

# SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

**Dra. Ana Castañón López**

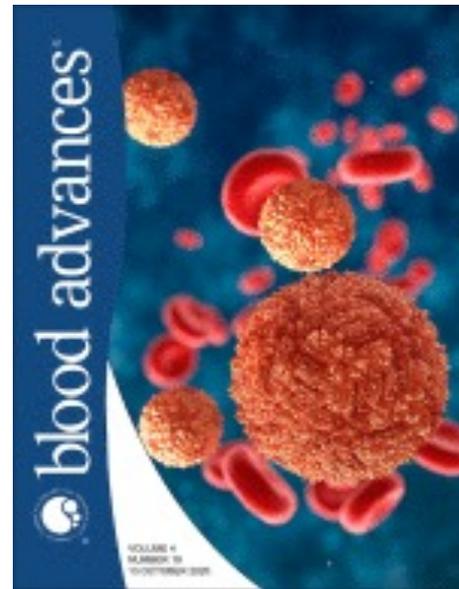
2 de Junio 2023



# THE LANCET Oncology



Articles	Articles	Commission
<p><b>TRIBE2: Upfront FOLFIRI versus sequential doublet chemotherapy in metastatic colorectal cancer</b> See page 437</p>	<p><b>Pancreatic cancer outcomes after receiving molecularly matched therapies: a retrospective analysis</b> See page 508</p>	<p><b>Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission</b> See page e185</p>



**jth**  
Journal of  
Thrombosis and Haemostasis\*

APRIL 2020  
VOLUME 20 | NUMBER 4  
jth.elsevier.com

ISTH BFP WILEY

**In this issue**

- Modulating platelet P2Y12
- Platelet and immune signatures following COVID-19 vaccination
- Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis
- Thrombospondin gene variants and thrombotic risk



ISSN 0305-7372  
Volume 117, June 2020

## CANCER TREATMENT REVIEWS



**PROTOCOLO DE PROFILAXIS Y  
TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS  
ASOCIADA AL CÁNCER ( CAT )**

- . International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. **Lancet Oncol 2022**
- . The use of direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis or treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a meta-analysis and review of the guidelines. **Thromb J 2022**
- . Consensus on prevention and treatment of cancer-associated thrombosis (CAT) in controversial clinical situations with low levels of evidence. **Eur J Intern Med. 2022.**
- . Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: The dark side of the moon. **J Canc Treat Rev. 2021**
- . Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer. **J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021**
- . Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis- Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. **J Thromb Haemost 2021**
- . American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. **Blood Advances 2021**



Complejo Asistencial  
Universitario de León



EXCELENCIA  
EUROPEA 400+  
PUNOS  
EFOM

## MANUAL DEL SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD DEL CAULE



Código: CTROMB-003	<b>PROTOCOLO DE PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER</b>	<i>Fecha elaboración</i>	<b>13/12/2022</b>
GENERADO POR: <b>Comisión de Trombosis</b>		Última revisión	<b>13/12/2022</b>
		Edición	<b>1</b>
		Página 1 de 32	

