

Recomendaciones de la ICM-VTE: oncología

Los delegados de oncología de ICM-VTE*

1. Tromboembolismo venoso (TEV) en metástasis ósea

Pregunta 1A. ¿Cuál es el riesgo general de TEV y cuáles son los factores que aumentan el riesgo de TEV en esta población de pacientes?

Pregunta 1B. ¿Cuál es el protocolo óptimo de profilaxis del TEV en esta población de pacientes cuando también se tiene en cuenta el riesgo de sangrado?

Respuesta/Recomendación: los pacientes que se someten a fijación profiláctica o fijación de fractura patológica debido a enfermedad ósea metastásica tienen un alto riesgo de desarrollar TEV. Los factores de riesgo incluyen características del paciente como la edad y las comorbilidades, así como el tipo de cirugía y su duración. En ausencia de contraindicaciones, los pacientes que se someten a cirugía o los pacientes hospitalizados deben recibir trombotprofilaxis con o sin profilaxis mecánica. En este momento, no tenemos suficiente evidencia para hacer recomendaciones específicas para el tipo de trombotprofilaxis.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,31%; en desacuerdo: 0,0%; abstención: 7,69% (consenso fuerte).

Pregunta 1A. ¿Cuál es el riesgo general de TEV y cuáles son los factores que aumentan el riesgo de TEV en esta población de pacientes?

Justificación: el TEV, que abarca la tromboembolia venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es un problema de salud pública importante que afecta a 300.000 a 600.000 personas en los Estados Unidos cada año y se acompaña de considerable morbilidad y mortalidad. Una parte está relacionada con tumores óseos y metástasis óseas⁽¹⁾.

Los pacientes con metástasis en huesos largos o espinales que se someten a cirugía tienen un

alto riesgo de desarrollar TEV, con un porcentaje de TEV del 6% después de una cirugía de huesos largos⁽¹⁾ y con una incidencia global de TEV en la cirugía de columna del 16,9%⁽²⁾. La edad promedio de los pacientes con TEV en cirugía de metástasis de columna fue de 57 años y el 62% eran hombres⁽²⁾. Los factores de riesgo también incluyen el tipo de operación. Un estudio notó que es muy poco probable que pacientes con clavos intramedulares desarrollen TVP en comparación con pacientes con prótesis de rodilla –odds ratio (OR) = 0,11; riesgo relativo (RR) = 1,16–⁽³⁾. Pacientes que se sometieron a fijación profiláctica tuvieron una tasa significativamente mayor de EP que el grupo de fractura patológica (2,1% en comparación con 1,2%; $p = 0,008$), con una OR de aproximadamente 2,0⁽⁴⁾.

Se sabe que las transfusiones de sangre aumentan el riesgo de eventos de TEV en pacientes con cáncer en general. Khorana *et al.* encontraron tasas de TEV del 7,2% (venoso) y el 5,2% (arterial) en pacientes con cáncer que recibieron transfusiones de glóbulos rojos. Estas tasas fueron significativamente mayores que las del grupo comparativo que no recibió una transfusión (3,8 y 3,1%)⁽⁵⁾. Por lo tanto, se recomienda cautela para el uso de transfusiones de sangre durante la cirugía de metástasis ósea⁽³⁾.

Algunos estudios han explorado la asociación entre el tiempo operatorio y el TEV postoperatorio. Tominaga *et al.* encontraron que 20 de 80 pacientes tuvieron TEV después de la cirugía de columna. La mediana para el tiempo operatorio de pacientes con TEV y sin TEV fue de 212,5 y 177,5 minutos, respectivamente. Un estudio retrospectivo a gran escala en pacientes con metástasis espinales mostró que el tiempo operatorio más largo se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de TEV sintomático postoperatorio. El riesgo de TEV aumentó en un 15% por cada hora adicional de cirugía.

* Se incluye una lista de los delegados de oncología de ICM-VTE en el apéndice al final del capítulo.

Divulgación: los formularios de **divulgación de posibles conflictos de intereses** se proporcionan *online* en el siguiente enlace al documento original en inglés: <http://links.lww.com/JBJS/G808>

El tiempo operatorio de ≥ 4 horas fue un predictor independiente de TEV después de la cirugía de columna⁽⁶⁾. Pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico de una fractura patológica del miembro inferior debido a una lesión maligna tienen un mayor riesgo de TVP o muerte por EP según los regímenes generales actuales de tromboprofilaxis. El riesgo es mayor durante el postoperatorio inmediato (10 días). El riesgo aumenta con la presencia de otras metástasis, artroplastia de reconstrucción y terapia adyuvante perioperatoria (radioterapia, quimioterapia)⁽³⁾.

