



11209
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO 102

HOSPITAL ESPAÑOL 3ej-

TROMBOSIS VENOSA Y CANCER

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE
CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A E L
DR. SANTIAGO VELASCO ELIZALDE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

Abril 1992.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAG.
OBJETIVOS E HISTORIA	1
INSIDENCIA	4
TOMBROSIS COMO SINDROME PARANEOPLASICO	6
MATERIAL Y METODO	7
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	21

OBJETIVOS

La asociación de enfermedad maligna y trombosis venosa profunda (TVP), es una relación bien establecida. La importancia en el reconocimiento entre estas dos entidades radican los objetivos del presente estudio que son los siguientes:

1. El reconocimiento de los pacientes con neoplasias avanzadas por la presencia de posible coagulopatía y el tratamiento de la misma si ya existe.

2. El reconocimiento de la TVP como síntoma inicial de una posible neoplasia oculta.

3. La utilidad de la Tomografía Axial Computada como método inicial de diagnóstico en estos pacientes.

HISTORIA

La asociación de neoplasias y coagulopatías ha sido conocida desde Trousseau quién fue el primer en descubrir "tromboflebitis migratoria" en 1865. El hizo notar que tumores viscerales fueron mas frecuentemente encontrados en autópsias de pacientes quienes manifestaron "flebitis obliterativa", y también notó que la trombosis no pudo haber sido atribuida

a simple invasión vascular o a compresión mecánica de los vasos.

Sprul en 1938, revisó una serie de 111 pacientes con trombosis practicandolos estudio postmorten. Sus datos demostraron una alta frecuencia de trombosis asociadas con neoplásias ocultas: 56% de los pacientes tubieron cáncer de cuerpo y cola del páncreas. Subsecuentemente Leach, Anilan, Hoer, Harper y Oster desacreditaron los datos de Sproul y en su lugar afirmaron que la insidencia de cáncer pancreático asociado con trombosis fueron similares a la insidencia de neoplásias de estómago y colon (18% VS 17% y 11% respectivamente).

En 1976 Oster revisó todos los casos publicados y calculó la frecuencia de trombosis idiopática asociada con neoplásias siendo entre 3 y 15%.

En esta revisión en el carcinoma de pulmón tuvo la frecuencia más alta (22%). Las anomalias de la coagulación asociadas con cáncer pueden tomar varias formas; de tromboflebitis y tromboembolismo pulmonar, embolización arterial y diátesis hemorrágica.

Sin embargo, el riesgo relativo para cáncer en los pacientes con TVP, uno debe de considerar cuidadosamente el

riesgo absoluto antes de concluir que una investigación vale la pena para detectar la neoplásia oculta. O por el contrario antes de concluir que no existe una neoplásia oculta sin realizar una investigación bien dirigida. Los datos indican que individuos menores de 50 años de edad, el riesgo de cáncer es 11 veces mayor que el de la población general. Sin embargo el riesgo de cáncer en aquellos mayores de 70 años es dos veces mayor en comparación con los menores de 50 años.

INSIDENCIA

La mayoría de los estudios han demostrado una baja frecuencia de flebitis y cáncer, ambos antes o después de que la neoplásia ha sido diagnosticada. Por ejemplo, a pesar, de la alta frecuencia de trombosis venosa profunda encontrada en cáncer pancreático, de los pacientes con autópsias, las manifestaciones clínicas de flebitis son completamente infrecuentes. En un periodo de 5 años Anylan et. al, observaron 179 pacientes con carcinoma pancreático, sin ningún episodio de flebitis mientras otros reportes clínicos muestran flebitis en 2 al 6% de los pacientes con cáncer pancreático. Apesar de esto, numerosos reportes describen pacientes en quienes la flebitis fue el síntoma inicial y en ocasiones la única manifestación de malignidad.

Varios reportes de autópsias han mostrado que los pacientes con cáncer tienen una mayor insidencia de trombosis venosa que los pacientes que mueren sin cáncer. La mayoría de estas trombosis fueron asintomáticas y no hubo manifestaciones clínicas sin embargo, con el advenimiento de la tecnología diagnóstica como el Eco-Doppler, y la Tomografía Axial Computada, se han convertido en padecimientos de mas fácil diagnóstico. La insidencia de cáncer diagnosticada tardiamente o encontrado solo en estudios de necrópsia, en pacientes que se pre-

sentaron con síndromes flebiticos de etiología inexplicable, es razonablemente alta.

