

ORIGINAL

Estudio de incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos portadores de catéter venoso central. Valor de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis

Verónica Calderero¹, Miguel Angel de Gregorio², Fernando Lostalé²

Resumen

OBJETIVO: Comprobar la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para la prevención de la trombosis de extremidades superiores y de embolismo pulmonar en pacientes oncológicos portadores de accesos venosos centrales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Pacientes oncológicos portadores de catéter tipo *portb-a-cath*, fueron sometidos a seguimiento clínico y radiológico: flebografía día 1 y eco-Doppler días 1, 45 y 90 tras la implantación. Se determinó la incidencia de trombosis en pacientes con o sin tratamiento con bemiparina sódica (3500 UI/día) y su relación con posibles factores de riesgo.

RESULTADOS: Se encontraron 19 eventos trombóticos en 148 pacientes elegibles: 5,41 % de TVP de extremidad superior sintomática y 2,03 % asintomática, 1 caso de embolismo pulmonar (0,68 %), 2,70 % de disfunción del catéter y 2,03 % de trombosis de EEII. Hubo mayor porcentaje de eventos trombóticos en el grupo de tratamiento con HBPM (15,5 %) que en el que no (9,4 %), siendo la diferencia no significativa ($p=0,272$). Los únicos factores de riesgo significativos fueron: tiempo protrombina alargado, HTA y sobrepeso.

CONCLUSIONES: La colocación de catéteres venosos centrales es una técnica de gran utilidad, con bajo porcentaje de complicaciones trombóticas manifiestas. La bemiparina sódica no presenta relación favorable para disminuir el riesgo de trombosis en estos enfermos.

Palabras clave

Enfermedad tromboembólica, catéter venoso central, heparinas de bajo peso molecular.

Summary

OBJECTIVE: Incidence of thrombosis in the upper extremities and of pulmonary embolism has raised due to the increasing use of central venous access in cancer patients. Low molecular weight heparins (LMWH) had been suggested to reduce the incidence of this kind of side effects.

MATERIALS AND METHODS: Oncologic patients carrying a *portb-a-cath* catheter were clinically and radiologically followed-up. A phlebography and a US-Doppler scan were performed on the day of inclusion and US-Doppler repeated on days 45th and 90th afterwards. The incidence of thrombosis was assessed in relation to administration of bemiparin (3500 UI/day) and risk factors.

RESULTS: On the 148 eligible patients, 19 thrombotic events were found: incidence of symptomatic upper extremity DVT was 5.41 %, and asymptomatic thrombosis was found in 2.03 % of the cases; one case of pulmonary embolism (incidence 0,68 %) was diagnosed; percentage of catheter failure was 2.70 %; incidence of lower extremities DVT was 2.03 %. There was a higher percentage of thromboembolic events in the group of patients treated with LMWH than in the not treated (9.4 %), although the difference did not reach statistical significance ($p=0.272$). The only risk factors statistically significant were increased prothrombin time, high blood pressure and overweight.

CONCLUSION: Placement of percutaneous central venous catheters is a very useful technique in cancer patients, with few clinically significant thrombotic complications. Sodic bemiparin did not reduce the risk of thrombosis in this patients.

Key words

Thromboembolic disease, central venous catheter, prophylactic treatment, low molecular weight heparin, bemiparin.

¹Hospital Clínico Universitario "Miguel Servet"

²Universidad de Zaragoza

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa es un grave y complejo problema sanitario, que puede llegar a afectar a uno de cada 1.000 habitantes al año.

Todavía se producen en EE.UU. 300.000 nuevos casos de enfermedad tromboembólica venosa al año. Según JA Heit [1], el 30 % de estos pacientes con enfermedad tromboembólica venosa fallecerán en el plazo de 30 días y 1 de cada 5 lo hará por embolismo pulmonar. De los supervivientes, el 30 % desarrollarán tromboembolismo recurrente en los próximos 10 años.

Un estudio reciente de Paul Stein [2] del Hospital *Saint Mercy Joseph* en Oakland (EEUU), demuestra que cerca del 1 % de los pacientes ingresados en un hospital general por cualquier causa, e independientemente de profilaxis con heparinas de bajo peso molecular, tendrán trombosis venosa profunda de extremidades y de ellos el 21 % sufrirán algún episodio embólico pulmonar.