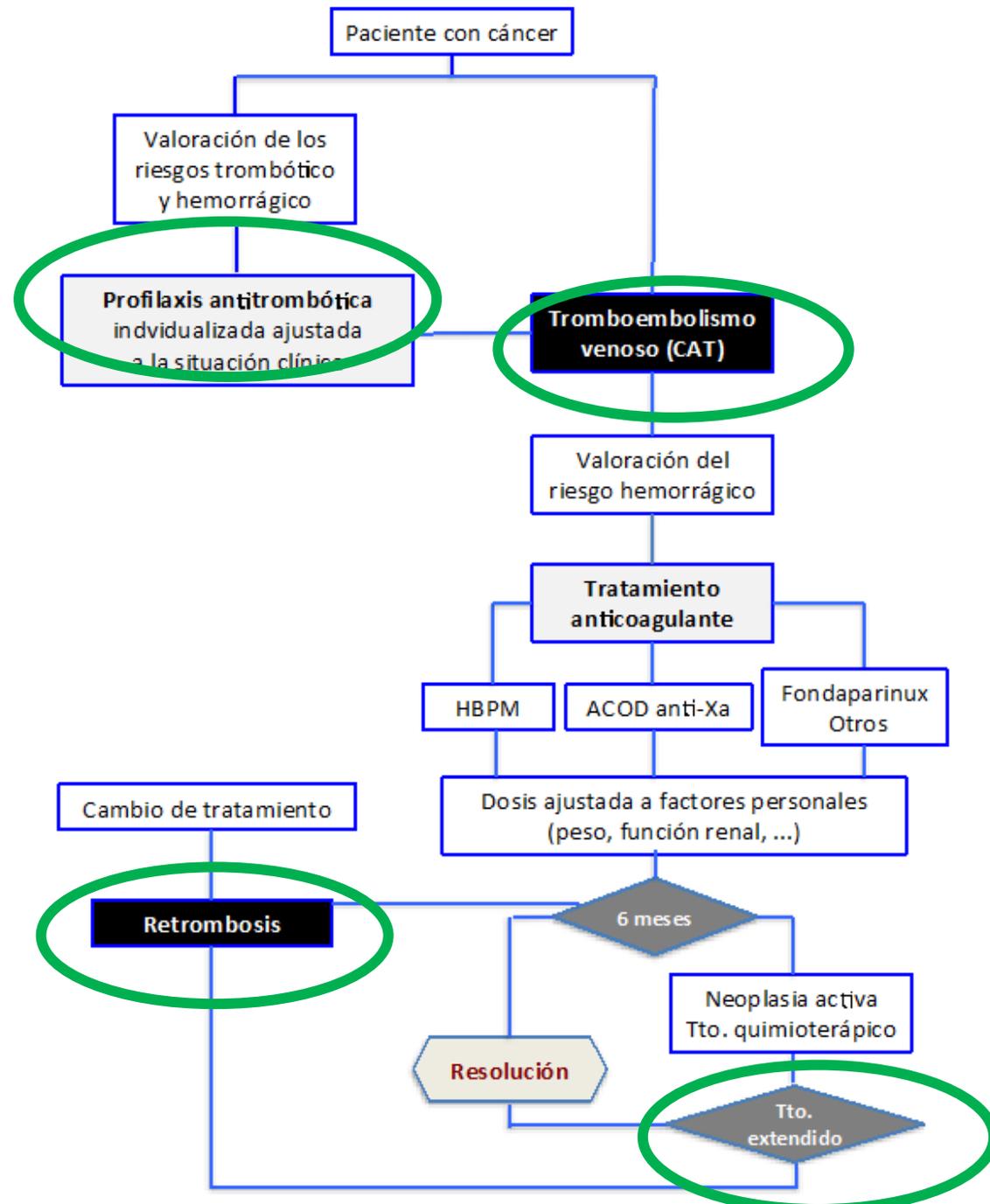
CONTROL DE CAMBIOS	EDICIÓN	FECHA
Creación del documento	1	13/12/2022

**AUTORES** *(orden alfabético):*

- Isabel Álvarez Fernández (S<sup>o</sup> Farmacia)
- Ana Castañón López (S<sup>o</sup> Medicina Interna)
- Beatriz Vicente Montes (S<sup>o</sup> Medicina Interna)
- José Antonio Rodríguez García (S<sup>o</sup> Hematología & H.) *[coordinador]*

**PROPIETARIO DEL PROCESO:**

- Comisión de Trombosis del CAULE.



- . La trombosis es 7 veces más frecuente en pacientes con cáncer.
- . Con frecuencia es la primera manifestación
- . Supone la segunda causa de muerte en estos pacientes.
- . Relación entre angiogénesis tumoral y fisiopatología de la hemostasia : el tejido tumoral puede expresar proteínas procoagulantes como factor tisular ( FT ), factor VII, trombina...
- . La Inhibición de la coagulación con los tratamientos anticoagulantes puede jugar también cierto papel frenando el crecimiento tumoral, habiéndose demostrado en el caso de las HBPM al inducir el bloqueo de la angiogénesis y de los factores de crecimiento tumorales
- . La trombosis asociada al cáncer (CAT) ocasiona:
  - Riesgo de trombosis recurrente (HR: 3,2)
  - Riesgo de sangrado (HR: 2,2) por necesidad de tratamiento anticoagulante prolongado
  - Aumento de costes de tratamiento
  - Retraso o interrupción del tratamiento antineoplásico
  - Mayor mortalidad a corto plazo
  - Mayor necesidad de hospitalización
  - Peor calidad de vida por mayor morbilidad

Alteración del flujo	Alteración de los componentes de la sangre	Alteración de la pared vascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aumento de la viscosidad.</li> <li>➤ Éstasis venoso <i>(por compresión tumoral)</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Activación y agregación de las plaquetas.</li> <li>➤ Activación de la quimiotaxis de monocitos/ macrófagos.</li> <li>➤ Aumento de los factores procoagulantes y citoquinas.</li> <li>➤ Descenso de los factores anticoagulantes y fibrinolíticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lesión endotelial <i>(por el tumor y el tratamiento)</i>.</li> <li>➤ Generación de reactantes de fase aguda por respuesta inflamatoria.</li> </ul>

Tabla 1: Mecanismo patogénico de la trombosis en el cáncer (**triada de Virchow**).