Varias revisiones de pacientes con episodio único o recurrente de flebitis sin causa aparente, ha sido descrita del 5% al 15% en pacientes con diagnóstico tardío de cáncer, El intervalo del inicio de la flebitis al diagnóstico del cáncer puede ser de varios años, sin embargo como el intervalo incrementa la relación en la mayoría de los casos, el cáncer es diagnosticado dentro del primer año después del inicio de la flebitis.

Los hallazgos de Goldberg et al., de aquel paciente que cursa con TVP tiene 2.7 veces mayor riesgo de diagnosticarse cáncer en 5 años. Comparado con un paciente sin TVP. Algunos investigadores han promovido la búsqueda de neoplasias ocultas en pacientes con TVP. Usando un estudio similar por Griffin, no encuentro asociación tan fuerte estadísticamente, sin embargo, la incidencia del cáncer en los pacientes con TVP, fue dos veces mayor que la esperada en la población general.

TROMBOSIS COMO SINDROME PARANEOPLASICO

Un síndrome paraneoplásico es comprendido por medio de los síntomas metabólicos, distróficos y degenerativos, acompañando a neoplasias. Los cuales se originan del tumor primario o de sus metástasis pero son atribuibles a acción tumoral lejana. Estos signos pueden desaparecer espontáneamente después de retirar el tumor, y pueden reapareser con recurrencia local de la neoplásia, o sus metástasis. Esto es debido a la formación ectópica de (péptidos) hormonas y polipéptidos los cuales actúan como hormonas, y que son los causantes de varios síntomas que ocurren con neoplásias malignas. Estas substancias se desarrollan en tejidos que normalmente no son capaces de formarlas. En el contexto del Síndrome Paraneoplásico, pueden ocurrir varios síntomas, tales como erupción cutánea, cambios hematológicos desordenes neurológicos. síntomas gastrointestinales, desordenes hormonales, y síntomas esqueléticos, y en el caso de estudio el motivo que nos ocupa TVP. Tumores del tracto gastrointestinal especialmente los del páncreas son frecuentemente acompañados de Síndrome Paraneoplásico, como se vera mas adelante en el presente estudio.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 200 expedientes desde abril de 1985 hasta junio de 1991, de pacientes que ingresaron al Hospital Español de México, con diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda (TVP), de miembros inferiores y/o intrabdominal, y que no existieran factores de riesgo aparentes para TVP, (fig. 1).

Insuficiencia cardíaca
EPOC
Inmovilización prolongada
TVP previas
Cor pulmonale
Desordenes hematológicos
Alteraciones neurológicas crónicas
Postoperatorio
Fracturas lesiones, quemaduras graves
Embarazo y puerpério
Inhibidores de la ovulación
Infecciones y septicemia
Obesidad
Diuréticos
Esteroides
Trombopatías
Insuficiencia venosa previa
Alimentación artificial prolongada

Figura 1. Factores de riesgo para TVP.

De los 200 pacientes que ingresaron con diagnóstico de TVP la cual se documento por medio de Eco-Doppler, en el laboratorio Vascular del Hospital, y por medio de Flebografía convencional, se encontraron 21 (10.5%) pacientes con un padecimiento neoplásico asociado el cual se diagnóstico antes, simultáneamente y/o después del evento trombótico. De los cuales 10 fueron varones (47.6%), y 11 mujeres (52.3%), con edades que variaban de los 51 a los 90 años, con una media de 67.2 años, y una edad moda de 56 años. Los cuales fueron divididos en cuatro grupos de edad para su mejor estudio. (fig. 2).

Edad en años	número
I. 50 a 60	8
II. 61 a 70	5
III. 71 a 80	6
IV. + de 81	2
TOTAL	21

Fig. 2. Grupos de edad.