El aumento de la población oncológica en curso de tratamiento y el incremento de accesos venosos permanentes, ha hecho resurgir a la trombosis de extremidades superiores como fuente real de embolización.

Ya en 1991, Monreal [3] llamaba la atención en ese sentido, y poco después recomendaba la utilización de heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis [4].

Sin embargo, los datos publicados en torno a esta entidad en los últimos años han sido muy dispares [5-8] probablemente a consecuencia de la heterogeneidad en la muestra, a la variabilidad en los criterios diagnósticos y a los diferentes métodos de detección.

Lo que parece evidente, es que las trombosis clínicamente manifiestas y el embolismo pulmonar sintomático se han reducido notablemente, gracias a la mejora de los materiales y de las técnicas de instrumentación vascular.

No obstante, persiste un porcentaje variable y preocupante de trombosis subclínicas y embolismo pulmonar silente. Su gravedad, sus complicaciones a largo plazo y su manejo terapéutico continúan siendo debatidos. La utilización de heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de estos fenómenos ha sido discutida intensamente en la última década.

En los años 90, Monreal y Bern [4,9], publicaban distintos estudios aleatorizados (con warfarina y dalteparina respectivamente) con placebo controlado en pacientes con tumores sólidos.

En base a estos dos estudios, el *American College of Chest Physicians* recomendaba en el año 2001 la profilaxis con alguno de los dos fármacos. Más tarde (2004) y debido al nivel de confusión que se fue creando con todos los estudios presentados, se retiraban dichas recomendaciones.

Este mismo año, se publicaba un metanálisis [10] a partir de 15 estudios publicados en los últimos 20 años. Sin claro beneficio demostrado, concluye que la efectividad del tratamiento anticoagulante para prevenir la enfermedad tromboembólica sintomática (incluido el embolismo pulmonar) continúa siendo incierta.

Material y métodos

Planteamos un estudio prospectivo, descriptivo y observacional. Resultaron elegibles 151 pacientes, remitidos al Servicio de Cirugía Mínimamente Invasiva dirigida por Imagen del HCU Lozano Blesa (Zaragoza), desde Enero a Diciembre del 2006. Fueron enviados desde distintos servicios (ginecología, hematología y oncología médica/radioterápica), para la colocación de catéter venoso central tipo reservorio (Tabla 1 y 2).

Se implantaron los sistemas venosos centrales conectados a un reservorio en la Unidad Quirofanizada de Cirugía Mínimamente invasiva guiada por imagen del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Se precisaba de la firma previa de consentimiento informado, así como de un estudio de coagulación y hemograma completo reciente.

La exploración se realizaba ambulatoriamente, según el procedimiento habitual. Se rellenaba en ese momento un formulario informatizado técnico y de incidencias de cada paciente.

Previo a la implantación, se realizaba flebografía de la extremidad superior y eco-Doppler y se programaba la

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 18 años y menor de 80 años
- Diagnóstico de enfermedad neoplásica
- Expectativa de vida mayor de 6 meses
- Firma de consentimiento informado
- No tener antecedentes de trombosis venosa profunda en extremidades superiores
- No tener contraindicaciones para el uso de heparinas de bajo peso molecular
- Ser portador de un catéter venoso central conectado a un reservorio (vena yugular o subclavia)
- Ausencia de complicaciones importantes durante la implantación

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedentes de reacciones adversas a las heparinas de bajo peso molecular
- Resistencia probada a las heparinas de bajo peso molecular
- Infección de la vía central que precise retirada
- Rechazo del paciente a la vía central
- Trombosis venosa profunda o flebitis previa de la extremidad
- Alteración grave de los parámetros de coagulación (I.Quick <50%, fibrinógeno <50, plaquetas <60.000)
- Insuficiencia renal (Crea >2 mg/dL)

Tabla 1 y 2. Criterios de inclusión y exclusión

I

realización de eco Doppler en la misma unidad a los 45 y 90 días tras ésta. Cada paciente era asignado a recibir o no bemparina sódica de manera profiláctica (3500 UI/día) durante 30 días. La asignación se hacía, dada la falta de consenso al respecto, en función de la opción personal del médico responsable y de su práctica habitual.

En caso de aparición de hemorragia, se consignaba en la ficha técnica y se retiraba de inmediato el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular y al paciente del estudio.

