

Anticoagulación en pacientes portadores de tumores a nivel del sistema nervioso central

Dres. Gloria Roldán*, Alejandra Sosa†, Robinson Rodríguez‡

Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República

Resumen

Introducción: las complicaciones tromboembólicas se presentan en 15% de los pacientes con cáncer. Los pacientes portadores de tumores primarios o secundarios a nivel del sistema nervioso central (SNC) agregan, a los reconocidos factores de riesgo identificados en los pacientes oncológicos, elementos particulares que los hacen especialmente propensos a esta complicación. El reconocido riesgo que implica la administración de anticoagulantes en pacientes con lesiones en el SNC es frecuentemente sobrevalorado, por lo que suelen no indicarse con criterio profiláctico. Por otra parte, una vez producida la complicación trombótica debemos instaurarlos a dosis terapéuticas.

Objetivo: valorar los riesgos y beneficios inherentes a la administración de anticoagulantes con criterio profiláctico y terapéutico en pacientes portadores de tumores a nivel del SNC.

Método: se realiza una revisión de la bibliografía publicada en los últimos diez años sobre el tema.

Conclusiones: la indicación de tratamiento anticoagulante profiláctico con warfarina a bajas dosis en pacientes ambulatorios portadores de tumores encefálicos debe basarse en la valoración del riesgo-beneficio individual y la posibilidad de control paraclínico estrecho. En el contexto de una intervención quirúrgica el beneficio de la profilaxis tromboembólica, con heparina fraccionada o de bajo peso molecular, supera el riesgo hemorrágico, con un margen aun mayor en la neurocirugía. Los pacientes que presentan complicaciones tromboembólicas mayores se benefician de la administración de tratamiento anticoagulante con criterio terapéutico siempre que se mantenga un estrecho control de las dosis dentro del rango terapéutico.

Palabras clave: *NEOPLASMAS CEREBRALES.*
ANTICOAGULANTES - uso terapéutico.
TROMBOSIS - complicaciones.

* Ex Residente Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

† Ex Residente Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

‡ Prof. Adj. Oncología Médica. Encargado de la Unidad de Neuro-oncología. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Robinson Rodríguez
Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas.
Avda. Italia s/n PB. Montevideo, Uruguay.
E-mail: rrodri@hc.edu.uy

Recibido: 2/7/04.

Aceptado: 26/11/04.

Introducción

Los trastornos de la coagulación constituyen una complicación hematológica muy frecuente en pacientes oncológicos. Aproximadamente 15% de estos pacientes presentan fenómenos tromboembólicos manifiestos como trombosis venosa superficial o profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis de los accesos venosos o tromboembolismo arterial.

Los pacientes portadores de tumores primarios o secundarios a nivel del sistema nervioso central (SNC) agregan, a los reconocidos factores de riesgo identificados en el paciente con cáncer, elementos particulares que los hacen especialmente propensos a esta complicación.

La mayoría de los médicos que componen el equipo asistencial en nuestro medio, procedentes de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, reconocen el elevado riesgo hemorrágico que conlleva la administración de anticoagulantes en pacientes con lesiones activas a nivel encefálico. Sin embargo, hemos observado en la práctica clínica una sobrevaloración de dicho riesgo que lleva a la no prevención de fenómenos tromboembólicos que deterioran la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, en ausencia de indicación de anticoagulantes con criterio profiláctico, hemos evidenciado la necesidad de su implementación a dosis terapéuticas una vez producida la complicación, a veces con riesgo vital.

En base a esta experiencia creemos que es necesaria una revisión de la evidencia existente hasta el momento del riesgo-beneficio real de la administración de fármacos con efecto anticoagulante con criterio profiláctico y terapéutico en pacientes portadores de tumores primarios o secundarios a nivel del SNC.

Objetivo general

Valorar los riesgos y beneficios inherentes a la administración de anticoagulantes con criterio profiláctico y terapéutico en pacientes portadores de tumores a nivel del SNC.