A todos los pacientes se les realizaron pruebas básicas de laboratorio entre ellos exámenes de laboratorio de coagulación, biometría hemática, exámenes de gabinete, y los métodos antes mencionados para documentar el diagnóstico de TVP, y a 20 de los 21 con la asociación de TVP y neoplasia se les practicó Tomografía Axial Computada de abdomen y pélvis en 19 pacientes (90.4%), y Tomografía Axial computada de Tórax en uno (4.7%) arrojando un total de 95.2% de pacientes que se les realizó TAC en las primeras horas a su ingreso para el manejo de su proceso trombótico.

RESULTADOS

En los resultados obtenidos se observó un ligero predominio del sexo femenino con 11 pacientes (52.3%) y 10 varones (47.6%), lo cual no fue muy significativo. Observándose una mayor frecuencia en el grupo de edad I (50 a 60 años), con 38.3%, y con una disminución progresiva de esta asociación patológica conforme aumentaba la edad, de 13.3% por cada década de la vida, presentando una relación inversamente proporcional de la asociación de TVP y cáncer con respecto a mayor edad. (fig. 3).

El tumor más frecuentemente encontrado causante de TVP, fue el adenocarcinoma del páncreas, con 5 casos, seguido por el adenocarcinoma del colon, adenocarcinoma renal, adenocarcinoma prostático, adenocarcinoma uterino, Linfoma de Hodgkin, todos ellos con 2 casos; y el resto de los tumores con un caso, (Fig. 4); solo en dos pacientes no se pudo determinar el origen del tumor primario.

El tiempo de manifestación del evento trombótico, con respecto al diagnóstico de la neoplasia se observó que en 12 pacientes (57.1%), se diagnóstico en forma simultánea, la TVP y la neoplasia; solo un paciente (4.7%), presentó el evento trombótico un mes antes del diagnóstico de la neoplasia,

TROMBOSIS VENOSA Y CANCER

frecuencia por edades

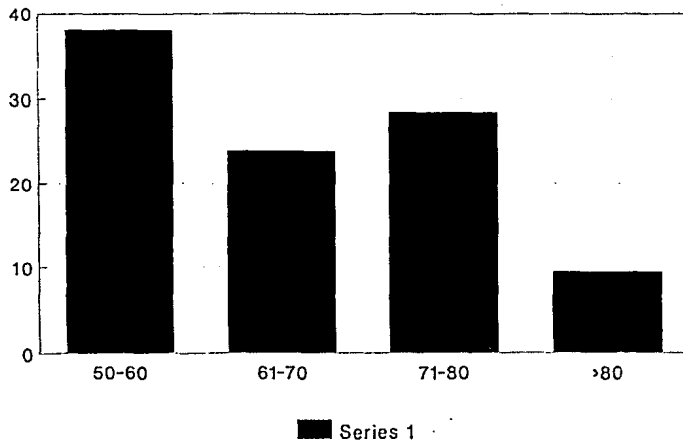


fig.3

y en 8 pacientes (38%) la trombosis apareció en un promedio de 43.7 meses después de haber diagnosticado la neoplasia, todos ellos con actividad tumoral demostrada. De estos pacientes 12 (57.1%), habían muerto a causa de una complicación del tumor; y 9 (42.8%) se encontraban vivos al momento del estudio.

El territorio afectado de la TVP fueron los miembros inferiores en 20 pacientes (95.2%), y uno con trombosis de vasos intrabdominales (vena renal), 4.7%. De la afectación de los miembros inferiores el lado izquierdo los presentaron 11 pacientes (52.3%) del lado derecho 7 pacientes (33%), bilateral 2 pacientes (9.5%) como se muestra en la figura 5.

TIPO DE TUMOR	#
1.- ADENOCARCIONOMA PANCREATICO	5
2.- ADENOCARCINOMA DE COLON	2
3.- ADENOCARCINOMA RENAL	2
4.- ADENOCARCINOMA UTERINO	2
5.- ADENOCARCINOMA PROSTATICO	2
6.- LINFOMA DE HODGKIN	2
7.- ADENOCARCINOMA DE VESICULA BILIAR	1
8.- SARCOMA RETROPERITONEAL	1
9.- CARCINOMA DE OVARIO	1
10.- TUMOR DE CELULAS PANCREATICAS	1
11.- INDETERMINADO	2
TOTAL	21

Figura 4. Tipo de tumores

La manera en que se realizo el diagnóstico de la neoplasia fue por medio de Tomografía Axial Computada en 15 pacientes (71.4%) por medio de estudios contrastados en 3 pacientes (14.2%), y por medio de biopsia transoperatoria en 3 pacientes (14.2%), todos los pacientes se corroboró el diagnóstico por estudio histopatológico posterior. (fig. 6).