En el caso de trombosis venosa profunda durante el periodo de estudio se aumentaban las dosis de heparina a rango terapéutico y se seguía el tratamiento durante 3-6 meses, según evolución. En caso de sospecha clínica, se realizaba gammagrafía de ventilación-perfusión para descartar tromboembolismo pulmonar. Si resultaba positiva, se seguía tratamiento durante 6 meses con heparinas de bajo peso molecular a dosis terapéuticas.

Se aceptaban como criterios clínico-radiológicos sugestivos de trombosis los siguientes: dolor, edema o inflamación de la extremidad afecta, visualización del trombo en el interior de alguna de las venas de la extremidad afecta, visualización del trombo en alguna de las venas de la extremidad portadora del catéter, falta de compresibilidad venosa o ausencia de flujo venoso. A través del listado informático de pacientes y de su historia general, extraída del Servicio de Archivos y Documentación Clínica, exploramos los siguientes datos:

- Factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial, dislipemias, sobrepeso, hábito tabáquico, cardiopatía y antecedentes trombóticos.
- Tipo de enfermedad oncológica, estadio tumoral, situación actual de enfermedad y tratamientos administrados (quimioterapia, radioterapia y/o cirugía).
- Características del catéter (calibre y polímero) y vía de acceso venoso.
- Variables analíticas a la implantación (hematológicas y bioquímicas).
- Tratamiento con heparina o no (días).
- Resultado de los controles radiológicos: a la implantación (flebografía y eco-Doppler), a los 45 y a los 90 días (eco-Doppler).
- Complicaciones hemorrágicas, infecciosas o trombóticas a lo largo del seguimiento.

El éxito clínico, eficacia, seguridad y complicaciones fueron valorados de acuerdo a los criterios establecidos por las Sociedades de Cirugía Vasculare e Internacional de Cirugía Cardiovascular [11].

El estudio estadístico se llevó a cabo con la versión 11 del software SPSS Inc (Chicago IL).

Se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo del total de los pacientes incluidos y posteriormente se llevó a cabo un análisis univariante de factores de riesgo. El proceso analítico que se siguió fue el de un estudio de tipo casos y controles.

Para analizar la aparición de trombosis con variables cualitativas como el sexo o el tratamiento con heparinas, entre otras, se calculó el nivel de significación p , para la prueba de chi-cuadrado.

Para analizar las variables cuantitativas, se determinó previamente si la variable seguía una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Si se aceptaba que la variable era normal, resultado de la prueba $p > 0,05$, se utilizaba el test de t de Student de igualdad de medias. Si no se aceptaba que la variable fuera normal, se utilizaba el contraste no paramétrico U de Mann-Whitney.

Con todas las variables que presentaban como resultado que influían en la presencia de trombosis, se realizó un análisis multivariante de regresión logística, para determinar el efecto conjunto de los mismos sobre la aparición de trombosis

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron inicialmente 151 pacientes, de los que tuvieron que eliminarse 3, por presentar problemas hemorrágicos asociados al tratamiento anticoagulante. De los 148 pacientes válidos para el análisis, 65 de ellos fueron varones (43,9 %) y 83 mujeres (56,1 %). La media de edad al diagnóstico fue 57,09 años.

Presentamos en la Tabla 3 las características médicas generales y específicas oncológicas para cada paciente.

Características del catéter y del procedimiento

Tres pacientes (1,9 % del total y 3,4 % de los heparinizados) manifestaron complicaciones asociadas al riesgo de utilización de heparinas y fueron descartados para análisis posteriores. De los 148 pacientes que resultaron válidos para completar el estudio: 84 fueron tratados con bemparina sódica a dosis profilácticas (56,8 %) y 64 pacientes (43,2 %) no lo fueron. De los pacientes tratados con anticoagulación, 73 completaron 30 días de tratamiento (86,9 %) y 11 tuvieron que prolongarlo durante un tiempo variable entre 90 y 180 días, al presentar complicaciones trombóticas durante el seguimiento. Cinco pacientes presentaron infección del catéter (3,4 %), que se resolvieron con antibioterapia sistémica.

Los pacientes que presentaron complicaciones trombóticas fueron 19 (12,8 %), con la siguiente distribución: 5,41 % TVP de extremidad superior sintomática y 2,03 % asintomática, 0,68 % embolismo pulmonar,

2,70 % disfunción del catéter y 2,03 % de TVP de extremidades inferiores.