Objetivos específicos

1. Identificar subgrupos de pacientes portadores de tumores encefálicos primarios o secundarios que se benefician del tratamiento anticoagulante profiláctico.
2. Determinar cuál es el mejor tratamiento anticoagulante profiláctico en estos pacientes.
3. Valorar los riesgos que conlleva la administración de tratamiento anticoagulante con criterio terapéutico en pacientes portadores de tumores a nivel del SNC que presentan complicaciones tromboembólicas mayores.
4. Valorar las alternativas existentes en la prevención de

nuevos fenómenos tromboembólicos en pacientes oncológicos que presentan contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Medline. Se incluyen los trabajos publicados en los últimos diez años correspondientes a los siguientes criterios de búsqueda: “Anticoagulación y cáncer”; “Tumores del SNC y trombosis venosa profunda”; “Tumores del SNC y TEP”; “Tumores del SNC y hemorragia”; “Tumores del SNC y heparina”; “Tumores del SNC y coagulación”; “Neurocirugía y trombosis”; “Neurocirugía y hemorragia”; “Neurocirugía y anticoagulación”.

Trombosis/hemorragia y cáncer

Los pacientes portadores de cáncer presentan alterados los tres elementos que constituyen la clásica tríada de Virchow: trastornos del flujo sanguíneo, lesión endotelial y secreción de factores pro coagulantes⁽¹⁾. La presencia de un tumor produce una alteración al flujo sanguíneo normal por efecto mecánico, por compresión o invasión vascular, y neoangiogénesis con vasos neoformados que presentan una arquitectura desorganizada. La alteración del flujo venoso produce, además, una disminución del clearance de factores de la coagulación^(2,3).

El daño endotelial resulta secundario al tumor mismo, vasculitis por agentes quimioterápicos e implantación de accesos venosos. La presencia de trombocitosis secundaria no ha sido relacionada directamente con activación de la cascada de la coagulación pero sí con hiperagregabilidad plaquetaria y trombosis. Por otra parte, es reconocida la capacidad de las células tumorales de segregar sustancias pro trombóticas, como el factor tisular, la cisteína-proteasa vitamina K dependiente y mucina, que tendrían importancia en el fenómeno de implantación de micrometástasis. El factor tisular es una proteína transmembrana que actúa como receptor iniciando la cascada de la coagulación al activar los factores IX y X; es producido por diferentes tumores sólidos así como por células leucémicas. Los macrófagos y las células endoteliales también lo producen bajo el estímulo de citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral e interleuquina-1⁽²⁾.

Además de la irritación del endotelio vascular producida por la mayoría de los agentes quimioterápicos que se administran por vía intravenosa, se identifican agentes que, aun administrados en forma enteral, se relacionan con un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas, como es el caso del tamoxifeno. La administración de ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo se ha asociado con disminución de los niveles plasmáticos de

proteínas C y S, los principales anticoagulantes fisiológicos^(2,3).

La necesidad de colocar un acceso venoso central para administrar quimioterapia, nutrición parenteral o administración de soluciones concentradas, implica un riesgo elevado de trombosis en el miembro superior homolateral. Esto es especialmente evidente cuando se realiza una vía subclavia izquierda. Otras variables que intervienen en la producción de trombosis a nivel del acceso venoso central son: el material del catéter y los fármacos administrados por él. Se han reportado 38%-62% de trombosis del miembro superior, que se complican en 15% de los casos con TEP⁽⁴⁾.

Por otra parte, existen situaciones en las cuales el paciente oncológico presenta, fuera de un tratamiento anticoagulante, un riesgo aumentado de hemorragia. La coagulación intravascular diseminada (CID) es una complicación hematológica paraneoplásica muchas veces subclínica que se asocia en especial a tumores tipo adenocarcinoma, como el prostático o pancreático. Su descompensación se manifiesta por la presencia de hemorragias cutáneo-mucosas y parenquimatosas cuyo manejo depende, fundamentalmente, del control del tumor primario.

