

HEMOSTASIA Y CANCER

INTRODUCCIÓN. FACTORES DE RIESGO.

El cáncer constituye un factor de riesgo importante e independiente para eventos tromboembólicos venosos (TEV), incluyendo trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo de pulmón (TEP), y trombosis asociada a catéter venoso central (CVC). Los pacientes con cáncer y TEV poseen mayor morbilidad (riesgo de hemorragia, recurrencia de TEV, hospitalización) y menor supervivencia global. El riesgo de TEV varía significativamente entre los pacientes con cáncer lo cual se debe a la interacción de múltiples factores (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer

Asociados a la enfermedad	Localización primaria del cáncer. Tipo histológico. Estadio avanzado o enfermedad extendida.
Asociados al tratamiento	Cirugía, hospitalización, quimioterapia. Tratamientos hormonales. Agentes antiangiogénicos (talidomida, lenalidomida, bevacizumab). Catéter venoso central. Agentes estimuladores de la eritropoyesis.
Asociados al paciente/generales	Edad avanzada. Antecedentes de TEV previo. Inmovilización > 3 días. Trombofilia hereditaria. Obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m ²). Deterioro del estado funcional. Comorbilidades: infección, enfermedad pulmonar, etc.
Marcadores biológicos	Altos niveles de Dímero-D. Elevada actividad de micropartículas asociadas al Factor Tisular. Altos niveles de P-selectina soluble. Altos niveles de Proteína C reactiva.

El modelo predictivo de Khorana se desarrolló para estimar el riesgo de TEV en pacientes bajo tratamiento quimioterápico en forma ambulatoria. Se identificaron 5 factores de riesgo independientes de TEV sintomático (**Cuadro 2**).

Cuadro 2. Modelo predictivo de Khorana para TEV asociado a quimioterapia

Características del paciente	Score de riesgo
Localización primaria del cáncer: ➤ Muy alto riesgo: estómago, páncreas. • Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo.	2 1
Recuento de plaquetas pretratamiento > 350 x 10 ⁹ /L.	1
Niveles de hemoglobina < 10 gr/dl o uso de eritropoyetina.	1
Recuento de glóbulos blancos pretratamiento > 11 x 10 ⁹ /L.	1
Índice de Masa Corporal ≥ 35 kg/m ²	1

Riesgo de desarrollar TVE a 6 meses:

- Score ≥ 3: 6,7% - 12,9%
- Score 1-2: 1,8% - 4,8%
- Score 0: 0,3% - 1,5%.

El grupo de Viena describió una expansión del modelo predictivo original de Khorana con la inclusión de 2 biomarcadores adicionales: Dímero-D ≥1,44 µg/ml y P-Selectina soluble ≥53,1 mg/ml.

Riesgo de desarrollar TVE a 6 meses:

- Score ≥ 5: 35%
- Score 3: 10,3%
- Score 0: 1%.

El Score PROTECHT es otra ampliación del modelo predictivo de Khorana que incluye los esquemas de quimioterapia basados en platinos y gemcitabina como variables predictivas.

Estas pautas resumen las actualizaciones más recientes de las guías publicadas desde 2015, las cuales preceden a la disponibilidad de nuevos datos sobre eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos (ACODs) en pacientes con cáncer. Al final de esta sección se incluye una discusión sobre el papel de los ACODs en esta población.

➤ PROFILAXIS DE TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

Pacientes hospitalizados no quirúrgicos

- Los pacientes hospitalizados con cáncer activo que tienen una enfermedad aguda o movilidad reducida **deben** recibir tromboprofilaxis farmacológica, en ausencia de sangrado u otra contraindicación. (Grado 1B).
- Los pacientes hospitalizados con cáncer activo sin factores de riesgo adicionales **pueden** ser considerados para recibir tromboprofilaxis farmacológica, en ausencia de sangrado u otra contraindicación. (Grado 2B).
- Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux. Los ACODs no están recomendados en forma rutinaria en estos casos.