La flebografía y eco-Doppler a la implantación, se realizó al 100 % de los pacientes, presentando sólo un caso de extravasación de contraste que precisó de recolocación del catéter. Los controles con eco-Doppler a los 45 y 90 días se realizaron al 93,2 % y 85,1 % de los pacientes respectivamente, encontrando 3 casos de trombosis asintomáticas.

Resultados del análisis univariante de factores de riesgo

Se estudió la relación entre el sexo y la aparición de trombosis, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,865$, Odds Ratio (OR): 0,919; Intervalo de confianza (IC) 95 %: 0,347-2,435). Tampoco se encontró relación con la edad ($p=0,182$).

Etiquetados los pacientes según índice de masa corporal (IMC) por encima o por debajo de 25, se encontró un nivel de significación muy cercano al umbral fijado de 0,05 ($p=0,053$). El OR fue de 0,390, con un IC 95 % (0,147-1,035), es decir, parecía existir relación entre el sobrepeso y la aparición de trombosis.

No se encontró relación significativa con la DM, la hipercolesterolemia o el hábito tabáquico ($p=0,830$; $p=0,100$; $p=0,219$ respectivamente).

Tampoco hubo relación en los pacientes que tenían antecedentes de cardiopatía o de otros eventos trombóticos ($p=0,186$ y $p=0,171$).

Sin embargo, los porcentajes de trombosis eran superiores en los pacientes que presentaban estos factores de riesgo respecto de los que no: 19,6 % vs 9,8 % para la hipercolesterolemia, 16,4 % vs 9,4 % para el hábito tabáquico, 25 % vs 11,8% para la cardiopatía y 33 % vs 12 % para los antecedentes trombóticos.

La hipertensión arterial (HTA) mostró relación con la aparición de trombosis, con un elevado nivel de significación ($p=0,005$, OR 3,831; IC 95 % 1,422-10,320).

En cuanto a la localización tumoral, no se pudo demostrar la asociación entre el tipo de neoplasia y la trombosis ($p=0,172$), aunque llamaba la atención el elevado porcentaje de eventos en pacientes con tumores de ovario o ginecológicos (Tabla 4).

Tampoco se encontró relación con la extensión del tumor, el tratamiento quimioterápico administrado o los antecedentes de tratamiento quirúrgico o radioterápico (Tabla 4).

Se encontró un 17,9 % de trombosis en la yugular izquierda y un 11,9 % en la yugular derecha, sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística ($p=0,366$). No hubo ningún evento en subclavia derecha. El porcentaje de trombosis en los catéteres de menor

		n	% total
Sexo	Varón	65	43,9
	Mujer	83	56,1
IMC	<25	99	66,9
	>25	49	33,1
Diabetes mellitus	Si	21	14,2
	No	127	85,8
HTA	Si	39	26,4
	No	109	73,6
Dislipemias	Si	102	68,9
	No	46	31,1
Fumador	Si	93	62,8
	No	55	37,2
Cardiopatía	Si	12	8,1
	No	136	91,9
Antecedentes Trombóticos	Si	6	4,1
	No	142	95,9
Tipo de neoplasia	Mama	46	31,1
	Colorrectal	47	31,8
	Digestivo no colorrectal	15	10,1
	Ginecológico	8	5,4
	Hematológico	4	2,7
	Otros	28	18,9
Estadio tumoral	Localizado	37	25
	Localmente avanzado	60	40,5
	Metastásico	51	34,5
Quimioterapia	Derivados del platino	16	10,8
	5-FU	19	12,8
	Antraciclinas	28	18,8
	Combinaciones de los anteriores	74	50
	Otros	11	7,4
Radioterapia	Si	70	47,3
	No	78	52,7
Cirugía	Si	112	75,6
	No	36	24,4

Tabla 3. Características de los pacientes, tipo de neoplasia y tratamiento. IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial

calibre (7,5 F) fue de 12,6 % y de 14,3 % en los de mayor calibre (8,1 F), con una $p=0,735$.