El tratamiento sistémico suele asociarse con mielosupresión, existiendo fármacos como el carboplatino o los taxanos que se asocian a una toxicidad preferencial a nivel de la serie plaquetaria.

La tendencia que presentarían las metástasis de algunos primitivos a producir hemorragias es controvertida. Si bien la gran vascularización de lesiones de origen renal o de melanoma hace temer la posibilidad de un sangrado bajo tratamiento anticoagulante, especialmente cuando la diseminación incluye SNC, no hay estudios que evalúen este riesgo⁽⁴⁾.

Tromboprofilaxis en pacientes con cáncer

Al reconocer que tanto la presencia de tumor activo como la administración de un tratamiento sistémico conllevan una elevación del riesgo tromboembólico, se han realizado estudios para valorar estrategias de prevención con el objetivo de encontrar un método de profilaxis costo-efectivo no sólo desde el punto de vista económico, sino también con relación al riesgo hemorrágico. El margen de beneficio resulta muy variable si tenemos en cuenta cómo cambian los elementos pro coagulantes y pro hemorrágicos en la evolución del paciente. Por ejemplo, cuando el paciente se encuentra bajo un tratamiento sistémico, éste aumenta el riesgo trombótico pero también producirá una plaquetopenia secundaria que favorecerá la hemorragia; un tratamiento sistémico efectivo es la mejor forma de controlar una CID que se manifiesta por hemorragia; sin embargo, la brusca liberación a la circulación de sustancias

de origen tumoral promueve la trombosis⁽¹⁾. Todas estas particularidades del paciente oncológico hacen que, si bien en teoría la mayoría serían candidatos a tratamiento profiláctico, esta indicación no se generalice.

La anticoagulación por vía oral en base a dicumarínicos tiene varios aspectos a destacar cuando es indicada en el contexto oncológico. Por una parte, su administración debe evitarse en pacientes sometidos a tratamiento sistémico con fármacos que alteren su metabolismo, como el metotrexate. Por otra parte, es reconocida la dificultad en mantener la tasa normatizada internacional (INR) dentro de un rango de isocoagulación en pacientes con enfermedad oncológica activa. Por estas razones los criterios utilizados en el tratamiento anticoagulante vía oral con criterio profiláctico en pacientes no oncológicos, llevando el valor de INR entre 2 y 3, generalmente no se aplican en la práctica clínica diaria.

En este sentido se ha intentado valorar si dosis menores de warfarina aportan algún beneficio a pacientes oncológicos con especial riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas.

Uno de los estudios que mejor valora este aspecto es el realizado en Inglaterra en 1994⁽⁵⁾. Un total de 311 pacientes portadoras de carcinoma mamario metastásico que habían iniciado quimioterapia de primera o segunda línea en el mes previo, fueron randomizadas a recibir 1 mg/día de warfarina vía oral o placebo. Luego de seis semanas la dosis fue ajustada para llevar el INR a 1,3-1,9. Este estudio encontró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de complicaciones trombóticas a favor del grupo tratado. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en relación con complicaciones hemorrágicas ni sobrevida global.

Otro interesante estudio evaluó la incidencia de trombosis venosa profunda de miembros superiores en pacientes a los cuales se les colocaba un port-a-cath cuando se indicaba 1 mg/día de warfarina o placebo. En ambos grupos se incluyeron igual número de pacientes con y sin cáncer. Bajo tratamiento con warfarina, 9,5% de los pacientes presentó trombosis, mientras 37,5% lo hicieron en el grupo que recibió placebo ($p < 0,001$)⁽⁶⁾.

La administración de anticoagulación profiláctica en pacientes oncológicos ambulatorios no suele indicarse sobre la única base de ser portador de un neoplasma, ni aun cuando la enfermedad se encuentra en etapa metastásica. En general, se efectiviza cuando se suman otros factores de riesgo como obesidad, reposo prolongado, déficit neurológico e indicación de tratamiento corticoideo u oncoespecífico sistémico.

