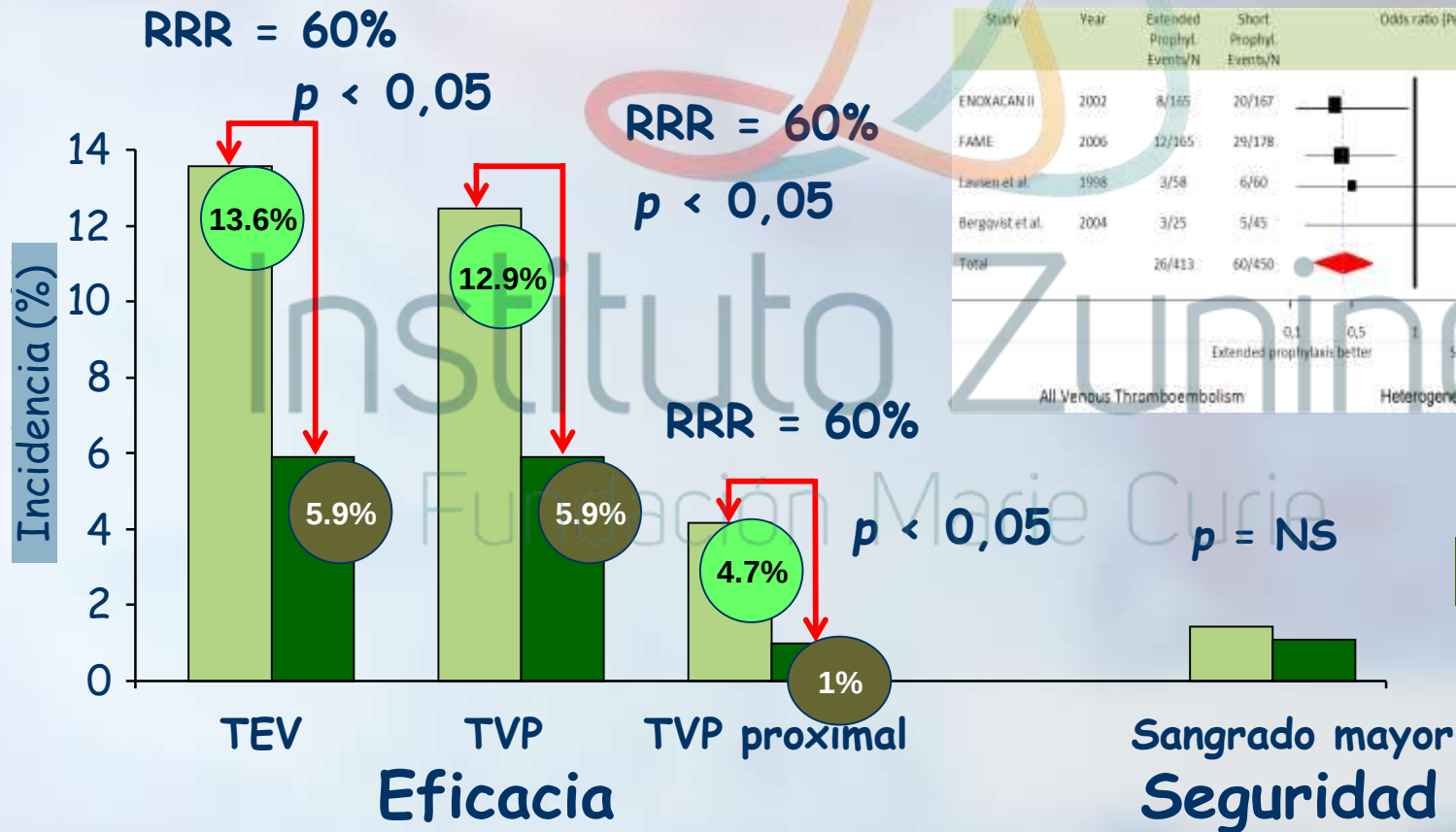


enoxaparina vs placebo x 30 días luego de 7 días de profilaxis en cirugía programada, curativa, abierta, > 45 minutos para tumores de abdomen y pelvis (332 pacientes)



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

Meta-análisis: la trombopprofilaxis extendida con HBPM es eficaz y no incrementa el riesgo de sangrado mayor



HBPM internado

HBPM extendida

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

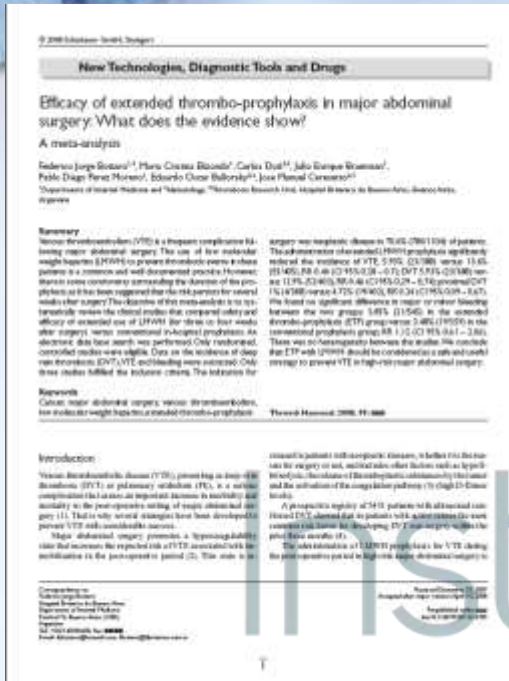
Extended thromboprophylaxis in Major Abdominal Surgery. What does the evidence show: A meta-analysis

- Casi 900 pacientes evaluados, 71% cirugía x cáncer
- Profilaxis extendida vs convencional por 7 días
- "The results of our study show that extended prophylaxis with LMWH should be considered as a safe and useful strategy to prevent VTE in high risk major abdominal surgery"

Bottaro, Ceresetto et al, Thrombosis and Haemostasis 2008;99: 1104-1111

Y ESTO PASA EN LA VIDA REAL?