Pacientes quirúrgicos

- Todos los pacientes con cáncer sometidos a una cirugía mayor deben recibir tromboprofilaxis farmacológica, excepto que esté contraindicada por sangrado activo o alto riesgo de sangrado (Grado 1A). La profilaxis debe ser iniciada en forma preoperatoria (12 hs) y continuada durante por lo menos 7 a 10 días.
- Se recomienda el uso de HBPM una vez por día o HNF 3 veces por día. La primera opción sería más conveniente.
- Los métodos mecánicos: medias de compresión graduada (MCG) o dispositivos de compresión neumática intermitente (CNI) pueden ser adicionados a la profilaxis farmacológica, especialmente en pacientes de muy alto riesgo. No deben ser usados como monoterapia, a menos que la profilaxis farmacológica esté contraindicada. (Grado 2B).
- Se debe considerar tromboprofilaxis extendida durante 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal o pelviana con factores de alto riesgo de TEV (cáncer gastrointestinal, anestesia >2 hs, reposo > 4 días, enfermedad avanzada, edad mayor de 60 años, antecedentes de TEV) y bajo riesgo de sangrado. (Grado 1B). En pacientes de menor riesgo la duración de la tromboprofilaxis debe decidirse en forma individual.
- Los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica deben recibir las mismas indicaciones que aquellos sometidos a laparotomía.
- En pacientes sometidos a neurocirugía, se recomienda el uso de tromboprofilaxis con HBPM o HNF, comenzando en el postoperatorio. (Grado 1A).
- En caso de anestesia neuroaxial no se debe administrar tromboprofilaxis preoperatoria y la primera dosis debe ser administrada luego de 6 a 8 hs de finalizado el procedimiento.

Pacientes anticoagulados sometidos a cirugía

- Pacientes anticoagulados con heparina de bajo peso molecular (HBPM): se debe aplicar la última dosis 24 hs antes del procedimiento (Grado 2C). En cirugía con alto riesgo de sangrado, reiniciar dosis terapéuticas de HBPM a las 48-72 hs luego del procedimiento (Grado 2C). En cirugía con bajo riesgo de sangrado, reiniciar dosis terapéuticas de HBPM a las 24-48 hs.
- Pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina K (AVK): interrumpir warfarina 5 días antes y acenocumarol 3 días antes de la cirugía (Grado 1C). Reiniciar el AVK 12- 24 hs luego de la cirugía siempre que se haya obtenido una

hemostasia adecuada (Grado 2C). En pacientes con alto riesgo de TEV (TVP en los últimos 3 meses) se sugiere tratamiento anticoagulante puente con dosis terapéuticas de heparina (Grado 2C). En pacientes con riesgo moderado (TEV en los 3 a 12 meses previos, TEV recurrente, neoplasia activa o tratada en los últimos 6 meses) la indicación de tratamiento anticoagulante puente debe evaluarse en cada caso individual.

Pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia

- No se recomienda la tromboprolifaxis primaria en forma rutinaria (Grado 1B).
- La profilaxis con HBPM puede ser considerada en casos muy seleccionados de pacientes con tumores sólidos en tratamiento quimioterápico: cáncer de páncreas (Grado 1B) o pulmón (Grado 2C) localmente avanzado o con metástasis y bajo riesgo de sangrado.

Pacientes con mieloma múltiple (MM) en tratamiento

La talidomida en monoterapia no aumenta el riesgo de TEV (3 a 4%), pero la incidencia de TEV asciende cuando se asocia con dexametasona (14 a 26%), doxorubicina (10-27%) u otros agentes quimioterápicos. La lenalidomida también aumenta el riesgo de TEV combinada con dexametasona y/o ciclofosfamida (8% a 16%). La incidencia de TEV es mayor durante los 3 primeros meses de tratamiento. Los pacientes con MM bajo tratamiento con inmunomoduladores (IMiDs) más dexametasona y/o quimioterapia deben recibir tromboprolifaxis farmacológica, según la presencia de factores de riesgo de TVE. (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Factores de riesgo de TEV en pacientes con MM bajo tratamiento con IMiDs

Asociados al paciente	Obesidad, antecedentes de TEV, CVC, inmovilización, cirugía reciente, trombofilia, comorbilidades.
Asociados al mieloma	Hiperviscosidad, diagnóstico reciente.
Asociados al tratamiento	Altas dosis de dexametasona (> 480 mg por semana), doxorubicina, poliquimioterapia, tratamiento con EPO.

- Pacientes con ≤ 1 factor de riesgo: ácido acetil salicílico (AAS) 81 a 100 mg/día.
- Pacientes con ≥ 2 factores de riesgo: HBPM en dosis profilácticas, al menos durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego, si el riesgo disminuye, cambiar a AAS.

Las recomendaciones deben ser adaptadas a las características individuales de cada paciente (riesgo de sangrado, insuficiencia renal, etc).