Pregunta 1B. ¿Cuál es el protocolo óptimo de profilaxis del TEV en esta población de pacientes cuando también se tiene en cuenta el riesgo de sangrado?

Justificación: estudios previos han demostrado que la tasa de TEV en pacientes que recibieron profilaxis del TEV fue del 9,1% en el grupo que recibió profilaxis precoz (días 1-3) y del 35,7% en el grupo tardío (reducción del riesgo absoluto del 26,6%; $p = 0,049$)⁽²⁾.

Los pacientes que se sometieron a la fijación profiláctica de una lesión metastásica femoral tuvieron una tasa significativamente más alta de EP que el grupo de fractura patológica (2,1 frente a 1,2%; $p = 0,008$), con una OR de aproximadamente 2,04. No hubo diferencia en los eventos de TEV según el tipo de anticoagulación utilizado (OR = 0,21; RR = 0,98)⁽³⁾.

Hay literatura limitada sobre cuál es la profilaxis óptima para la oncología ortopédica y la cirugía de metástasis. La directriz para el tratamiento de pacientes con cáncer en general establecida por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) se divide en categorías de pacientes, tales como: pacientes hospitalizados, pacientes ambulatorios, pacientes sometidos a cirugía y pacientes con TEV establecido⁽⁷⁾. En pacientes hospitalizados que tienen malignidad activa y enfermedad aguda médica o movilidad reducida, debe ofrecerse tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de hemorragia u otras contraindicaciones, pero no debe usarse en procedimientos menores o en infusión de quimioterapia⁽⁷⁾. No todos los pacientes con cáncer requieren profilaxis de TEV y la decisión de usarla depende del tipo de cáncer que se esté tratando y del tipo de régimen quimioterapéutico⁽⁷⁾.

En todos los pacientes con enfermedad maligna sometidos a cirugía mayor se debe usar tromboprofilaxis farmacológica antes de la intervención quirúrgica, a menos que esté contraindicada debido a una hemorragia activa o a alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones. La tromboprofilaxis se inicia antes de la operación. La profilaxis mecánica no debe ser el único método de precaución utiliza-

do y debe combinarse con tromboprofilaxis farmacológica en pacientes de alto riesgo⁽⁷⁾.

En cuanto a la elección de la profilaxis del TEV, diferentes tipos de agentes que incluyen heparina de bajo peso molecular (HBPM), antagonistas de la vitamina K (AVK), anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y también el ácido acetilsalicílico (AAS) son apropiados. Un estudio informó que el AAS redujo significativamente la incidencia de EP aguda, pero el riesgo de sangrado mayor es el mismo entre los 2 grupos⁽⁸⁾. Un metaanálisis en red informó que la OR para TEV recurrente en el grupo que recibió AVK fue de 0,67 -intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,40-1,15; $p = 0,147$ -y de 0,96 (IC del 95%: 0,52-1,75; $p = 0,886$) en el grupo de HBPM⁽⁹⁾. Anticoagulantes como HBPM emergieron con la clasificación acumulada de probabilidad más alta para el punto final de eficacia, mientras que los ACOD tuvieron la probabilidad de clasificación acumulada más alta para el criterio de valoración de seguridad⁽¹⁰⁾. Otros estudios informaron que los ACOD redujeron la incidencia de TEV recurrente a los 6 meses en comparación con HBPM -RR: 0,56; IC 95%: 0,40-0,79; $p < 0,001$, heterogeneidad estimada (I^2): 59%⁽¹¹⁾ y la incidencia de hemorragia mayor no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados con ACOD y HBPM (RR: 1,56; IC 95%: 0,95-2,47; $p = n.s.$)⁽⁹⁾. Sin embargo, otro metaanálisis mostró que la HBPM tiene una reducción significativa en los eventos de TEV recurrentes (RR: 0,52; IC 95%: 0,36-0,74), mientras que ACOD no lo hizo (RR: 0,66; IC 95%: 0,39-1,11)⁽¹²⁾.