Al explorar la relación entre las variables analíticas determinadas a la implantación (Tabla 5) y la trombosis, sólo la variable tiempo de protrombina (TP) presentaba diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Los pacientes sin trombosis presentaban una media de 12,11 segundos y los que sufrieron trom-

I

Tabla 4. Relación entre variables oncológicas y trombosis

		Presencia de trombosis		Total
		Sí	No	
Tipo de neoplasia	Mama	6 (13,0%)	40 (87,0%)	46
	Colorrectal	6 (12,8%)	41 (87,2%)	47
	Ovario o ginecológico	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8
Total		15	86	101
Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,172$				
Estadio tumoral	Localizado	6 (16,2%)	31 (88,3%)	37
	Avanzado	9 (15,0%)	51 (85,0%)	60
	Metastásico	4 (7,8%)	47 (92,2%)	51
Total		19	129	148
Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,414$				
Tipo de quimioterapia	Monoterapia	10 (15,9%)	53 (84,1%)	63
	Combinaciones	9 (12,2%)	65 (87,8%)	74
Total		19	118	137
Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,531$				
Radioterapia	Sí	9 (12,9%)	61 (87,1%)	70
	No	10 (12,8%)	68 (87,2%)	78
Total		19	129	148
Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,995$				
Cirugía	Sí	14 (12,5%)	98 (87,5%)	112
	No	5 (13,9%)	31 (86,1%)	36
Total		19	129	148
Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,830$				

bosis de 11,32. No se demostró que ninguna de las otras variables influyera en la aparición de trombosis. La mediana y la moda también fueron superiores en los pacientes sin eventos. Los valores en los cuales se produjeron los eventos tromboembólicos estaban comprendidos entre un mínimo de 10,0 y un máximo de 12,6. Hay que resaltar que entre estos dos valores se encontraban 121 pacientes de los 148 totales, es decir, un 81,75 % del total.

En estos 121 pacientes se produjeron 19 episodios tromboembólicos, lo cual supone el 15,7 %, superior al 12,8 % hallado en el total del grupo.

Es decir, las personas con valores más bajos de TP y con valores más altos no presentaron trombosis. Estas, sólo aparecían en pacientes con TP mayores de 10 y menores de 12,6. El rango de variación es mayor en los pacientes sin trombosis (desde 7,5 hasta 22) que en pacientes con trombosis (desde 10 hasta 12,6). Probablemente esto sea debido a que la mayoría de los pacientes tenían valores inferiores a 12,6.

Posteriormente se recodificó la variable TP en una variable cualitativa según el valor umbral o punto de corte de $TP \leq 11,3$. El valor de Chi cuadrado de Pearson fue de 0,019, es decir, existía asociación entre trombosis y $TP \leq 11,3$. El OR fue de 3,05 con un IC 95 % (1,163-8,289).

Aquellos pacientes que llevaron tratamiento con heparinas, presentaron un 15,5 % de complicaciones trombo-

bóticas, frente al 9,4 % de los pacientes sin tratamiento ($p=0,272$; OR 1,77; IC 95 % 0,633-4,946).

Todos los episodios de hemorragia aparecieron en pacientes tratados: una neoplasia de laringe, una de endometrio y una de recto, que presentaron sangrado peritumoral.

El escaso número de pacientes con infección (5 casos) hizo que fuera difícil encontrar relación entre ésta y la aparición de trombosis ($p=0,124$).

Resultados del análisis multivariante de factores de riesgo

Se realizó un análisis de regresión logística para conocer las variables relacionadas con la trombosis. Se incluyeron la HTA, el IMC y el TP, por mostrar asociación en el análisis univariante. Se eliminó, por no alcanzar significación, al IMC ($p=0,339$). Se observó que tiempos reducidos de protrombina y la presencia de HTA podían aumentar el riesgo de trombosis. El valor de R cuadrado de Nagelkerke fue de 0,659; es decir, la acción conjunta de las dos variables puede explicar casi el 66 % en la variabilidad de aparición de trombosis (Tabla 6).