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con la neoplasia
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Edad avanzada</li> <li>● Sexo femenino</li> <li>● Comorbilidad</li> <li>● Obesidad</li> <li>● Estado funcional (ECOG).</li> <li>● Infecciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Localización de la neoplasia</u></li> <li>● <u>Tipo histológico: adenocarcinoma</u></li> <li>● <u>Estadio avanzado</u></li> <li>● <u>Compresión vascular</u></li> <li>● <u>3 primeros meses tras diagnóstico</u></li> </ul>
Factores relacionados con el tratamiento	Biomarcadores
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Quimioterapia: cisplatino</li> <li>● <u>Antiangiogénicos</u></li> <li>● Inmunomoduladores</li> <li>● Radioterapia</li> <li>● Cirugía (&gt;60 minutos)</li> <li>● <u>Agentes eritropoyéticos,</u> transfusión de hemoderivados</li> <li>● <u>Accesos venosos centrales</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anemia (Hb &lt; 10 g/dl)</li> <li>● Leucocitosis (&gt;11.000/mmc)</li> <li>● Trombocitosis (&gt;350.000/mmc)</li> <li>● Altos niveles de D-Dímero</li> <li>● Elevación de P-selectina soluble</li> </ul>

Tabla 2: Factores de riesgo asociados a la trombosis en el cáncer.

# MODELOS PREDICTIVOS KHORANA

**TABLE 2 Comparison of Risk Assessment Models**

Item	Khorana Score*	Vienna CATS Score	PROTECHT Score	CONKO Score
<u>Pancreatic or gastric cancer</u> (very-high-risk tumors)	+2	+2	+2	+2
Lung, gynecologic, lymphoma, bladder, or testicular (high-risk tumors)	+1	+1	+1	+1
Pre-chemotherapy Hb of <10 g/dl or erythropoietin-stimulating agents	+1	+1	+1	+1
Pre-chemotherapy white blood cell count of $>1 \times 10^9/l$	+1	+1	+1	+1
Pre-chemotherapy platelet count of $\geq 350 \times 10^9/l$	+1	+1	+1	+1
Body mass index of $>35 \text{ kg/m}^2$	+1	+1	+1	-
D-dimer of $>1.44 \text{ mg/l}$	-	+1	-	-
Soluble P-selectin of $>53.1 \text{ ng/l}$	-	+1	-	-
Platinum-based or gemcitabine chemotherapy	-	-	+1	-
WHO performance status $\geq 2$	-	-	-	+1

\*Total score: 0 = low risk; 1 to 2 = intermediate risk;  $\geq 3$  = high risk. See <https://www.mdcalc.com/khorana-risk-score-venous-thromboembolism-cancer-patients>.  
 CATS = cancer-associated thrombosis score; CONKO = Charité Onkologie; Hb = hemoglobin; PROTECHT = Prophylaxis Thromboembolic Events Chemotherapy; WHO = World Health Organization.

Tabla 3: Modelos predictivo del riesgo trombótico.

El riesgo de sangrado es también superior en estos pacientes y está más asociado a la presencia de determinados factores:

- Localización tumoral: Próstata, colorrectal y pulmón
- Enfermedad metastásica
- Lesiones gastrointestinales
- Hepatopatía
- Nefropatía
- Edad avanzada
- Citopenias
- Polifarmacia
- Interacciones farmacológicas

### escalas de valoración del riesgo hemorrágico

Escala de KUIJER	Puntos	Escala RIETE	Puntos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Edad 60 años</li> <li>• Neoplasia activa</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p> <p>2</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 75 años</li> <li>• Sangrado reciente</li> <li>• Cáncer</li> <li>• Creatinina &gt;1,2 mg/dl</li> <li>• Anemia</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>1,5</p> <p>1,5</p>
0 puntos: Riesgo Bajo; 1-2: Moderado; ≥ 3: Alto		0 puntos: Riesgo Bajo, 1-4: Intermedia; >4: Alto	

Tabla 5: Escalas simplificadas de valoración del riesgo hemorrágico

# 1. PARENTERALES

## 1.1-Heparinas de bajo peso molecular ( HBPM )

No se dispone de evidencia en eficacia/seguridad para recomendar una sobre otra.