La HBPM ha demostrado eficacia y seguridad comparables con el uso de ACOD en pacientes con cáncer y TEV, con una tendencia no significativa hacia una mejor eficacia con los ACOD, mientras que la HBPM se asoció con tasas más bajas de sangrado que los ACOD⁽¹³⁾. Llegamos a la conclusión de que se requieren estudios más grandes con respecto a la óptima profilaxis del TEV para sacar conclusiones definitivas con respecto a la tromboprofilaxis más eficaz y segura en pacientes con metástasis óseas.

Mohammad H. Basuki, Yusuf Rizal, Andreas Leithner, Felasfa Wodajo, Panayiotis J. Papagelopoulos, Michelle Gert

Referencias

1. Groot OQ, Ogink PT, Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Lozano-Calderson S, Raskin K, et al. High Risk of Venous Thromboembolism After Surgery for Long Bone Metastases: A Retrospective Study of 682 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2018 Oct;476(10):2052-61.
2. De la Garza Ramos R, Longo M, Gelfand Y, Echt M, Kinon MD, Yassari R. Timing of Prophylactic Anticoagulation and Its Effect on Thromboembolic Events After Surgery for Metastatic Tumors of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976.)* 2019 Jun 1;44(11):E650-5.
3. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, et al. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb

- pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskel-et Disord.* 2018 Jul 11;19(1):213.
4. Aneja A, Jiang JJ, Cohen-Rosenblum A, Luu HL, Peabody TD, Attar S, et al. Thromboembolic Disease in Patients with Metastatic Femoral Lesions: A Comparison Between Prophylactic Fixation and Fracture Fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Feb 15;99(4):315-23.
 5. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 24;168(21):2377-81.
 6. Zhang HR, Xu MY, Yang XG, Wang F, Zhang H, Yang L, et al. Nomogram for Predicting the Postoperative Venous Thromboembolism in Spinal Metastasis Tumor: A Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol.* 2021 Jun 24;11:629823.
 7. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohmler K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):496-520.
 8. Li P, Ning Y, Li M, Cai P, Siddiqui AD, Liu EY, et al. Aspirin Is Associated With Reduced Rates of Venous Thromboembolism in Older Patients With Cancer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 Sep;25(5):456-65.
 9. Brunetti ND, Tricarico L, Correale M, De Gennaro L, Santoro F, Ieva R, Di Biase M. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thrombo-embolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Aug;50(2):305-10.
 10. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015 Sep;136(3):582-9.
 11. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 May 21;4(4):550-61.
 12. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014 Dec;134(6):1214-9.
 13. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldarella P, Gaglione A, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 1;230:214-21.

2. Para pacientes con tumores óseos primarios/sarcoma

Pregunta 2A. ¿Cuál es el riesgo general de tromboembolismo venoso (TEV) y cuáles son los factores que aumentan el riesgo de TEV en esta población de pacientes?

Pregunta 2B. ¿Cuál es la profilaxis óptima del TEV en esta población de pacientes cuando también se tiene en cuenta el riesgo de hemorragia?

Respuesta/Recomendación: los pacientes sometidos a cirugía de sarcoma tienen un alto riesgo de TEV con múltiples factores de riesgo comunes relacionados con el paciente, la cirugía y las complicaciones. Los pacientes deben tener quimioprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o ácido acetilsalicílico AAS, a menos que el riesgo de sangrado sea muy alto, combinado con compresión neumática.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,31%; en desacuerdo: 7,69%; abstención: 0,0% (consenso fuerte).

Justificación: en cirugías ortopédicas mayores y oncológicas los pacientes tienen un mayor riesgo de TEV, con una incidencia media de todos los eventos de TEV en pacientes oncológicos ortopédicos del 10,7% (1,1 a 27,7%). Los factores de riesgo para el aumento de eventos incluyen reemplazos protésicos, resecciones de cadera y pelvis, procedimientos quirúrgicos de más de 3 horas y quimioterapia⁽⁴⁴⁾, todos los cuales son comunes con las cirugías de sarcoma. Un recuento más alto preoperatorio de glóbulos blancos –odds ratio (OR): 1,15; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,01-1,29– y complicaciones de la herida postoperatorias (OR: 5,01; IC 95%: 1,93-13,55) fueron encontrados como factores de riesgo independientes para TEV⁽⁴⁵⁾. El riesgo de complicaciones de la herida aumentó significativamente en pacientes con sarcoma óseo primario que recibió profilaxis química (OR: 2,21; IC 95%: 1,00-4,87)⁽⁴⁵⁾. Con respecto a la embolia pulmonar (EP), específicamente, los tumores primarios malignos de hueso, las resecciones de tumores óseos y las reconstrucciones protésicas tenían un riesgo significativamente mayor que las resecciones de tumores tejidos blandos o tumores de partes blandas⁽⁴⁶⁾.