Pacientes con catéter venoso central (CVC):

- No se recomienda la profilaxis en forma rutinaria (Grado 1A). A fin de reducir el riesgo de trombosis el CVC debería ser colocado en el lado derecho, en la vena

yugular y su extremidad distal debería posicionarse en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha (Grado1B).

Cuadro 4. Esquemas utilizados para trombopprofilaxis

Droga anticoagulante		Dosis estándar	Dosis ajustada en pacientes obesos (Índice de Masa Corporal >40 kg/m ²)
HBPM	Enoxaparina	40 mg/día SC	Considerar 40 mg/12 hs SC.
	Dalteparina	5000 UI/ día SC	Considerar 7500 UI/ día SC,
	Nadroparina	2850 UI/día SC	
HNF		5000 UI/8 hs SC	Considerar 7500 UI/8 hs SC.
Fondaparinux		2,5 mg/día SC	Considerar 5 mg/día SC,

• **TRATAMIENTO DEL TEV ESTABLECIDO Y PROFILAXIS DE RECURRENCIA**

Tratamiento inicial (primeros 5 a 10 días de anticoagulación):

Los estudios que compararon HNF vs HBPM en el tratamiento inicial del subgrupo de pacientes con cáncer y TEV no demostraron diferencias en la incidencia de trombosis recurrente ni sangrado. Sin embargo, se observó reducción de la mortalidad con HBMP vs HNF a los 3 meses. La comparación de fondaparinux con HNF y HBPM, mostró que la tasa de recurrencia fue mayor con HNF, seguida de fondaparinux y menor con HBPM, sin diferencias en el riesgo de sangrado o muerte.

- Se recomienda el uso de HBPM para el tratamiento inicial de TEV en pacientes con cáncer (Grado 1B).
 - También es posible utilizar Fondaparinux y HNF en estos pacientes (Grado 2 D).
- Trombolisis dirigida por catéter y trombectomía: pueden ser considerados una opción para pacientes seleccionados con TVP ileofemoral extensa y sintomática, particularmente si compromete la viabilidad del miembro o no responde al tratamiento anticoagulante.
- Trombolíticos sistémicos: debe ser considerados únicamente en casos particulares con TEP masivo asociado con hipotensión arterial o inestabilidad hemodinámica, buena sobrevida por la enfermedad de base y sin alto riesgo de sangrado. Puede considerarse embolectomía por catéter o quirúrgica en pacientes con TEP masivo con contraindicación para trombolíticos o que permanecen inestables luego de los mismos (**Cuadro 7**).
- Filtro de vena cava inferior (VCI): su colocación está indicada únicamente en pacientes con contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante (**Cuadro 5**). Realizar una revisión periódica de las mismas e iniciar anticoagulación cuando sea seguro.

Esquemas utilizados para la anticoagulación inicial en pacientes con cáncer y TEV.

- HNF: Bolo IV de 80 U/kg, seguido de infusión de 18 U/kg/hora. Luego ajustar la dosis para mantener el aPTT 2 a 2,5 veces x el valor control o dentro del rango terapéutico según el protocolo local.
- Enoxaparina: 1 mg/kg cada 12 hs.
- Dalteparina: 100 U/kg cada 12 hs ó 200 U/kg una vez por día.
 - Fondaparinux: < 50 kg: 5 mg/día; 50 a 100 /kg: 7,5 mg/día; > 100 kg: 10 mg/día.

Cuadro 5. Contraindicaciones para tratamiento anticoagulante

Absolutas	Sangrado activo mayor, irreversible con medidas médicas o quirúrgicas. Sangrado reciente en sistema nervioso central. Coagulopatía severa descompensada. Trombocitopenia severa (<25000/mm ³).
Relativas	Lesión intracraneal o intraespinal con alto riesgo de sangrado. Sangrado activo pero no potencialmente fatal. Cirugía reciente con alto riesgo de sangrado. Trombocitopenia persistente (<50000/mm ³). Punción lumbar, anestesia espinal o catéter epidural [#]
Beneficio incierto de anticoagulación	Paciente bajo cuidados de fin de vida sin beneficio sintomático con anticoagulación.

[#]La colocación o el retiro de un catéter neuroaxial debe realizarse por lo menos 12 hs y 24 hs luego de la aplicación de HBPM en dosis profilácticas y terapéuticas respectivamente.