Discusión

La incidencia de eventos tromboembólicos asociados a catéteres venosos centrales ha variado notablemente

Variables de distribución normal y su significación t-student			
	Presencia de trombosis	Media	P
Hemoglobina a la implantación	Trombosis	12,747	0,624
	No trombosis	12,569	
Fibrinógeno a la implantación	Trombosis	493,16	0,296
	No trombosis	450,70	
Colesterol	Trombosis	205,58	0,230
	No trombosis	190,09	
Triglicéridos	Trombosis	131,79	0,320
	No trombosis	118,23	
Ácido úrico	Trombosis	5,084	0,924
	No trombosis	5,055	
Variables de distribución no normal y su significación U de Mann-Whitney			
	Presencia de trombosis	Media	P
Plaquetas a la implantación	Trombosis	242.315,79	0,506
	No trombosis	264.883,72	
Tiempo de protrombina a la implantación	Trombosis	11,32	0,021
	No trombosis	12,11	
TTPA a la implantación	Trombosis	29,737	0,548
	No trombosis	29,138	
Glucosa a la implantación	Trombosis	101,58	0,642
	No trombosis	100,19	
Urea	Trombosis	32,32	0,790
	No trombosis	32,91	
Creatinina	Trombosis	0,822	0,477
	No trombosis	0,809	

en las últimas décadas. Son poco más de una docena los estudios publicados, cuyas cifras varían enormemente por múltiples motivos [10]. Suelen tratarse de series pequeñas que impiden la estratificación por factores de riesgo. Pocos son los estudios aleatorizados y bien controlados; las poblaciones son muy heterogéneas, así como los criterios diagnósticos de trombosis (con o sin disfunción del catéter). Tampoco hay ho-

mogeneidad en los tratamientos aplicados, ni en el tiempo ni método de seguimiento.

Lo que parece evidente, es que la incidencia de eventos tromboembólicos asociados a catéter venoso central se ha reducido con el tiempo, hasta alcanzar cifras de un 5 % para las sintomáticas y cifras variables y desconocidas para las asintomáticas [12].

Así, el papel y la importancia de las trombosis subclínicas continúa, sin que sepamos muy bien cuál es su alcance real ni los efectos deletéreos a largo plazo.

Probablemente, la principal preocupación radica en que constituyen un importante factor de riesgo para la retrombosis y para el embolismo pulmonar fatal.

En nuestra serie, encontramos un 5,41 % de trombosis de extremidad superior sintomáticas, similar a lo descrito en series previas. Llama la atención, sin embargo, el escaso porcentaje de trombosis asintomáticas. Esto puede deberse a distintas circunstancias: por un lado a que los pacientes eran ambulatorios, la localización del catéter predominantemente yugular, sobre todo derecho y de calibre y material poco trombogénico. Y por otro lado, puede que la ecografía-Doppler pasara desapercibida muchas de ellas (están descritas hasta un 19 % de infraestadificaciones con esta técnica [13,14]).

Encontramos sólo un caso de embolismo pulmonar asintomático mediante un TAC de control de la enfermedad oncológica habitual. No practicamos estudios de control en busca de embolismo silente, por lo que desconocemos la importancia real de esta entidad en nuestra muestra.

Presentamos, así mismo, un 2,70 % de disfunciones del catéter que mejoraron con tratamiento local trombolítico y un 2,03 % de trombosis de extremidades inferiores. La cuestión de si la trombopprofilaxis primaria debe ser o no contemplada en estos pacientes es difícil de manejar. Hasta la fecha de reclutamiento de nuestros enfermos, sólo existían al respecto dos estudios randomizados [15,16], controlados y de doble ciego, que no consiguieron demostrar ningún beneficio al respecto.

Variable	Tipo de variable	OR	IC 95% OR Límite inf.	IC 95% OR Límite sup.	Significación
TP	Continua	1,103	1,038	1,172	0,002
HTA	Categoría 1 sí HTA 2 no HTA	3,472	1,287	9,364	0,014
TP ≤ 11,3	Categoría 1 sí 2 no	2,092	1,352	3,235	0,001
HTA	Categoría 1 sí HTA 2 no HTA	3,265	1,231	8,663	0,017

Tabla 5. Relación entre variables analíticas y trombosis. TTPA, tiempo de protrombina activada

Tabla 6. Resultados del análisis multivariante. OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza; TP, tiempo de protrombina; HTA, hipertensión arterial

En nuestra serie, se produjeron mayor porcentaje de eventos trombóticos en los pacientes tratados con bemiparina (15,5 %) respecto de los que no (9,4 %), sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa ($p=0,272$). Este fenómeno ya había sido descrito en otros estudios, aunque los pacientes no sean comparables [17].

La administración del tratamiento se hizo, en ausencia de datos de consenso al respecto, en función de la opción personal del médico responsable, sin seguir ningún método de selección ni de aleatorización.