Existe evidencia variada sobre si la quimioprofilaxis disminuirá las tasas de TEV. Un estudio indicó que no había identificado una diferencia significativa con el uso del agente quimioprofiláctico y la incidencia de TEV en pacientes sometidos a megareconstrucción protésica después de la resección del cáncer⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, también se encontró que, en poblaciones donde había una constante y cuidadosa profilaxis hasta el momento de la carga, hubo una baja incidencia de eventos de TEV (1,1%)⁽⁴⁸⁾. Como se indicó anteriormente, la quimioprofilaxis puede aumentar las complicaciones de la herida, que a su vez pueden aumentar la probabilidad de eventos de TEV debido a la inmovilización prolongada o a cirugías adicionales. Esto sugeriría que debería haber una concesión dentro de esta recomendación para modificar el tratamiento en función de factores de riesgo independientes del paciente con respecto al tratamiento profiláctico. Hay literatura limitada sobre la profilaxis óptima cuando se estudian a los pacientes a los que se realizó reemplazo de cadera por indicaciones oncológicas, hay una tasa baja de trombosis venosa profunda (TVP) cuando los dispositivos de compresión neumática se complementan con HBPM⁽⁴⁹⁾. No hubo diferencia significativa con respecto a la TVP cuando se usó AAS versus HBPM para complementar los dispositivos de compresión neumática⁽²⁰⁾. Dado que existen múltiples factores

de riesgo y un alto riesgo dentro de la población, y evidencia variada que sugiere ninguna mejora o mejora con una combinación de profilaxis neumática y quimioprofilaxis, sería recomendable administrar quimioprofilaxis, a menos que existan factores específicos del paciente, como alto riesgo de sangrado. El tipo de quimioprofilaxis puede ser elección del cirujano, siendo AAS y HBPM posibilidades viables. La profilaxis de rutina hasta la carga completa puede disminuir la posibilidad de eventos de TEV en una población de alto riesgo.

Tanis Worthy, Michelle Ghert, Mohammad H. Basuki,
Felasfa Wodajo, Andreas Leithner,
Panayiotis J. Papagelopoulos, Jashvant Poeran

Referencias

- Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, et al.; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J.* 2020 Dec;102-B(12):1743-51.
- Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, Schwab JH, Bernstein KA, Lozano-Calderson SA. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone. *Surg Oncol.* 2017 Dec;26(4):506-10.
- Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Kawano H. Incidence and risk factors for pulmonary embolism after primary musculoskeletal tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Oct;471(10):3310-6.
- Ramo BA, Griffin AM, Gill CS, McDonald DJ, Wunder JS, Ferguson P, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncologic patients undergoing lower-extremity endoprosthetic arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 May 4;93(9):847-54.
- Ruggieri P, Montalti M, Pala E, Angelini A, Calabrò T, Errani C, Mercuri M. Clinically significant thromboembolic disease in orthopedic oncology: an analysis of 986 patients treated with low-molecular-weight heparin. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1;102(5):375-9.
- Nathan SS, Simmons KA, Lin PP, Hann LE, Morris CD, Athanasian EA, et al. Proximal deep vein thrombosis after hip replacement for oncologic indications. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 May;88(5):1066-70.
- Patel AR, Crist MK, Nemitz J, Mayerson JL. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients. *J Surg Oncol.* 2010 Sep 1;102(3):276-81.

Pregunta 3: ¿Qué cirugías ortopédicas relacionadas con tumores requieren profilaxis de rutina?

Respuesta/Recomendación: pacientes sometidos a procedimientos de resección por metástasis ósea o procedimientos que involucran reconstrucción con prótesis tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y requieren profilaxis de rutina.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 100,0%; en desacuerdo: 0,0%; abstención: 0,00% (consenso fuerte unánime).

