

TROMBOSIS Y CÁNCER

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. El paciente oncológico tiene una probabilidad significativamente mayor de desarrollar TEV; con mayores tasas de recurrencia, hospitalización y complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento anticoagulante.

Se reconocen los siguientes factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer:

Asociados a la enfermedad/tratamiento

- Localización primaria del cáncer
- Tipo histológico
- Estadio avanzado o enfermedad extendida
- Asociados al tratamiento: Cirugía, quimioterapia, tratamientos hormonales, agentes antiangiogénicos (talidomida, lenalidomida, bevacizumab, etc)
- Catéter venoso central
- Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Asociados al paciente

- Edad avanzada
- Antecedentes de TEV previo
- Inmovilización
- Trombofilia hereditaria

- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²)
- Deterioro del estado funcional
- Comorbilidades: infección, enfermedad pulmonar, etc
- Factores de riesgo modificables

Existen marcadores biológicos que pueden determinar el riesgo de TVE

- Altos niveles de Dímero-D
- Altos niveles de antígeno o actividad del Factor Tisular circulantes
- Altos niveles de P-selectina soluble
- Altos niveles de Proteína C reactiva

Utilizando los datos de un registro prospectivo multicéntrico, se desarrolló un modelo predictivo de riesgo de TEV (Score de Khorana) que puede ser aplicado a pacientes bajo tratamiento quimioterápico en forma ambulatoria. **(Cuadro 1 y 2)**

El grupo de Viena describió una expansión del modelo predictivo original de Khorana con la inclusión de 2 biomarcadores adicionales: Dímero-D $\geq 1,44$ $\mu\text{g/ml}$ y P-Selectina soluble $\geq 53,1$ mg/ml . Establece de con el puntaje el 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.

PROFILAXIS DE TEV EN PACIENTES CON CÁNCER

1. Pacientes hospitalizados con cáncer no quirúrgicos

- Los pacientes hospitalizados con cáncer activo que tienen una enfermedad aguda o movilidad reducida deben recibir trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis farmacológica, en ausencia de sangrado u otra contraindicación (Grado 2B).

No se debe ofrecer trombopprofilaxis farmacológica de rutina a los pacientes ingresados para el único propósito de procedimientos menores o infusión de quimioterapia

2. Pacientes con cáncer quirúrgicos:

- Todos los pacientes con cáncer sometidos a una cirugía mayor deben recibir trombopprofilaxis farmacológica, excepto que esté contraindicada por sangrado activo o alto riesgo de sangrado (Grado 1A). La profilaxis debe ser iniciada en forma preoperatoria (10-12 hs) y continuada durante por lo menos 7 a 10 días.
- Los métodos mecánicos: medias de compresión graduada (MCG) o compresión neumática intermitente (CNI) pueden ser adicionados a la profilaxis farmacológica, especialmente en pacientes de muy alto riesgo. Sin embargo, no deben ser usados

como monoterapia, a menos que la profilaxis farmacológica esté contraindicada (Grado 2C).

- En pacientes sometidos a neurocirugía el uso de HBPM demostró ser superior a los métodos mecánicos en la prevención de TEV, con aumento del sangrado menor, pero sin más sangrado intracraneano.
- 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 > de 60 años, antecedentes de TEV) y bajo riesgo de sangrado (Grado 2B). 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 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.

3. Pacientes ambulatorio en quimioterapia con alto riesgo TEV

- La tromboprofilaxis farmacológica de rutina no debe ofrecerse a todos los pacientes ambulatorios con cáncer
- Pacientes ambulatorios de alto riesgo con cáncer (puntuación Khorana de 2 o más antes de comenzar un nuevo régimen de quimioterapia sistémica) se puede ofrecer tromboprofilaxis con apixaban, rivaroxaban o HBPM, siempre que no existan factores de riesgo significativos de hemorragia y no interaccione con otro fármaco. La consideración del tratamiento

debe ir acompañada de una discusión con el paciente sobre los beneficios y riesgos relativos, costo de los medicamentos y duración de la profilaxis (Recomendación basado en evidencia; de calidad intermedia a alta para apixaban y rivaroxaban, intermedia para HBPM; Fuerza de recomendación: moderada).