NO → Revisión 105 pacientes CANCER Y CX ABDOMINAL (38% ginecol)
SOLO 3 ptes prof EXTENDIDA A 30 DIAS EN MACMASTER (CANADA)
(Crowther M, Current Oncology 2019;26:106-110)
→ MARKETSCAN USA Solo 18% ca OVARIO y 12% ca UTERO EXTENDIDA
(Wright I Gynecol Oncol 2016;141:531-37)



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



Cirugía Laparoscópica

Cirugía mínimamente invasiva en oncoginecología

- Tiene menor riesgo? Si en cx benigna pero en cx de cáncer?
 - Menor trauma cx - No retractores - Alta temprana y deambulación
- One million woman study: En cx de CANCER es igual cx ambulatoria
- GOG-LAP2 ca endometrio cx lap vs abierta: NO DIFERENCIA en TEP en 1248 lap (Walker JL J Clin Oncol 2009;27:5331-36)
- En cirugía oncológica 50% menos ETV en histerectomía lap 1% vs 2.3%

1) > 60 años
2) con cx lap > 180- 150 minutos
3) BMI >30kg/m²
4) OVARIO (> 10 cm diámetro)

5) Enf. oncologica DISEMINADA
6) Antecedente TVP/TF/ACO
7) CAPRINI > 8
8) Tipo HISTOLOGICO agresivo

**DAR
PROFILAXIS**

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA



GUIAS ARGENTINAS PROFILAXIS ETV (VAZQUEZ F MEDICINA 2013;73 supl II)

- 1) HBPM > 4000UaXa o Fondaparinux 1 xd o HNF 5000 UI 3xd en prevención de ETEV postoperatorio en cáncer por 7-10 días. Se sugiere HBPM sobre HNF (Grado 1 A)
- 2) En pacientes bajo riesgo hemorrágico y alto riesgo de ETEV indicada HBPM en profilaxis prolongada 4 semanas (Grado 2B). Considerar costos y preferencias del paciente.
- 3) En cirugía laparoscópica puede recomendarse el mismo régimen de profilaxis que en la cirugía convencional - Los nuevos anticoagulantes orales no han sido evaluados en pacientes en cirugía oncológica

GUIAS INTERNACIONALES

(Barber E, Gynecol Oncol 2017;144:420-27)

- 1) No es útil profilaxis MECANICA SOLA excepto laparosc
- 2) IDEAL PROFILAXIS COMBINADA HBPM y Medias/CMI
- 3) Laparoscopia bajo riesgo NO REQUIERE o solo mecanica? (útero,<180min)



TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

**DROGAS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTAS
TIENEN LUGAR EN LA PROFILAXIS del CANCER?
Evito inyecciones a un costo menor a HBPM**

- 1) NO HAY ESTUDIOS DE PROFILAXIS:
 - EN CIRUGÍA ABDOMINOPELVIANA NO HAN SIDO EVALUADOS
 - SON ORALES POR LO QUE EN POSTOP INMEDIATO NO
 - En pacientes clínicos ninguno de los AOD (MAGUELLAN, ADOPT)
- 2) INTERFERENCIA DE DROGAS QUIMIOTERAPIA AOD COMO... Plaxitaxel, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, Ifosfamida, Carbozatinib
- 3) TAL VEZ TENDRIAN UN LUGAR EN PROFILAXIS ALEJADA
X 1 MES LUEGO DEL ALTA Y con HBPM LOS PRIMEROS 4-5 DIAS
PERO NO HAY ESTUDIOS QUE LO AVALEN
USO OFF LABEL

TROMBOPROFILAXIS en GINECOLOGIA ONCOLOGICA

NO SE ME OLVIDE DE LA PROFILAXIS COMPAÑERO

Yo le aseguro Señor
con evidencia confirmo
que si tienes un TUMOR
hay trombosis te lo firmo!

Con la ENOXA vamos bien
no te hagas una ensalada
si NO haces la profilaxis
es que no entendiste nada!



Esta historia la escuché
Esta historia que resalta
Se la indicaron "un me"
y suspendieron al ALTA



Con los "nuevos" tengo un lío
No tenemos experiencia
y encima hay interferencia
yo, no lo usaría!

Y esto... no es secundario
un trombo es muy peligroso
Si tenés un CA de OVARIO
no podes hacerte el oso

Como ya dijo un "prócer"
este gaúcho te asegura
que en PROFILAXIS y CÁNCER
NO SE ESCAPE la tortuga!!