TROMBOSIS VENOSA Y CANCER

TERRITORIO DE AFECTACION

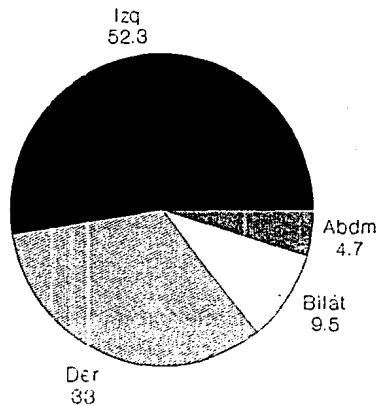


Fig.5

TROMBOSIS VENOSA Y CANCER

METODOS DIAGNOSTICOS

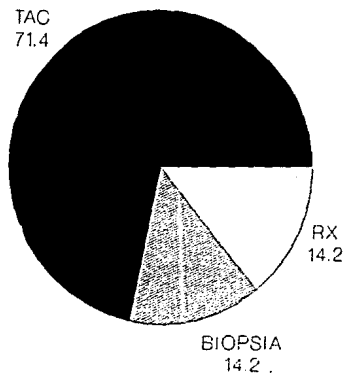


Fig. 6.

DISCUSION

Tursseau fué el primero que demostró una alta incidencia de trombosis venosa, en pacientes con enfermedad maligna avanzada, la cuestión de si ésta fué una mera coincidencia o casualidad, no ha sido adecuadamente contrastada. aunque es claro que la masa tumoral puede predisponer a producción de trombosis venosa, mediante la creación de éstasis, las alteraciones bioquímicas también inducen la trombosis. Sin embargo como lo señala Hans et al., solo una minoría es atribuida a una obstrucción mecánica, o proliferación del tejido tumoral, dentro de las venas. dentro de las posibles causas fisopatológicas que propone este mismo autor son las siguientes:

INCREMENTO DE LA AGREGACION DE PLAQUETAS: El incremento en la agregación de las plaquetas probablemente juega un papel importante en la microembolización en los pacientes con enfermedades malignas, las células malignas tienen una superficie celular que es relativamente heterogénea a la sangre y es por lo tanto cubierta por mayor número de plaquetas.

Un número de plaquetas entre 400,000 y 800,000/ul es un dato característico del síndrome paraneoplásico. Valores por arriba de un millón de plaquetas indica la presencia de

una enfermedad mieloproliferativa.

PRODUCTOS CELULARES DEL TUMOR E HIPERCALCEMIA: También se a ligado esta factor como responsable de la tendencia a la trombosis en pacientes con enfermedades malignas. El factor X puede ser activado por una proteasa sérica proveniente del tumor como ha sido demostrado en las celulas de la mucosa del adenocarcinoma mucinoso. La hipercalcemia también juega un papel importante. El calcio como factor IV es de mayor significacnia para la cuagulabilidad de la sangre. La hipercalcemia ha sido reportada en el carcinoma de mama en 40%, con carcinoma bronquial 12% y plasmocitoma en 20% de los casos por Fischer et al. En resumen la liberación de calcio del sistema esquelético por celulas tumorales como factor activador de "osteoclasia" y la formación de paratohormona atípica por el tumor es otro factor predisponente como lo señalo recientemente Fischer.

INCREMENTO EN LA LIBERACIOND E TORMBOCINASA: El incremento de la liberación de trombocinasa por parte del tejido tumoral da como resultado una insidencia mayor de trombosis y embolismos en pacientes con padecimientos neoplasicos que en la población general, como lo señala Wegman. Además la actividad de la trobocinasa de tejido alterado carcinomatosamente es mas activa que la trombocinasa liberada por tejido sano, del mismo órgano.