Sin embargo, en el contexto de una intervención quirúrgica, el reconocimiento del elevado riesgo tromboembólico en estos pacientes hace que sean candidatos a tromboprofilaxis perioperatoria. Estudios clínicos han de-

mostrado el beneficio de la indicación de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) con esta finalidad, la cual se continúa como mínimo por una semana o hasta que el paciente deambula. Las HBPM suelen ser preferidas por la comodidad de su administración subcutánea; su mayor vida media, la que permite una dosis única diaria, y el hecho que no se necesite un examen paraclínico para su seguimiento⁽²⁾.

Trombopprofilaxis en neurocirugía

Un metaanálisis incluyendo 827 pacientes neuroquirúrgicos de tres estudios randomizados con HBPM y uno con heparina no fraccionada, todos contra placebo, encontraron una disminución de 29% a 16% de la incidencia de fenómenos tromboembólicos en comparación con los que no recibieron tratamiento profiláctico anticoagulante. Los pacientes tratados con HBPM y no fraccionada presentaron una disminución del riesgo de complicaciones tromboembólicas de 38% y 45% respectivamente. Hemorragias mayores se reportaron en 2,33% de los pacientes con heparina estándar y 1,4% en el grupo control. Si bien se informa 4,2% de mortalidad en los pacientes tratados, ninguna muerte se relacionó con el tratamiento anticoagulante ya que el número de pacientes fallecidos por hemorragia fue similar en ambos grupos; la mayoría de los pacientes falleció por complicaciones quirúrgicas no hemorrágicas y tromboembolismo pulmonar. Los autores sostienen que el tratamiento anticoagulante con heparina es costoefectivo en pacientes neuroquirúrgicos⁽⁷⁻⁹⁾.

En relación con pacientes oncológicos que requieren neurocirugía, varios reportes muestran una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas posoperatorias cuando se reseca un tumor secundario que uno primario, con cifras de aproximadamente 19% y 7,5% respectivamente⁽¹⁰⁾. Constantini y colaboradores randomizaron 103 pacientes a quienes se les iba a reseca un tumor encefálico supratentorial, sin distinguirlos en primarios o secundarios, a recibir 5.000 unidades de heparina subcutánea dos horas antes de la cirugía y cada 12 horas hasta que deambularan o por un máximo de siete días, con un brazo de control con placebo. No hubo diferencias en la incidencia de sangrado gastrointestinal: 3,6% en los pacientes tratados y 2,1% en el brazo control. La cantidad de sangre perdida durante la cirugía fue calculada sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos, que requirieron similar número de transfusiones posoperatorias. Se valoró por tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo la cantidad de sangre en el lecho operatorio entre 24 y 72 horas después de la cirugía, no encontrándose diferencias con un paciente en el brazo con tratamiento y dos en el control que requirieron reoperarse para evacuación de hematoma intracraneal extenso^(7,11).

En otros medios resulta habitual el uso de medias compresivas y dispositivos de compresión neumática intermitente, además de las medidas profilácticas farmacológicas. Resulta difícil valorar su aporte en forma aislada, así como determinar qué variedad de heparina es preferible. Goldhaber y colaboradores incluyeron 150 pacientes portadores de tumores encefálicos que iban a ser sometidos a craniotomía en un estudio randomizado, doble ciego, en el cual un grupo fue tratado con enoxaparina 40 mg y el otro con heparina no fraccionada 5.000 unidades cada 12 horas. Todos disponían de medias compresivas y compresión neumática intermitente. Ningún paciente presentó TVP o TEP sintomáticas y mediante eco-doppler venoso detectaron 9,3% TVP distales asintomáticas sin diferencias entre los grupos⁽¹²⁾.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer

No hay estudios retrospectivos que permitan determinar si el tratamiento anticoagulante en estos pacientes conlleva un riesgo mayor de hemorragia que en pacientes sin enfermedad neoplásica. Un estudio prospectivo no demostró que exista un riesgo mayor de hemorragia en pacientes con anticoagulación oral por TVP o TEP⁽¹³⁾. Tampoco hay estudios randomizados prospectivos que comparen el tratamiento prolongado con heparina y con warfarina en pacientes oncológicos. Sin embargo, un análisis retrospectivo de pacientes con síndrome de Trousseau encontró que el tratamiento beneficiaba a 19% de los pacientes que recibían warfarina y a 65% de los tratados con heparina no fraccionada⁽¹⁴⁾. En un trabajo más reciente, los pacientes tratados con warfarina por su primer TVP recurrieron en 17% dentro de los primeros seis meses, mientras los tratados con heparina no fraccionada (dalteparina) lo hicieron sólo en 9% de los casos⁽¹⁵⁾.

Hay varios estudios que han demostrado que las HBPM son al menos tan seguras, efectivas y costo-efectivas como la heparina no fraccionada en el tratamiento de la TVP e incluso en TEP no masivos, tanto en pacientes sin cáncer como oncológicos^(16,17). Una revisión retrospectiva de pacientes incluidos en estudios clínicos encontró un beneficio en sobrevida a favor del tratamiento con HBPM en comparación con la no fraccionada⁽¹⁸⁾. Sin embargo, este hallazgo requiere confirmación en estudios prospectivos.

Es frecuente la observación de recurrencia durante o inmediatamente después de la suspensión del tratamiento anticoagulante. Prandoni y colaboradores demostraron que la TVP recurrente era 1,72 veces más frecuente en pacientes oncológicos comparados con pacientes sin cáncer⁽¹⁹⁾. Esto hace que la mayoría de los autores sugiera mantenerlo mientras la enfermedad se encuentre activa.

Ante la recurrencia de una complicación tromboembólica bajo warfarina, el médico tratante tiene tres opciones: mantener el tratamiento con warfarina elevando el INR, cambiar a heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, o colocar un filtro de vena cava inferior (FVC). No hay estudios que demuestren el beneficio de una opción sobre las otras.

Finalmente, no podemos dejar de mencionar la posibilidad de que el tratamiento anticoagulante otorgue un beneficio en el control de la enfermedad neoplásica. Estudios *in vitro* demostraron que la warfarina, la heparina, los fibrinolíticos y aun los antiagregantes plaquetarios inhiben el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. Este fenómeno estaría mediado por la inhibición de la fibrina y trombina, que contribuirían a la adhesión e implantación de células neoplásicas. La heparina produce, además, una inhibición de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor tisular y factor activador de plaquetas. Otra hipótesis sostiene que la disminución de la fibrina alrededor de las células malignas permite la acción más eficaz del sistema inmune en el control tumoral. Los estudios clínicos han tenido resultados disímiles en pacientes portadores, especialmente de cáncer pulmonar a células pequeñas, no habiendo reportes de beneficio en ninguna otra variedad tumoral. Estos estudios requieren, además de una confirmación, la inclusión de nuevas estrategias como las HBPM⁽²⁰⁻²²⁾.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con tumores del sistema nervioso central

El temor al sangrado intratumoral hace que la mayoría de los médicos prefieran evitar la anticoagulación con criterio terapéutico cuando la complicación tromboembólica se presenta en pacientes con tumores primarios o secundarios a nivel del SNC.

En series de pacientes tratados con dosis de hipocoagulación el riesgo de complicaciones tromboembólicas varía entre 5% a 20%⁽²³⁾. El sangrado intratumoral en metástasis a nivel encefálico ha sido reportado en 0%-5% de los pacientes anticoagulados, la mayoría de las veces cuando las dosis habían superado el rango terapéutico⁽⁴⁾. La mejor evidencia disponible del riesgo de hemorragia intracraneana en pacientes con metástasis que reciben tratamiento anticoagulante por TVP o TEP proviene de un estudio retrospectivo comparativo que constituye un nivel de evidencia III.2. Este estudio incluye 51 pacientes con complicaciones tromboembólicas que fueron tratados con anticoagulación exclusiva (39 pacientes), colocación de FVC (10), o ambas técnicas⁽³⁾. De los 42 pacientes tratados con regímenes de anticoagulación, tres (7,1%) presentaron hemorragias intracraneanas severas, dos de ellos bajo dosis por encima del rango terapéutico^(24,25). Otros dos

estudios incluyeron pacientes con tumores encefálicos primarios (5 pacientes) y secundarios (25 pacientes) que recibieron tratamiento anticoagulante con criterio terapéutico, reportándose 1/25 sangrado intracraneano, lo que constituye 4%^(26,27).