Cuadro 6. Contraindicaciones para la tromboprolifaxis mecánica

Absolutas	TVP aguda. Insuficiencia arterial severa, sólo para MCG.
Relativas	Grandes hematomas. Úlceras o heridas de piel. Plaquetas < 20000/mm ³ o petequias. Insuficiencia arterial moderada, sólo para MCG. Neuropatía periférica, sólo para MCG.

Cuadro 7. Contraindicaciones de trombolíticos

Absolutas	Antecedentes de ACV hemorrágico o ACV de etiología desconocida. Tumor intracraneano. ACV isquémico en los 3 meses previos. Sangrado activo.
Relativas	Edad >75 años. Sitios de punción no compresibles. Resucitación traumática. Plaquetas <100000/mm ³ Hipertensión arterial refractaria. Enfermedad hepática avanzada. Hemorragia digestiva en los 3 meses previos. Expectativa de vida ≤1 año.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE A LARGO PLAZO

Una revisión sistemática de estudios que compararon HBPM vs AVK para el tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con cáncer, observó una menor tasa de recurrencia con HBPM, con similares tasas de sangrado y mortalidad.

- Para el tratamiento anticoagulante a largo plazo, es preferible el uso de HBPM durante por lo menos 6 meses. Los AVK constituyen una opción aceptable en caso de que la HBPM no esté disponible (Grado 1 A).
- En caso de uso de AVK, éstos se deben iniciar conjuntamente con la anticoagulación parenteral, superponiendo ambas drogas durante por lo menos 5 a 7 días y suspendiendo la anticoagulación parenteral luego de haber alcanzado un RIN en rango terapéutico (2-3) durante 2 días consecutivos. Durante la transición a AVK, controlar el RIN por lo menos 2 veces por semana. Una vez que el paciente recibe sólo AVK, controlar el RIN por lo menos 1 vez por semana. Cuando el paciente alcanza una dosis estable con RIN 2-3, reducir gradualmente los controles a una frecuencia no menor a 1 vez por mes.
- En los pacientes que no desean recibir HBPM, los ACODs son una alternativa aceptable como segunda línea para el tratamiento del TEV, en los casos con enfermedad oncológica estable que no reciban tratamiento antineoplásico, y en los casos en los cuales los AVK son una opción terapéutica aceptable pero no están disponibles.

TRATAMIENTO LUEGO DE LOS PRIMEROS 6 MESES

No existen datos publicados de la duración óptima del tratamiento en pacientes con cáncer. La continuidad o suspensión del tratamiento con HBPM o AVK debe basarse en la evaluación individual de la relación riesgo/beneficio, calidad y expectativa de vida, preferencia del paciente.

- Considerar mantener la anticoagulación mientras el cáncer permanezca activo y/o bajo tratamiento quimioterápico o los factores de riesgo de recurrencia persistan.

MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES:

➤ TEV recurrente

Hasta el 9% y el 20% de los pacientes con cáncer anticoagulados con HBPM y AVK respectivamente, pueden desarrollar un nuevo episodio de TEV. Evaluar adherencia al tratamiento, trombocitopenia inducida por heparina o compresión mecánica por masa tumoral.

- En los pacientes que desarrollan TEV bajo AVK, se recomienda rotar a HBPM. No se recomienda aumentar la dosis del AVK.
- En los pacientes que fracasa la HBPM, el aumento la dosis (un 20% a 25%) parece ser efectivo y es bien tolerado cuando no hay aumento del riesgo de sangrado. Se puede considerar la colocación de un filtro de VCI como adyuvante, en pacientes con TEP recurrente bajo tratamiento anticoagulante óptimo con HBPM.

➤ TVE incidental

La tasa de TEV recurrente, sangrado y mortalidad parecen ser similares en los pacientes con cáncer y TEV incidental que en aquellos con TEV sintomático.

- Los episodios de TEP/TVP diagnosticados en forma incidental deben ser tratados del mismo modo que los sintomáticos.

➤ Trombosis venosa superficial

- En caso de que esté relacionada con un catéter venoso superficial, se debe retirar el mismo, iniciar tratamiento sintomático (antiinflamatorios, elevación del miembro, etc.) y reevaluar en caso de progresión de los síntomas. Si la vena comprometida se encuentra cercana al sistema venoso profundo, se recomienda anticoagulación durante por lo menos 6 semanas (considerar 12 semanas en caso de proximidad a la vena femoral común).