POLIGLOBULIA: La poliglobulia es frecuentemente encontrado en el carcinoma renal, hepatomas, fibromas, cáncer pulmonar carcinoma de prostata, como lo demostró Thomas. En caso de carcinoma renal es posible que la poliglobulia sea causada por la exagerada producción de eritropoyetina. Con la poliglobulia paraneoplasica (síndrome de Forsell), los datos clínicos y del laboratorio, llevan al diagnóstico de policitemia vera. Con ausencia de leucocitosis y trombocitosis.

AUMENTO DE ANTITROMBINA III: Finalmente en un gran número de pacientes con padecimientos neoplasicos es posible demostrar una marcada disminución de antitrombina III, el mas importante inhibidor fisiologico de la coagulación sanguínea, demostrado por Mörl et al.

Nuestro presente estudio retrospectivo llevado a cabo en 200 pacientes no demostro una prevalencia significativa con respecto a sexo. Al igual que los estudios anteriores realizados por Ranft, en el cual se marca una insidencia de 11.5% (Ranft et al), y en nuestro estudio marco una insidencia de 10.5%, de los pacientes admitidos con diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda lo cual es muy cercano a los reportes antes mencionados.

En los grupos de edad al igual que los reportes de

la literatura, encontramos un mayor número de pacientes con padecimiento neoplásico en las edades de 50-60 años (38%) con una disminución progresiva del 13.3% por cada década de la vida, al igual que el Dr. Goldberg quien encontró una incidencia mayor en este grupo de edad con una disminución progresiva conforme avanza la edad de los pacientes hasta una disminución de 9.5% en los pacientes mayores de 80 años, por lo que en pacientes menores de 60 años con padecimiento trombotico sin causa aparente recomendamos una investigación a fondo del padecimiento.

El tumor mas frecuentemente encontrado en nuestro estudio fue el carcinoma de páncreas con un 23.8%, al contrario de lo encontrado por Goldberg quien encontró que el tumor mas frecuente fué el de pulmón o hígado con un 36% de su casuística los mismos que Ranft quien encontró el carcinoma pulmonar en 13%, siendo que en nuestro estudio no encontramos un solo caso de cáncer pulmonar.

La presencia de trombosis venosa profunda y enfermedad maligna es un signo de pronostico grave (Sanella et al). Y así se demostró en el presente estudio ya que el 57.1% de los pacientes el diagnóstico se hizo de manera simultanea ya que las condiciones del tumor estaban ampliamente diseminadas, y solo en un paciente de nuestro estudio la trombosis apareció un mes antes del diagnóstico del proceso neoplásico

(4,7%), en incluso en un 38% de los pacientes la trombosis aparecio posterior al diagnóstico del proceso neoplásico, lo cual indica que la trombosis es un dato tardio de un padecimiento neoplasico pero que siempre se debe de investigar a fondo.

En tanto el lado de afectación de la trombosis encontramos que el lado izquierdo mas frecuentemente 52.3%, derecho 33%, bilateral 9.5% e intraabdominal en 4.7%, lo cual habla que la compesión extrínseca por el tumor no es la única causa como lo ha demostrado Hans et al. en sus reportes previos.

Los avances en la tecnología diagnóstica utilizados por el clínico convierten la fase de "Cáncer oculto" en algo mas bien nebuloso. Se debe de cuestionar si una enfermedad maligna es oculta respecto a la sintomatología del paciente, del examen, o si es oculta desde el punto de vista radiológico o bioquímico. En 15 de nuestros 21 pacientes (71.4%) se les realiza TAC abdominal y de pelvis que condujo al diagnóstico de malignidad. Con una tecnología relativamente simple y no invasiva, el término oculto pierde mucho de su significado. Mas aún la TAC de tórax mucho mas fiables que las radiografías simples han sido incluidos en este tipo de evaluación.