Alternativas terapéuticas en el manejo de las complicaciones tromboembólicas

Diferentes estudios reportan recurrencias de TEP en 3%-10% de los pacientes en que se coloca un filtro en la vena cava, con 5%-57% de complicaciones locales, que incluyen migración del filtro, trombosis o erosión cava, TVP recurrente especialmente a nivel de miembros inferiores, y síndrome posflebítico^(4,28,29). En una serie con 42 pacientes en los cuales se colocó FVC se reportaron 12% TEP recurrente, 26% trombosis del filtro o vena cava inferior y 21% TVP recurrente^(25,30).

Ante la imposibilidad de la comparación directa de ambos tratamientos, la anticoagulación, además de ser no invasiva, barata y reversible, tiene la ventaja adicional de tratar el fenómeno de hipercoagulabilidad subyacente en muchos pacientes con cáncer avanzado activo. Sin embargo, no hay estudios que valoren especialmente pacientes con metástasis encefálicas de primarios ricamente vascularizados. Entre las variedades tumorales con tendencia a presentar sangrado intratumoral se destacan: carcinoma células renales, melanoma, cáncer tiroideo, coriocarcinoma placentario y tumores de células germinales⁽³¹⁾. La indicación de anticoagulación en estos pacientes tendría un riesgo particularmente elevado. Mientras algunos autores la consideran una contraindicación relativa, otros recomiendan evitar el tratamiento anticoagulante en estos pacientes, considerando la colocación de un FVC inevitable^(4,31).

En el manejo de pacientes con antecedente de hemorragia intracraneana reciente y plaquetopenia con menos de 50.000 plaquetas/mm³, en los que la anticoagulación a niveles terapéuticos está contraindicada, la colocación de FVC debe valorarse en relación al pronóstico y comorbilidades asociadas⁽³¹⁾.

Conclusiones

La indicación de tratamiento anticoagulante profiláctico en pacientes ambulatorios portadores de tumores encefálicos primarios o secundarios debe basarse en la valoración del riesgo-beneficio individual de forma similar a la realizada en pacientes oncológicos sin afectación encefálica. La presencia de enfermedad diseminada y déficit neurológico suelen coexistir en quienes claramente se benefician de esta indicación.

En el contexto de una intervención quirúrgica el bene-

ficio de la profilaxis tromboembólica supera el riesgo hemorrágico, con un margen aun mayor en la neurocirugía.

Ante la ausencia de estudios que evalúen específicamente a pacientes portadores de secundarismo encefálico de tumores altamente vascularizados como melanoma o carcinoma renal, no podemos emitir recomendaciones para este subgrupo.

En pacientes ambulatorios la administración de warfarina a bajas dosis debe ser considerada cuando el riesgo tromboembólico supera el hemorrágico y es posible un estricto control de crisis. En el contexto quirúrgico la profilaxis se realizaría con heparina fraccionada o HBPM, continuándola hasta que el paciente vuelva a deambular.

Los pacientes portadores de tumores a nivel del SNC que presentan complicaciones tromboembólicas mayores se benefician de la administración de tratamiento anticoagulante con criterio terapéutico siempre que se mantenga un estrecho control de las dosis dentro del rango terapéutico. Este tratamiento se basa en heparina, iniciándose precozmente la anticoagulación vía oral. En relación con la duración de la misma, resulta fundamental su prolongación mientras persistan los factores de riesgo que lleven a la complicación.