Justificación: la mayor parte de la literatura actual evalúa el riesgo de TEV después de un trata-

miento musculoesquelético en procedimientos oncológicos para tumores primarios y metastásicos involucrando las extremidades inferiores⁽²¹⁻³⁴⁾. En estudios que administraron solo profilaxis mecánica o que solo recibieron tromboprofilaxis farmacológica, las tasas de TEV fueron de 2,7-23,4%, siendo más altas en comparación con estudios que administraron profilaxis farmacológica en la mayoría o todos los pacientes (1,1-6,3%)^(21-38,30-34). Sin embargo, la heterogeneidad clínica (p.ej., características del tumor, incluidos tumor primario o metastásico, tumor benigno o maligno, tejido blando o tumor óseo, ubicación del tumor, tipo de cirugía o procedimiento, agentes para la tromboprofilaxis, un protocolo para vigilancia del TEV) entre los estudios dificultó tener una comparación directa de las tasas de TEV entre pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica con los que no recibieron profilaxis.

Varios estudios han identificado ciertas características tumorales o tipos de procedimientos como factores de riesgo de eventos de TEV. Estos incluyen procedimientos de reconstrucción de prótesis⁽³²⁻³⁵⁾, tumores localizados en la pelvis⁽²⁵⁾, la cadera o el muslo⁽³³⁾, y metástasis ósea⁽²¹⁻²⁹⁾. Tres grandes series de casos retrospectivas administraron tromboprofilaxis farmacológica en la mayoría de los pacientes (75,7-100%) y reportaron tasas de TEV relativamente bajas (1,1-4,6%) después de la reconstrucción con prótesis después de la resección de lesiones primarias malignas y metastásicas de las extremidades inferiores (principalmente, alrededor de las articulaciones de la cadera y la rodilla), lo que sugiere que la tromboprofilaxis farmacológica fue eficaz para estos procedimientos complejos⁽²³⁻²⁵⁾.

Tres grandes series de casos retrospectivas informaron tasas de TEV en pacientes que habían sido tratados quirúrgicamente por metástasis esqueléticas, incluyendo metástasis espinal⁽²²⁾ y no espinal⁽³⁶⁻³⁷⁾. La mayoría de los pacientes (79-86%) recibieron tromboprofilaxis farmacológica. Las tasas generales de TEV fueron altas (6-11,4%)⁽³⁶⁻³⁸⁾. Los factores de riesgo para TEV incluyeron la presencia de metástasis pulmonar⁽³⁷⁾, desaturación intraoperatoria⁽³⁷⁾ y mayor duración de la cirugía⁽³⁸⁾. Los resultados para el enclavado intramedular como factor de riesgo de TEV no fueron concluyentes⁽³⁶⁻³⁷⁾. A pesar de la necesidad de tromboprofilaxis en pacientes con alto riesgo de TEV, la evaluación individualizada y la ponderación del riesgo potencial de hemorragia con los beneficios de la tromboprofilaxis es imprescindible. Para los pacientes que no pueden recibir tratamiento farmacológico debido a un alto riesgo de sangrado, una combinación de filtro de la vena cava inferior y el dispositivo de compresión mecánica podría ser una alternativa efectiva⁽³²⁻³⁹⁾.

Actualmente, hay una falta de estudios de alta calidad para poder ofrecer recomendaciones concluyentes con respecto a una población específica, a las características del tumor o el tipo de procedimiento que requiere profilaxis. Sin embargo, hay alguna evidencia que apoya que los pacientes sometidos a procedimientos de resección por metástasis ósea o procedimientos que implican reconstrucción con prótesis requieren profilaxis por tener un mayor riesgo de TEV.