➤ Tumores intracraneales

La presencia de un tumor primario o de metástasis cerebrales no es una contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante.

- En pacientes con TEV y un tumor cerebral, es preferible el uso de HBPM. Se debe realizar un monitoreo estricto para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

➤ Trombosis asociada a CVC

- Si el catéter no es necesario o no funciona debe ser removido. Si el catéter es necesario, funciona correctamente, está bien posicionado y los síntomas resolvieron, es posible mantenerlo en su lugar (Grado 2 C).
- Se recomienda el mismo tratamiento anticoagulante inicial que en la TVP de miembros inferiores (Grado 1B).
- Cuando el catéter es removido se sugiere mantener el tratamiento anticoagulante durante 3 meses (Grado 2 C).

- Cuando el catéter no es removido se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante tanto tiempo como permanezca en su posición (Grado 1C).
- Cuando está planeada la extracción del catéter, algunos recomiendan un período de anticoagulación de 5 a 7 días a fin de reducir las posibilidades de embolización del coágulo con la movilización del dispositivo.

➤ **Trombosis venosa esplácnica o visceral**

Es necesario distinguir entre trombosis aguda y crónica.

- La trombosis aguda tiene síntomas < 8 semanas de duración y carece de transformación cavernomatosa y de signos de hipertensión portal. En pacientes sin contraindicaciones, está recomendado el tratamiento anticoagulante. La duración debe ser de 6 meses cuando hubo un factor desencadenante (por ej postquirúrgica) o indefinida en caso de cáncer activo.
- El manejo de la trombosis venosa esplácnica o visceral asintomática debe ser individualizado, según riesgos y beneficios en cada caso.

➤ **Deterioro de la función renal**

- En pacientes con insuficiencia renal severa, clearance de creatinina < 30 ml/min (ClCr), se recomienda el uso de HNF seguida por AVK o HBPM en dosis ajustadas según el nivel de anti-Xa (hay pocos datos disponibles que avalen la relevancia clínica del nivel de antiXa).

➤ **Plaquetopenia**

- En pacientes con TEV y plaquetopenia, es posible iniciar tratamiento anticoagulante en dosis plenas cuando el recuento plaquetario es mayor a 50000/mm³ y no hay evidencias de sangrado. Cuando el recuento es menor a 50000/mm³, el tratamiento anticoagulante y la dosis utilizada deben ser definidos considerando cada caso en forma individual.

Cuadro 8. Modificación de la dosis de enoxaparina en el contexto de trombocitopenia

Recuento de plaquetas	Ajuste de la dosis	Dosis sugerida de enoxaparina
>50000/mm ³	Dosis plenas	1 mg/kg cada 12 hs
25000-50000/mm ³	Mitad de dosis	0,5 mg/kg cada 12 hs
<250000/mm ³	Suspender transitoriamente	

En pacientes con alto riesgo de TVE recurrente en los que se anticipa que la trombocitopenia será prolongada, puede ser apropiado transfundir plaquetas para mantener recuentos > 25000/mm³ a fin de permitir continuar el tratamiento anticoagulante.

• **ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS**

Dabigatran (inhibidor directo de trombina), ribaroxaban, apixaban y edoxaban (inhibidores directos de factor Xa) han sido aprobados para la prevención y tratamiento de TEV en determinadas situaciones. Se administran por vía oral en dosis fijas con un efecto anticoagulante predecible y no requieren monitoreo. Algunas inquietudes sobre su uso en pacientes con cáncer incluyen posible afectación de su absorción en pacientes con vómitos y mucositis, interacción con algunos agentes quimioterápicos y drogas antiangiogénicas, metabolismo alterado en pacientes con insuficiencia renal y falta de antídoto para la mayoría.