Lo que parece evidente, es que el tratamiento anticoagulante no benefició a nuestros pacientes y aunque la tasa de sangrados y demás complicaciones asociadas a la HBPM fuera muy baja, probablemente les sometimos a un sobretratamiento sin claro beneficio.

Se eligieron 30 días de terapia bajo la hipótesis de que el mayor porcentaje de complicaciones trombóticas se observan entre los días 8 y 30 tras la implantación [5]. El 94,7 % de nuestros pacientes presentaron las trombosis en los primeros 45 días tras la colocación del reservorio.

En lo referente a los factores de riesgo, sólo encontramos relación con la HTA, el acortamiento del TP y el sobrepeso (de forma muy ajustada).

Según Tesselaar [8], los factores de riesgo generales presentes en las trombosis de extremidades inferiores, pueden estarlo también en las de extremidades supe-

riores asociadas a catéter. Eso puede explicar el que encontramos relación con la HTA y el sobrepeso.

El resto de factores de riesgo descritos en otros estudios, no mostraron relación con significación estadística, aunque los porcentajes de trombosis fueran mayor en los pacientes portadores: localización izquierda, mayor calibre del catéter o tumores ováricos.

Existen diversos estudios publicados sobre el aumento en la incidencia y reincidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con TTPA acortado, debido a la hipercoagulabilidad que supone niveles elevados de los factores de coagulación XI, VIII, IX, II y fibrinógeno. Sin embargo, no hay datos sobre si el acortamiento del TP podría conferir a los pacientes un aumento del riesgo de trombogenicidad [18-20]. Sería conveniente plantear estudios más amplios para confirmarlo.

De todo esto podemos concluir, que la colocación de catéteres venosos centrales es una técnica de gran utilidad clínica y escasos efectos secundarios.

Con los datos disponibles hasta la fecha, no está justificado el uso rutinario y generalizado de las HBPM en la trombopprofilaxis de estos eventos, salvo en pacientes seleccionados de elevado riesgo patogénico.

A falta de datos concluyentes sobre la enfermedad asintomática y los factores de riesgo, deberían de plantearse estudios aleatorizados y controlados en grandes series de pacientes sometidos a seguimiento mediante flebografía o eco-Doppler.

Referencias bibliográficas

1. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Sem Thromb Haemost* 2002;28 supl:3-14.
2. Stein PD, Patel KC, Kalra NJ, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. *Chest* 2002;121:802-805.
3. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Valle E, Alastrue A. Upper extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1991;99:280-3.
4. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-253.
5. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997;86:101-103.
6. Lokich JJ, Becker B. Subclavian vein thrombosis in patients treated with infusion chemo-therapy for advanced malignancy. *Cancer* 1983;52:1586-1589.
7. van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RMY, et al. Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. *Brit J Haematol* 2003;123:507-512.
8. Teseelaar MET, Ouwerkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2253-2259.
9. Bern M, Lokich J, Wallach S et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-428.
10. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter associated thrombosis: a meta analysis. *Am J Med* 2007;120(10):901.e1-13.
11. Lewis C, Allen M, Burke D, et al. Quality Improvement Guidelines for Central Venous Access. *J Vasc*

- Interv Radiol 2003; 14:S231-S235.
12. Cunningham MS, White B, Hollywood D, O' Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters: a reappraisal of the evidence. *Br J Cancer* 2006;94(2):189-194.
 13. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; Deep Vein thrombosis (DVT) free Steering committee. Upper extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004;21:1605-1611.
 14. Haire WD, Lynch TG, Lieberman RP, Lund GB, Edney JA. Utility of Duplex Ultrasound in the diagnosis of asymptomatic catheter induced subclavian vein thrombosis. *J Ultrasound Med* 1992;10:493-496.
 15. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double blind, placebo controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4057-4062.
 16. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo controlled study of low dose warfarin for the prevention of central venous catheter associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4063-9.
 17. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002;32:84-88.
 18. Aboud MR. Increased incidence of venous thrombosis in patients with shortened activated partial thromboplastin times and low ratios for activated protein C resistance. *Clin Lab Haem* 2001;23:411-416.
 19. Legnani C, Mattarozzi S, Cini M, Cosmi B, Favaretto E, Palareti G. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol* 2006;134(2):227-232.
 20. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Manucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104(12):3631-4.