La colocación de FVC resulta una alternativa en la prevención de nuevos fenómenos tromboembólicos en pacientes que presentan contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante. Sin embargo, este dispositivo muchas veces preferido en el contexto de pacientes portadores de lesiones tumorales a nivel encefálico, conlleva el riesgo de complicaciones graves que deben ser conocidas y valoradas.

Summary

Background: thromboembolic complications are seen in 15% of patients with cancer. Patients with primary or secondary tumors of the central nervous system add to usual risk factors for oncologic patients, specific factors for thromboembolic complications.

Since associated-risk to anticoagulant administration in patients with central nervous system injuries is usually overvalued, it is not usually recommended as prophylactic criteria. On the other way, once thromboembolic complications are proved, a therapeutic dosage must be indicated.

Objective: to assess risk/benefit of anticoagulant administration to patients with central nervous system tumors according to prophylactic and therapeutic criteria.

Methods: a ten-years old specific bibliography was reviewed.

Conclusions: low dosage of anticoagulant administration with warfarine based on risk-benefit assessment and paramedical follow up is indicated in ambulatory pa-

tients with encephalic tumors.

Thromboembolic prophylaxis benefit in surgery with low molecular weight heparine overtake haemorrhagic risk better than neurosurgery.

Patients with thromboembolic complications benefited from anticoagulant administration as far as dosage follow up ranged therapeutic average.

Résumé

Introduction: les complications thromboemboliques sont présentes à 15% des patients avec cancer. Ceux qui sont porteurs de tumeurs primaires ou secondaires au niveau du système nerveux central (SNC) ajoutent aux facteurs de risque qu'on trouve chez les patients oncologiques, des éléments particuliers qui les rendent très sensibles à cette complication. Le risque que comporte l'utilisation d'anticoagulants chez des patients avec lésions au SNC est souvent exagéré, ce qui fait qu'on ne les utilise pas avec un critère préventif. D'ailleurs, une fois la complication thrombotique produite, on doit les utiliser à doses thérapeutiques.

Objectif: mesurer les risques et les bénéfices de l'emploi d'anticoagulants avec un critère préventif et thérapeutique chez des patients porteurs de tumeurs au niveau du SNC.

Méthode: on fait une révision de la bibliographie sur ce sujet publiée pendant les 10 dernières années.

Conclusions: l'indication de traitement anticoagulant préventif avec warfarine à petites doses chez des patients ambulatoires porteurs de tumeurs encéphaliques, doit être basée sur la valeur de risque bénéfice individuel et sur la possibilité d'un étroit contrôle para clinique. Dans le cadre d'une intervention chirurgicale, le bénéfice de la prévention thromboembolique, avec héparine fractionnée ou de bas poids moléculaire, supère le risque hémorragique notamment à la neurochirurgie. Les patients ayant des complications thromboemboliques plus grandes bénéficient du traitement anticoagulant à critère thérapeutique, pourvu qu'on maintienne un étroit contrôle des doses.

Bibliografía

1. **Cazères J.** Cáncer y trombosis. Rev Dir Nal Sanid FFAA 1997; 19(1): 23-33.
2. **Levine M, Rickles F, Kakkar A.** Thrombosis in cancer patients. In: Educational Book. Alexandria: ASCO, 2002: 57-60.
3. **Magga D.** Factores de riesgo adquiridos de enfermedad tromboembólica venosa. In: Enfermedad traomboembólica venosa. Montevideo: Oficina del Libro, 2000: 11-23.
4. **Letai A, Kuter D.** Cancer, coagulation and anticoagulation. Oncologist 1999; 4: 443-9.
5. **Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr K, Falanga**