Recientemente fueron publicados los resultados de un estudio de no inferioridad, abierto y randomizado que comparó edoxaban versus dalteparina en pacientes con cáncer y TVE. El objetivo primario combinado de TVE recurrente o sangrado cumplió los criterios de no inferioridad de edoxaban comparado con dalteparina (12,8% vs 13,5% ; HR 0,97). Durante 12 meses de tratamiento, el riesgo de sangrado mayor fue significativamente superior con edoxaban que con dalteparina (6,9% vs 4,0%, p = 0,04, HR 1,77), mientras que se observó una reducción no significativa del riesgo de TVE con edoxaban (7,9% vs 11,3% p = 0,09, HR 0,71). La diferencia en el sangrado fue debida a una mayor incidencia de hemorragia digestiva alta en pacientes con edoxaban. Un estudio randomizado de fase II evaluó apixaban vs placebo como tromboprolifaxis en 125 pacientes con metástasis en tratamiento quimioterápico durante 3 meses. Apixaban fue bien tolerado, con una incidencia de sangrado mayor del 2,2% y sin episodios de TVP/TEP. En los estudios originales que compararon los ACODs con el tratamiento estándar de HBPM seguido por AVK, se incluyeron pequeños subgrupos de pacientes con cáncer. Sin embargo, estos subgrupos fueron muy heterogéneos y no representativos de la mayoría de los pacientes con cáncer y TVE, lo cual se vió reflejado en los diferentes resultados obtenidos en relación a mortalidad global, TVE recurrente y sangrado.

Si bien la evidencia actual parece ser favorable en un grupo seleccionado de pacientes con cáncer, las guías actuales no recomiendan aún el uso de estos agentes para la profilaxis y el tratamiento del TEV en estos pacientes.

Sin embargo, considerando que en la práctica clínica cada vez mayor número de pacientes acuden a la consulta habiendo sido medicado con alguno de ellos, hemos incluido aspectos prácticos sobre el manejo de los mismos. **(Cuadros 9, 10, 11).**

Cuadro 9. Contraindicaciones para el uso de ACODs

Absolutas	Insuficiencia renal severa: <ul style="list-style-type: none"> • Apixaban: CICr <25 ml/min. • Rivaroxaban, dabigatran, edoxaban: CICr <30 ml/min.
	Enfermedad hepática activa: <ul style="list-style-type: none"> • Apixaban, edoxaban: TGO/TGP > x 2 LSN, BT > 1,5 LSN. • Dabigatran, rivaroxaban: TGO/TGP > x 3 LSN.
	Inhibidores/inductores duales fuertes del CYP3A4 y la P-gp.
Relativas	Pacientes con lesiones del tracto gastrointestinal o urinario.

LSN: límite superior normal, BT: bilirrubina total. P-gp: P-glicoproteína

Manejo perioperatorio de pacientes bajo tratamiento con ACODs. Cuadros 10 y 11.

Cuadro 10. Suspensión de ACODs antes de procedimientos invasivos

ACODs	Características del paciente	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Apixaban	Hombre 18-45 años	40-60 hs	60-90 hs
	Mujer, hombre > 65 años	56-64 hs	84-96 hs
	CICr 25-50 ml/min	68-72 hs	102-108 hs
Dabigatran	Función renal normal	48-68 hs	72-102 hs
	CICr 50-80 ml/min	57-76 hs	84-114 hs
	CICr 30-50 ml/min	68-88 hs	102-132 hs
Edoxaban	Todos los pacientes	40-56 hs	60-84 hs
Rivaroxaban	Función renal y hepática normales. Hombre <60 años Mujer u hombre ≥60 años	20-36 hs 44-52 hs	30-54 hs 66-78 hs
	CICr <80 ml/min o Child-Pugh A/B: Hombre <60 años Mujer u hombre ≥60 años	28-44 hs 52-60 hs	42-66 hs 79-90 hs

Tratamiento puente con HBPM antes del procedimiento: no se requiere excepto en pacientes de alto riesgo de recurrencia de TVE.

Cuadro 11. Reinicio de ACODs luego de procedimientos invasivos

ACODs	Conducta	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Apixaban	Reiniciar HBPM/HNF en dosis de tromboprolifaxis	12-24 hs	24 hs
	Reiniciar HBPM/HNF en dosis anticoagulantes	48 hs	72 hs
	Reiniciar apixaban	72 hs	7 días
Dabigatran	Reiniciar HBPM/HNF en dosis de tromboprolifaxis	12-24 hs	24 hs
	Reiniciar dabigatran	48 hs	72 hs
Edoxaban	Reiniciar HBPM/HNF en dosis de tromboprolifaxis	12-24 hs	24 hs
	Reiniciar HBPM/HNF en dosis anticoagulantes	48 hs	72 hs
	Reiniciar edoxaban	72 hs	7 días
Rivaroxaban	Reiniciar HBPM/HNF en dosis de tromboprolifaxis	12-24 hs	24 hs
	Reiniciar HBPM/HNF en dosis anticoagulantes	48 hs	72 hs
	Reiniciar rivaroxaban	72 hs	7 días

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La CID es un síndrome clínico-patológico que aparece como complicación de diversas enfermedades. La CID asociada a cáncer en general posee una presentación clínica menos fulminante que la que ocurre como complicación de sepsis, trauma, etc.