Debido a que presentan algunas diferencias en su peso molecular y efecto anti Xa/IIa, **no son intercambiables** y debe respetarse las normas de dosificación específicas de cada una de ellas.

Otras ventajas:

- Accesibles, financiada en todo el SNS.
- Escasas interacciones farmacológicas.
- Disponen de antídoto específico (sulfato de protamina).
- Con monitorización pueden emplearse en situaciones complejas (pesos extremos embarazo, IR severa, elevado riesgo de sangrado,).

## 1.2. Heparina sódica

Uso limitado a pacientes inestables hospitalizados: función renal limite, riesgo de sangrado.

## 1.3. Fondaparinux

**Alternativa a las HBPM**, ante alergia/intolerancia o trombocitopenia asociada a heparina.

Menor evidencia de eficacia, especialmente a dosis terapéuticas.

Escasas interacciones farmacológicas, pero uso limitado en IR (contraindicado si ClCr < 30).

No dispone de antídoto específico.

## 2.- ORALES

### 2.1. **Anti-vitamina K (AVK)**

Alternativa a las HBPM y ACOD cuando se precisen **anticoagulación prolongada** (tratamiento, profilaxis extendida) y estos no puedan utilizarse.

- Menor eficacia que las HBPM.
- Necesidad de monitorización continua (frecuentes interacciones).

### 2.2. **Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)**

Alternativa a las HBPM en **tratamientos prolongados** y en pacientes seleccionados.

- Estudios de eficacia aún limitados.
- Sin estudios comparativos entre ellos, Apixabán parece el más seguro a nivel GI.

Limitaciones para su uso:

- Accesibilidad limitada: sólo financiado por el SNS si coexiste la FANV o profilaxis quirúrgica ortopédica mayor (cadera, rodilla).
- Evitar si su absorción puede estar comprometida (lesión tracto GI, náuseas/vómitos).
- Evitar en situaciones extremas: enfermedad renal o hepática grave, obesidad.
- Evitar si riesgo de sangrado alto-moderado (tumores GI, cerebrales, genitourinarios).
- Evitar/vigilar el uso con inhibidores/ inductores potentes del CYP3A4 y de la Gp|P.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICOAGULANTES

Fármaco	Diana	Interacciones	Accesibilidad	Uso en IR (CLcr>30 mg/dL)	Uso en IH (Child Pugh C)	Antídoto específico	Posicionamiento
<b>HBPM (sc)</b>							
Bemiparina	8	Pocas	SI	SI	SI	Sulfato de Protamina	De elección en: - Ámbito hospitalario - <u>Tumores gastrointestinales, genitourinarios y cerebrales</u> - <u>Trombosis asociada a CVC</u>
Dalteparina	2,5			SI*			
Enoxaparina	3,6						
Tinzaparina	2						
Fondaparinux (sc)	Xa	Pocas	SI	NO	No datos	NO**	Alternativa a la HBPM en la <u>trombopenia inducida por heparinas</u>
HNF (iv)	AT III (Xa/IIa)	Pocas	SI	NO	SI	Sulfato de Protamina	Uso sólo en paciente hospitalizado inestable y/o con función renal límite
<b>AVK</b>							
Acenocumarol	II, VII, IX, X	Muchas-CYP 450	SI	Monitorizar INR	NO	Vitamina K	<u>Alternativa a las HBPM y ACOD, cuando estos no puedan utilizarse</u>
Warfarina							
<b>ACOD</b>							
Apixaban	Xa	CYP 3A4 (Gp-Residual)	Sólo financiado en presencia de FANV o cirugía reemplazo cadera, rodilla	SI*	NO	NO**	De elección en pacientes seleccionados (no si alto riesgo sangrado, interacciones relevantes) <u>En profilaxis 1° sólo Rivaroxabán y Apixabán (el de menor riesgo de sangrado GI)</u> Edoxaban precisa de 5 días previos con HBPM y reducción de dosis en ≤ 60 Kg
Rivaroxaban		CYP 3A4, Gp-P					
Edoxaban		Gp-P (CYP3A4 residual)					
Dabigatrán	IIa	Gp-P		NO	NO	Idarucizumab	<b>No dispone de ensayos específicos en pacientes con cancer</b>

\* No recomendado en ClCr < 15 mg /dL

\*\*Puede utilizarse un complejo protrombínico. Adexanet no comercializado

Es importante educar al paciente sobre los factores de riesgo modificables, la identificación de los síntomas de la ETEV, así como los beneficios y riesgos de la profilaxis.