Shang-Wen Tsai, Te-Feng Arthur Chou, Wei-Ming Chen

Referencias

- Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, et al. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 11;19(1):213.
- Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, Schwab JH, Bernstein KA, Lozano-Calderón SA. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone. *Surg Oncol.* 2017 Dec;26(4):506-10.
- Ramo BA, Griffin AM, Gill CS, McDonald DJ, Wunder JS, Ferguson P, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncologic patients undergoing lower-extremity endoprosthetic arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 May 4;93(9):847-54.
- Ruggieri P, Montalti M, Pala E, Angelini A, Calabrò T, Errani C, Mercuri M. Clinically significant thromboembolic disease in orthopedic oncology: an analysis of 986 patients treated with low-molecular-weight heparin. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1;102(5):375-9.
- Nathan SS, Simmons KA, Lin PP, Hann LE, Morris CD, Athanasian EA, et al. Proximal deep vein thrombosis after hip replacement for oncologic indications. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 May;88(5):1066-70.
- Patel AR, Crist MK, Nemitz J, Mayerson JI. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients. *J Surg Oncol.* 2010 Sep 1;102(3):276-81.
- Méndez GM, Patel YM, Ricketti DA, Gaughan JP, Lackman RD, Kim TWB. Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Orthopaedic Oncologic Surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Dec 6;99(23):2004-10.
- Yamaguchi T, Matsumine A, Niimi R, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, et al. Deep-vein thrombosis after resection of musculoskeletal tumours of the lower limb. *Bone Joint J.* 2013 Sep;95-B(9):1280-4.
- Kim SM, Park JM, Shin SH, Seo SW. Risk factors for post-operative venous thromboembolism in patients with a malignancy of the lower limb. *Bone Joint J.* 2013 Apr;95-B(4):558-62.
- Damron TA, Wardak Z, Glodny B, Grant W. Risk of venous thromboembolism in bone and soft-tissue sarcoma patients undergoing surgical intervention: a report from prior to the initiation of SCIP measures. *J Surg Oncol.* 2011 Jun 1;103(7):643-7.
- Morii T, Mochizuki K, Tajima T, Aoyagi T, Satomi K. Venous thromboembolism in the management of patients with musculoskeletal tumor. *J Orthop Sci.* 2010 Nov;15(6):810-5.
- Tuy B, Bhathe C, Beebe K, Patterson F, Benevenia J. IVC filters may prevent fatal pulmonary embolism in musculoskeletal tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Jan;467(1):239-45.
- Mitchell SY, Lingard EA, Kesteven P, McCaskie AW, Gerrard CH. Venous thromboembolism in patients with primary bone or soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Nov;89(11):2433-9.
- Lin PP, Graham D, Hann LE, Boland PJ, Healey JH. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients. *J Surg Oncol.* 1998 May;68(1):41-7.
- Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Kawano H. Incidence and risk factors for pulmonary embolism after primary

musculoskeletal tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Oct;471(10):3310-6.

- Groot OQ, Ogink PT, Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Lozano-Calderon S, Raskin K, et al. High Risk of Venous Thromboembolism After Surgery for Long Bone Metastases: A Retrospective Study of 682 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2018 Oct;476(10):2052-61.
- Ratasvuori M, Lassila R, Laitinen M. Venous thromboembolism after surgical treatment of non-spinal skeletal metastases - An underdiagnosed complication. *Thromb Res.* 2016 May;141:124-8.
- Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, Lozano-Calderón SA, et al. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Jul;477(7):1674-86.
- Benevenia J, Bibbo C, Patel DV, Grossman MG, Bahramipour PF, Pappas PJ. Inferior vena cava filters prevent pulmonary emboli in patients with metastatic pathologic fractures of the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Sep;426(8):87-91.

Pregunta 4: ¿Cómo se deben ajustar los protocolos de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) para el tratamiento quirúrgico de las fracturas patológicas o la cirugía reconstructiva ortopédica en un paciente con antecedentes de malignidad o malignidad concurrente?

Respuesta/Recomendación: pacientes sometidos a cirugía de fracturas patológicas o aquellos sometidos a cirugía ortopédica con antecedentes de malignidad o malignidad concurrente tienen un alto riesgo de desarrollar TEV. Si bien las pautas pueden proporcionar alguna orientación en términos de elección del agente químico profiláctico y la duración, la base de la evidencia actual es insuficiente para determinar las estrategias óptimas que pueden afectar aún más el riesgo de TEV en esta población de alto riesgo, como el sitio del tumor primario.

Fuerza de la recomendación: limitada.

Voto de los delegados: de acuerdo: 92,86%; en desacuerdo: 7,14%; abstención: 0,0% (consenso fuerte).

Justificación: la cirugía ortopédica mayor, antecedentes de neoplasia maligna concurrente y lesión importante, incluidas las fracturas, representan factores de riesgo independientes para TEV^(40,41). La cirugía ortopédica mayor electiva reporta tasas de TEV > 2%^(42,43), mientras que estas pueden ser de hasta el 15% o más (dependiendo de diversos factores, como el tratamiento concomitante, la edad y el tipo de tumor) en pacientes con una neoplasia⁽⁴⁴⁾ y del 2-13% entre pacientes con una fractura patológica^(45,48). No está claro en qué medida estos factores de riesgo independientes representan un riesgo de TEV aditivo combinado en pacientes sometidos a reparación quirúrgica de fracturas patológicas u otra cirugía ortopédica con antecedentes de malignidad o malignidad concurrente.