Las distintas enfermedades malignas asociadas con

hipercuagulabilidad son muchas y la distribución en esta serie no es única. el número de enfermedades ginecologicas malignas haran necesario un examen físico ginecológico, así como también un radiológico, en pacientes asintomáticos. La literatura es variable en recomendaciones para esclarecer el diagnóstico de la enfermedad maligna oculta en pacientes con trombosis venosa profunda. Aunque se recomienda que en tromboflebitis migratoria, en las hemorragias cuando estan anticuagulados, en las flebitis refractarias a anticuagulación y ante otros síntomas deben de ser investigados, incluyendo la exploración abdominal. Los pacientes con sintomas limitados a TVP no han sido tipificados como grupos de alto riesgo para efectuar posteriores estudios diagnósticos radiológicos específicos. Se recomienda una historia completa, y examen físico, así como una analítica rutinaria de sangre y orina y radiografía de tórax, la experiencia con nuestros pacientes enfatizara este hecho.

CONCLUSIONES

Dentro de las conclusiones obtenidas encontramos lo siguiente:

No existe predilección por algún sexo específico para darse la asociación de TVP y cáncer.

Al igual que la literatura mundial encontramos que el grupo de pacientes menores de 60 años, con TVP sin causa aparente tienen un mayor riesgo de tener una neoplásia oculta, que el grupo de pacientes mayores de 70 años, y que observamos una relación inversamente proporcional de la edad y la posibilidad de neoplasia oculta.

El tumor mas frecuentemente encontrado fue el adenocarcinoma pancreatico, y que la mayoría de los tumores encontrados fueron de estirpe adenocarcinomatioso, y lo cual puede explicar en parte el Síndrome Paraneoplásico.

Un dato desalentador de nuestro estudio, es el que demuestra que la TVP es un dato tardío de la neoplasia, por lo menos en nuestro estudio.

También encontramos que la oclusión y/o invasión

vascular no es el único factor etiológico de la TVP como dato de Síndrome Paraneoplásico, el cual tiene una etiología multifactorial.

Por último recomendamos a todo paciente que presente con TVP sin causa aparente, practicarsele exámenes de laboratorio rutinarios, y sobre todo el practicarsele lo antes posible Tomografía Axial Computada de abdomen y pélvis para la búsqueda de neoplásia oculta.

BIBLIOGRAFIA

1. SANELLA N.A., O'CONNOR D.J. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA IDIOPATICA: EL VALOR DE LA TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA ABDOMINAL Y PELVICA. ANALES DE CIRUGIA VASCULAR. 1991 (5) 3: 217-21.
2. SCOT A., BERENGER J.L. DISSEMINATED COAGULOPATHIES AND ADVANCED MALIGNANCIES. THE AMERICAN SURGEON, JUN. 1990 (56) 6:335-38.
3. RANFT J. HEIDRICH H. FREQUENCY OF MALIGNANT DISEASES IN DEEP VENUS THROMBOSIS OF THE LOWER EXTREMITIES. INTERNACIONAL ANGLOLOGY. APRIL-JUN 1991. (10): 2:66-68.
4. SHANUS S. HUNG J. DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE ARM ASSOCIATED WITH MALIGNANCY. CANCER. JULY 1990 (64) 6:531-35.
5. OSTER W.M. THROMBOPHLEBITIS AND CANCER. A RIVIEW. 1978. PAGES: 557-566.
6. McKENNA M. DEEP VENOUS THROMBOSIS AND THE RISK OF CANCER. Leter. ARCH. INTERN. MED. APRIL 1989. (149): 966-7.
7. GOLDHABER Z.S. BURING E.J. CANCER AND VENOUS THROMBOEMBOLISM ANRCH INTERN MED. FEB 1987. (147): 216.
8. SONS U.H. PULMONARY EMBOLISM AND CANCER: PREDISPOSITION TO VENOUS THROMBOSIS AND EMBOLISM AS A PARANEOPlastic SYNDROME. JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY. 1989.(40) 100-6.

9. SPROUL E.E. CARCINOMA AND VENOUS THROMBOSIS. THE FREQUENCY OF ASSOCIATION OF CARCINOMA IN THE BODY OR TAIL OF THE PANCREAS WITH MULTIPLE VENOUS THROMBOSIS. AM JOUR. OF CANCER. 1938. 1938. (34): 566.

10. GOLDBERG R.J. SENEFF M. GORE J.M. OCCULT MALIGNANT NEOPLASM IN PATIENTS WITH DEEP VENOUS THROMBOSIS. ARC INTERN MED. 1987; 147:251-53.