- Pacientes con mieloma múltiple que reciben regímenes basados en talidomida o lenalidomida con quimioterapia y / o dexametasona se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica con aspirina o HBPM para pacientes de menor riesgo y HBPM para pacientes de mayor riesgo

Preparación de 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 h luego del procedimiento (Grado 2C). En cirugía con bajo riesgo de sangrado, reiniciar dosis terapéuticas de HBPM a las 24 h.
- 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 h 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.

Esquemas utilizados para tromboprofilaxis:

- Heparina no fraccionada (HNF): 5000 UI cada 8 h por vía SC.
- Enoxaparina: 40 mg/día por vía SC.
- Dalteparina: 5000 UI/ día por vía SC.
- Fondaparinux: 2,5 mg por día por vía SC.
- Apixaban 2,5mg VO 2 veces al día
- Rivaroxaban 10mg VO día

Pacientes con catéter venoso central (CVC):

No se recomienda la profilaxis en forma rutinaria. 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.

TRATAMIENTO DEL TEV ESTABLECIDO Y PROFILAXIS DE RECURRENCIA

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

Se recomienda el uso de HBPM para el tratamiento inicial de TEV en pacientes con cáncer que no poseen deterioro severo de la función renal: *clearance* de creatinina < 30 ml/minuto (Grado 1B). La HBPM debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro moderado de la función renal, siendo posible ajustar la dosis según los niveles de anti-Xa.

La heparina no fraccionada también se puede utilizar para el tratamiento de TEV establecido en pacientes con cáncer cuando la HBPM está contraindicada, o no disponible (grado 2C). Fondaparinux también se puede utilizar para el tratamiento inicial de TEV establecido para pacientes con cáncer (grado 2D). El fondaparinux está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Trombolíticos: su uso debe ser considerado únicamente en casos particulares (TEP masivo, buena sobrevida por la enfermedad de base). Se debe descartar la presencia de contraindicaciones, principalmente factores de riesgo de sangrado.

Para pacientes que no tienen un alto riesgo de padecer trastornos gastrointestinales o hemorragia genitourinaria, pueden recibir rivaroxaban con Clearance de creatinina ≥ 30 ml / min (**Grado 1B**).

- HNF: Bolo IV de 80 U/kg, seguido de infusión de 18 U/kg/hora. Posteriormente ajustar la dosis para mantener el aPTT dentro del rango terapéutico según el protocolo local
- Dalteparina: 100 U/kg cada 12 hs ó 200 U/kg una vez por día.
- Enoxaparina: 1 mg/kg cada 12 hs ó 1,5 mg/kg una vez por día.
- Fondaparinux: < 50 kg: 5 mg/día, 50 a 100 /kg: 7,5 mg/día, > 100 kg: 10 mg/día.
- Rivaroxaban 15mg cada 12 horas por 21 días

Contraindicaciones para tratamiento anticoagulante

Absolutas

- Sangrado activo mayor potencialmente fatal irreversible con medidas médicas o quirúrgicas

- Coagulopatía severa descompensada
- Trombocitopenia severa persistente ($<20000/\text{mm}^3$)
- Procedimiento invasivo, incluyendo punción lumbar, anestesia espinal o catéter epidural
- Hipertensión maligna

Relativas

- Lesión intracraneal o intraespinal con alto riesgo de sangrado
- Sangrado activo, pero no potencialmente fatal
- Sangrado intracraneal en las últimas 4 semanas
- Trombocitopenia persistente ($<50000/\text{mm}^3$)
- Pacientes en los cuales la anticoagulación tiene beneficio incierto
- Paciente bajo cuidados de fin de vida sin beneficio sintomático con anticoagulación
- Trombosis asintomática con alto riesgo de sangrado severo

b) Tratamiento anticoagulante a largo plazo:

Para el tratamiento anticoagulante a largo plazo, es preferible el uso de HBPM durante por lo menos 6 meses. Sin embargo, los antagonistas de vitamina K 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 juntamente 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 durante 2 días consecutivos.

Hay un aumento del riesgo de hemorragia grave con anticoagulantes orales directos (ACOD), particularmente observado en tumores malignos gastrointestinales y genitourinarios. Se debe considerar las interacciones farmacológicas antes de usar un DOAC

c) 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 debe ser evaluado en forma periódica basándose en la valoración individual de la relación riesgo/beneficio, calidad y expectativa de vida, preferencia del paciente. Puede considerarse mantener la anticoagulación en pacientes con cáncer activo con metástasis y/o tratamiento quimioterápico.

MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES

a) TEV recurrente

Hasta el 9% y el 20% de los pacientes con cáncer anticoagulados con HBPM y warfarina respectivamente, pueden desarrollar un nuevo episodio de TEV. Se debe 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 dicumarínico.

- 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. También ha sido recomendado el uso de filtro de VCI, solo en casos seleccionados.

b) 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. El manejo de la trombosis venosa esplácnica o visceral asintomática debe ser individualizado, según riesgos y beneficios en cada caso.

c) Trombosis venosa superficial

En caso de que esté relacionada con la presencia de un catéter venoso superficial (CVS), se debe retirar el mismo, iniciar tratamiento sintomático (antiinflamatorios, elevación del miembro, etc) y reevaluar en caso de progresión de los síntomas. En ausencia de CVS, 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).

d) Tumores intracraneales

La presencia de un tumor primario o de metástasis cerebrales no es una contraindicación absoluta para el tratamiento anticoagulante y los pacientes con TEV deben recibir el tratamiento descripto. Se debe realizar un monitoreo estricto para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

e) Trombosis de miembros superiores asociada a catéter venoso central

- Si el catéter no es necesario debe ser removido. Si el catéter continúa siendo necesario, es posible mantenerlo en su posición. Si el catéter no funciona (incluso luego de un período de anticoagulación) debe ser removido (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).

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.

e) Deterioro de la función renal:

- En pacientes con insuficiencia renal severa, *clearance* de creatinina < 30 ml/min (CICr), 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).

f) 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.

En el contexto de plaquetopenia se sugiere la siguiente modificación de la dosis de enoxaparina:

Recuento de plaquetas >50000/mm³, utilizar dosis plenas 1 mg/kg cada 12 h

Recuento de plaquetas 25000-50000/mm³ utilizar mitad de dosis 0,5 mg/kg cada 12 h

Recuento de plaquetas <25000/mm³ 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 (ACODs)

Dabigatrán (inhibidor directo de trombina), ribaroxabán y apixabán (inhibidores directos de factor Xa) han sido aprobados para la prevención y tratamiento de TEV en determinadas situaciones. Sus beneficios se asocian a que no requieren monitoreo de laboratorio y poseen mínima interacción con otros medicamentos. Algunas inquietudes sobre su uso en pacientes con cáncer incluyen: absorción impredecible y aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con mucositis u otras complicaciones gastrointestinales, metabolismo alterado en pacientes con insuficiencia renal y falta de antídoto.

Se requiere especial precaución para el uso de ACODs en situaciones asociadas con un mayor riesgo de hemorragia como el uso de agentes antiplaquetarios, insuficiencia renal o hepática, trombocitopenia o antecedentes de hemorragia gastrointestinal.

Otra consideración en cuanto a la seguridad de la utilización de ACODs en pacientes con cáncer es la potencial interacción con fármacos, absorción y tolerancia gastrointestinal con tratamientos oncológicos. Potentes inhibidores o inductores de la glicoproteína P y del citocromo P450 pueden interactuar con rivaroxaban.

Contraindicaciones para el uso de ACODs

Absolutas

Insuficiencia renal severa:

- Apixaban: ClCr <25 ml/min.
- Rivaroxaban, dabigatran, edoxaban: ClCr <30 ml/min.

Enfermedad hepática activa:

- Apixaban, edoxaban: TGO/TGP > x 2 LSN, BT > 1,5 LSN.
- Dabigatran, rivaroxaban: TGO/TGP > x 3 LSN.

(LSN: límite superior normal)

Inhibidores/inductores duales fuertes del CYP3A4 y la P-glicoproteína.

Relativas

Pacientes con lesiones del tracto gastrointestinal o urinario.

(Cuadro 3 y 4)

Bibliografía recomendada

Farge D, Frere C, Connors JM, et al. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2019 Oct;20 (10): e566-e581

Nigel S. Key, Alok A. Khorana; Nicole M. Kuderer 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.

Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. Thromb Res. 2018 Feb; 162:88-92.

Streiff, M.; Holmstrom, B; Angelini, D et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version

2.2018. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 16(11), 1289–1303.