Dada la coexistencia de varios factores de riesgo individuales, está claro que esta población de pacientes debe considerarse de alto riesgo de TEV⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, la guía de profilaxis del TEV comúnmente citada para cirugía ortopédica, publicada por el American College of Chest Physicians (ACCP)⁽⁴³⁾, no proporciona una guía clara sobre estrategias profilácticas para estos pacientes. Además, mientras que la guía de la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) incluye estudios que reconocen el cáncer como un factor de riesgo de TEV, se centra únicamente en la cirugía electiva de artroplastia de cadera y la rodilla⁽⁵⁰⁾. Algunas orientaciones estratificadas por el riesgo se encuentran en la guía ACCP para la profilaxis del TEV en pacientes quirúrgicos no ortopédicos⁽⁵¹⁾, que recomiendan profilaxis farmacológicas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (grado 1B) o dosis bajas de heparina no fraccionada (grado 1B) sobre la no profilaxis con la adición sugerida de profilaxis mecánica con medias elásticas o compresión neumática intermitente (grado 2C) para pacientes con alto riesgo de TEV, pero no en alto riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores. Para pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía abdominal o pélvica por cáncer, postoperatorio prolongado, la profilaxis farmacológica (4 semanas) se recomienda (grado 1B); la preferencia por HBPM, la duración prolongada de la profilaxis (hasta 35 días) y el uso concomitante de la compresión neumática se refleja en la guía de la ACCP para profilaxis del TEV en pacientes quirúrgicos ortopédicos y para aquellos con mayor riesgo de TEV⁽⁴³⁾. Esto también se refleja en la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico, con una duración recomendada de un mes y la adición de fondaparinux como opción para cirugías ortopédicas de mayor riesgo⁽⁵²⁾.

En general, la patología de huesos largos más común son las fracturas, donde se incluyen fracturas de fémur, tibia y húmero⁽⁵³⁾; la literatura es escasa con respecto al TEV y la profilaxis en esta población específica de pacientes, incluyendo solo un puñado de estudios observacionales^(45,46,54) y casi ninguno que incluya una comparación entre estrategias de profilaxis química. Para ejemplo, Shalloo *et al.* revisaron retrospectivamente las tasas de TEV y profilaxis entre 287 pacientes con fractura inminente o fracturas patológicas de huesos largos estabilizadas con enclavado intramedular⁽⁵⁴⁾. Encontraron que las HBPM (60,4% de los casos) y la warfarina (16,7% de los casos) fueron los agentes químicos más utilizados y los protocolos en todos los centros incluidos usaban profilaxis química del TEV durante 2 semanas después de la operación. Es importante destacar

que el tipo de anticoagulante utilizado no se asoció con el desarrollo de TEV, lo que sugiere un estudio probablemente con poca potencia (dado el bajo número de eventos de TEV) o la utilidad limitada de las estrategias de profilaxis química usadas para repercutir en el riesgo de TEV en esta población de alto riesgo⁽⁵⁴⁾. Tampoco hubo relación entre la profilaxis del TEV y las complicaciones de la herida⁽⁵⁴⁾. Un factor que sí impactó el riesgo del TEV fue la histología del tumor primario, con mayores riesgos de TEV vistos en pacientes con un tumor primario del pulmón⁽⁵⁴⁾. De manera similar, en una cohorte de 85 fracturas de miembros inferiores, MIOC *et al.* encontraron que la HBPM es el agente profiláctico más utilizado y no hay asociación entre el tipo de agente y trombosis venosa profunda (TVP) (no se consideró la embolia pulmonar -EP-), lo que sugiere que “se debe utilizar un protocolo profiláctico más agresivo” en estos pacientes⁽⁴⁵⁾.