Desde un punto de vista práctico, puede manifestarse de 3 formas diferentes:

- Procoagulante: con formación de trombos en la micro y macro vasculatura.
- Hiperfibrinolítica: con sangrado.
- Subclínica: con marcadores séricos de activación de la coagulación y la fibrinólisis.

DIAGNÓSTICO

Si bien la mayoría de los casos de CID asociada a cáncer poseen recuentos de plaquetas marcada o moderadamente reducidos. Cuando el recuento inicial se encuentra muy aumentado, el descenso puede hacer que la cifra de plaquetas permanezca dentro de valores normales. Una marcada disminución del recuento de plaquetas puede ser el único signo de CID en algunos pacientes. Tanto el tiempo de protrombina como el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) pueden no

estar prolongados, especialmente en las formas subclínicas. Los elevados niveles de Factor VIII pueden incluso acortar inicialmente el APTT. Asimismo, los niveles de fibrinógeno raramente están disminuidos en la forma procoagulante de CID, aunque pueden disminuir considerablemente en la forma hiperfibrinolítica. Un descenso abrupto de fibrinógeno constituye un factor de riesgo de sangrado. Puede ser útil el monitoreo de los niveles de Dímero D como marcador del exceso de formación de trombina y fibrinólisis. El ascenso de los mismos, más que el valor absoluto, es importante en el diagnóstico de CID.

En los pacientes con cáncer con riesgo de desarrollar CID se recomienda monitorear en forma regular el recuento de plaquetas y los parámetros de coagulación (incluyendo fibrinógeno y Dímero D).

TRATAMIENTO

El manejo de la CID es complejo y es muy importante su reconocimiento precoz.

- Se recomienda el tratamiento apropiado de la neoplasia subyacente como la primera estrategia terapéutica.
- En pacientes con CID y sangrado activo se sugiere transfundir plaquetas para mantener valores mayores o iguales a $50 \times 10^9/L$.
- En pacientes con CID que tienen alto riesgo de sangrado (por ej. procedimientos invasivos) se sugiere transfundir plaquetas cuando el recuento es $< 30 \times 10^9/L$.
- En pacientes con CID y sangrado activo se sugiere transfundir plasma fresco congelado (15-30 ml/kg) bajo monitoreo estricto. En casos con riesgo de sobrecarga de volumen se sugiere el uso de concentrados de complejo protrombínico.
- En pacientes con sangrado activo y valores bajos de fibrinógeno ($< 1,5 \text{ gr/L}$) a pesar de otras medidas de sostén, se sugiere la transfusión de crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno.
- Se recomienda tromboprolifaxis en todos los pacientes con CID asociada a cáncer, excepto en las formas hiperfibrinolíticas, en ausencia de contraindicaciones (por ej. recuento de plaquetas $< 20 \times 10^9/L$).
- No se recomienda el uso rutinario de ácido tranexámico o factor VIIa en pacientes con CID asociada a cáncer. En los casos de CID hiperfibrinolítica con sangrado refractario a otras medidas, se podrá considerar el uso de ácido tranexámico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Khorana AA and Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4839–4847.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, and Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111:4902–4907.
- Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116:5377–82.
- Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012; 7:291–92.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(17):2189-204.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol.* 2015; 33(6):654-656.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (9th Edition). *Chest* 2012; 141(S) (Suppl):e195S-e226S.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (9th Edition). *Chest* 2012; 141(2) (Suppl): e227S-e277S.
- Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016 Oct; 17(10):e452-e466.
- Lee YA. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thromb Res.* 2018 Jan 3 (article in press).
- Elalamy I, Falanga A. Meeting Report EuroG20 Meeting on Cancer Associated Thrombosis (CAT). *Cancer Invest.* 2018 Jan 2; 36(1):73-91.
- Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest* 2008; 134:237–49.
- Spyropoulos AC and Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120(15):2954-62.
- Levine MN, Deitchman D, Julian J, et al. (2009) A randomized phase II trial of a new anticoagulant, apixaban, in metastatic cancer [abstract] *J Clin Oncol.* 2001;10(5):807-14.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme M, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-624.
- Thachil J, Falanga A, Levi M, et al. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemostasis.* 2015 Apr;13(4):671-5.