- A, et al.** Double blind randomised trial of very-low-dose warfarin for the prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-9.
6. **Bern M, Lokich J, Wallach S, Bothe A Jr, Benotti P, Arkin C, et al.** Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
 7. **Abdulwadud O, Centre for Clinical Effectiveness.** Anticoagulation therapy as prophylaxis for prevention of DVT or pulmonary embolism in neurosurgery. Melbourne: Southern Health/Monash Institute of Public Health, 2002. <<http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce/evidence/pdf/b/735.pdf>> [consulta: 20 ago 2003].
 8. **Iorio A, Agneli G.** Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160(15): 2327-32.
 9. **Raabe A, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V.** The risk of haemorrhage associated with early postoperative heparin administration after intracranial surgery. *Acta Neurochir* 2001; 243(1): 1-7.
 10. **Chan A, Atiemo A, Diran L, Licholai G, McLaren Black P, Creager M.** Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 8(2): 139-42.
 11. **Constantini S, Kanner A, Friednan A, Shoshan Y, Israel Z, Ashkenazi Even A, et al.** Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery. A prospective, randomised, double-blind study. *J Neurosurgery* 2001; 94(6): 918-21.
 12. **Goldhaber S, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park J, Black P.** Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor with multimodality prophylaxis. *Chest* 2002; 122(6): 1933-7.
 13. **Bona R, Hickey A, Wallace D.** Efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997; 78: 137-40.
 14. **Sack G, Levin J, Bell W.** Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977; 56: 1-37.
 15. **Lee A, Levine M, Baker R, Bowden C, Kakkar A, Prins M, et al.** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146-53.
 16. **Gould M, Dembitzer A, Sanders G, Garber A.** Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 130: 789-99.
 17. **Rodgers G, Spiro T.** Treatment of cancer-associated deep vein thrombosis with enoxaparin: comparison with unfractionated heparin therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 193a.
 18. **Green D, Hull R, Brant R, Pineo G.** Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular weight versus standard heparin. *Lancet* 1992; 339: 1476.
 19. **Prandoni P, Lensing A, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al.** The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
 20. **Zacharski L, Henderson W, Rickles F, Forman W, Cornell C Jr, Forcier R, et al.** Effect of warfarin anticoagulation on survival in small cell carcinoma of the lung. *JAMA* 1981; 245: 831-5.
 21. **Zacharski L, Henderson W, Rickles F, Forman W, Cornell C Jr, Forcier R, et al.** Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. *Cancer* 1984; 53: 2046-52.
 22. **Maurer L, Herndon J, Hollis D, Aisner J, Carey R, Skarin A, et al.** Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a CALGB study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3378-87.
 23. **Calligaro K, Bergen W, Haut M, Savarese R, De Laurentis D.** Thromboembolic complications in patients with advanced cancer: anticoagulation versus Greenfield filter placement. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 186-9.
 24. **Schiff D, DeAngelis L.** Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994; 73: 493-8.
 25. **Burrows E, Centre for Clinical Effectiveness.** In patients with cerebral metastases is anticoagulation therapy for thromboembolic disease associated with an increased risk of cerebral haemorrhage?. Melbourne: Southern Health/Monash Institute of Public Health, 2001. <<http://www.med.monash.edu.au/healthservices/cce>> [consulta: 20 ago 2003].
 26. **Levin J, Schiff D, Loeffler J, Fine H, Black P, Wen P.** Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 1993; 43: 1111-4.
 27. **Olin J, Young J, Graor R, Ruschhaupt W, Beven E, Bay J.** Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors. Anticoagulants of inferior vena cava filter? *Arch Intern Med* 1987; 147: 2177-9.
 28. **Schwarz R, Marrero A, Conlon K, Burt M.** Inferior vena cava filters in cancer patients: indications and outcome. *J Clin Oncol* 1996; 14: 652-7.
 29. **Jarret B, Dougherty M, Calligaro K.** Inferior vena cava filters in malignant disease. *J Vasc Surg* 2002; 36(4): 704-7.
 30. **Tiscornia, E.** Filtros en vena cava. In: *Enfermedad tromboembólica venosa*. Montevideo: Oficina del Libro, 2000: 95-7.
 31. **Morales A, Adelstein D.** Should a patient with a brain tumor receive anticoagulation for a thromboembolic event? *Cleve Clin J Med* 2001; 68(1): 13-6.