En conclusión, si bien está claro que los pacientes con antecedentes de malignidad sometidos a cirugía ortopédica o, específicamente, reparación quirúrgica de una fractura patológica, tienen un alto riesgo de TEV, la base de la evidencia actual no apoya una clara estrategia de profilaxis del TEV. No hay en el momento actual una orientación basada en la evidencia sobre el tipo de agente, la duración de la profilaxis y cómo modificar las opciones en función de factores de riesgo adicionales, como el sitio del tumor primario. Es posible encontrar alguna orientación de las guías actuales; sin embargo, se necesitan estudios prospectivos comparativos para perfeccionar las recomendaciones.

Jashvant Poeran, Panayiotis J. Papagelopoulos,
Tanis Worthy, Michelle Ghert, Mohammad H. Basuki,
Felasfa Wodajo, Andreas Leithner

Referencias

40. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):446-55.
41. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):19-16.
42. Farfan M, Bautista M, Bonilla G, Rojas J, Llinás A, Navas J. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016 May;141:163-70.
43. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
44. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):64-77.
45. MIOC ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, et al. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 11;19(1):213.

46. Aneja A, Jiang JJ, Cohen-Rosenblum A, Luu HL, Peabody TD, Attar S, et al. Thromboembolic Disease in Patients with Metastatic Femoral Lesions: A Comparison Between Prophylactic Fixation and Fracture Fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Feb 15;99(4):315-23.
47. Janssen SJ, Kortlever JTP, Ready JE, Raskin KA, Ferrone ML, Hornicek FJ, et al. Complications After Surgical Management of Proximal Femoral Metastasis: A Retrospective Study of 417 Patients. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Jul;24(7):483-94.
48. Park KJ, Menéndez ME, Mears SC, Barnes CL. Patients With Multiple Myeloma Have More Complications After Surgical Treatment of Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2016 Sep;7(3):158-62.
49. Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Dec;95(12):2775-98.
50. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):746-7.
51. Gould MK, García DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2)(Supl):e227S-77S.
52. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. 2019 Aug 13. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/resources/venous-thromboembolism-in-over-16s-reducing-the-risk-of-hospital-acquired-deep-vein-thrombosis-or-pulmonary-embolism-pdf-1837703092165>.
53. Hu YC, Lun DX, Wang H. Clinical features of neoplastic pathological fracture in long bones. *Chin Med J (Engl).* 2012 Sep;125(17):3127-32.
54. Shallop B, Starks A, Greenbaum S, Geller DS, Lee A, Ready J, et al. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Sep 16;97(18):1503-11.

Apéndice

El material de soporte aportado por los autores está disponible *online* y en inglés como material suplementario de este capítulo en [jbjs.org \(http://links.lww.com/JBJS/G809\)](http://links.lww.com/JBJS/G809).

Los delegados de oncología de ICM-VTE incluyen a: Michelle Ghert, MD, McMaster University, Ontario, Canadá; Mohammad H. Basuki, MD, Departamento de Ortopedia y Traumatología Universitas Airlangga y Departamento de Ortopedia y Traumatología Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia; Wei-Ming Chen, MD, Hospital General de Veteranos de Taipei, Taipei, Taiwán; Emanuel Chisari, MD, Instituto Ortopédico Rothman, Filadelfia, Pensilvania; Te Feng Arthur Chou, MD, Hospital General de Veteranos de Taipei, Taipei, Taiwán; Andreas Leithner, MD, Departamento de Ortopedia y Trauma, Universidad Médica de Graz, Graz, Austria; Panayiotis J. Papagelopoulos, MD, Cirugía Ortopédica y Traumatología Facultad de Medicina y Ortopedia de la Universidad de Atenas Centro de Investigación y Educación "Panayotis N. Soucacos" Hospital General Universitario Attikon, Chaidari, Grecia; Javad Parvizi, MD, FRCS, Instituto Ortopédico Rothman, Filadelfia, Pensilvania; Jashvant Poeran, MD, Departamento de Cirugía Ortopédica, Escuela de Medicina Icahn en Monte Sinaí, Nueva York, NY; Camilo Restrepo, MD, Instituto Ortopédico Rothman, Filadelfia, Pensilvania; Yusuf Rizal, MD, Departamento de Ortopedia y Traumatología Universitas Airlanggay el Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital Académico General Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia; Shang-Wen Tsai, MD, Hospital General de Veteranos de Taipei, Taipei, Taiwán; felafsa Wodajo, MD, especialistas en cáncer de Virginia, Alexandria, Virginia; y Tanis Worthy, MD, McMaster Universidad, Ontario, Canadá.