### 1. Pacientes quirúrgicos

#### 1.1. Profilaxis farmacológica:

- Debe aplicarse a **todos** los pacientes con enfermedad maligna que sean sometidos a cirugía mayor abierta o laparoscópica de más de 30 minutos de duración, salvo contraindicación por alto riesgo de sangrado.
- Se recomienda emplear HBPM a dosis profiláctica estándar (*tabla 6*) en administración única diaria.
- Debe iniciarse 12 h antes de la intervención y prolongarse durante 7- 10 días de forma estándar y hasta 4 semanas en pacientes con factores riesgo adicionales: movilidad restringida, obesidad o antecedentes de TEV.

#### 1.2. Profilaxis mecánica:

Puede asociarse a la farmacológica, especialmente en los pacientes de alto riesgo trombótico. No debe utilizarse como monoterapia salvo contraindicación por alto riesgo de sangrado.

## 2. Pacientes con patología médica

### 2.1. Pacientes hospitalizados

- Recomendada en **todos** los pacientes.
- Se puede realizar con HBPM, Fondaparinux o ACOD (Rivaroxabán o Apixabán), aunque por la menor complejidad en su manejo y menor índice de efectos secundarios, se recomienda la profilaxis con **HBPM**.
- Dosis estándar (tabla 6), si bien puede resultar subóptima en pacientes de alto riesgo (KS ≥3).

<b>HBPM</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Tinzaparina</b>	<b>Bemiparina</b>	<b>Dalteparina</b>
Dosis de riesgo estándar	40 mg/día	3.500 UI/día	3.500 UI/día	2.500UI/día
Dosis de riesgo alto	60 mg/día	4.500 UI/día	3.500 UI/día	5.000 UI/día
CCr < 30 ml/min	20 mg/día	2.500 UI/día NO si ClCr < 20	2.500 UI/día	2.500- 5.000 UI/día
Peso < 50Kg	20 mg/día	2.500 UI/día	2.500 UI/día	2.500- 5.000 UI/día
<b>ACOD*</b>	Rivaroxabán 10 mg/día		Apixabán 2,5 mg/12 h	

\* Indicación no recogida en ficha técnica. No financiado por el SNS.

## Contraindicaciones :

### a) Absolutas

- Sangrado reciente en el sistema nervioso central.
- Sangrado mayor activo.
- Trombocitopenia  $<20 \times 10^9/L$ .

### b) Relativas

- Sangrado crónico clínicamente significativo, de duración  $> 48$  horas.
- Postoperatorio inicial de neurocirugía.
- Presencia de lesiones espinales o intracraneales de alto riesgo de sangrado.
- Alto riesgo de caída.
- Trombocitopenia  $20- 50 \times 10^9/L$ .
- Disfunción plaquetaria grave.
- Coagulopatía subyacente.
- Punción lumbar o anestesia raquídea (deben transcurrir al menos 12 horas tras la última administración de HBPM profiláctica).

## 2.2. Pacientes en régimen ambulatorio

- **No realizar profilaxis de forma rutinaria en pacientes de riesgo estándar.**
- Se puede plantear de forma individualizada en los pacientes de alto riesgo trombótico (KS  $\geq 3$ , adenocarcinoma de páncreas o pulmón avanzados) con tratamiento antineoplásico sistémico y bajo riesgo hemorrágico; y siempre de acuerdo con el paciente. Duración: al menos 3 meses (recomendada por la SEOM), momento a partir del cual aumenta el riesgo hemorrágico.
- Los pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida o lenalidomida debe recibir tromboprofilaxis con ácido acetilsalicílico o HBPM [en las de bajo riesgo] y HBPM [en las de alto riesgo]. Duración: los 5 primeros meses son los de mayor riesgo trombótico.

# TRATAMIENTO

## I.-Tratamiento inicial

Las guías internacionales actualmente consideran como primera opción terapéutica (*nivel de evidencia: 1B*) a las **HBPM** y los ACOD anti-Xa (**Edoxabán y Rivaroxabán**) [excepto en pacientes de alto riesgo de sangrado, con neoplasias gastrointestinales o con potenciales interacciones farmacológicas]. La duración del tratamiento debe ser al menos de **6 meses**. La trombosis incidental debe ser tratada de igual manera que la sintomática.

En comparación con los anticoagulantes AVK, los estudios han demostrado un significativo menor riesgo de recurrencia trombótica con similar riesgo de hemorragia mayor en los pacientes tratados con HBPM. Los resultados con ellas son superiores también a los obtenidos con la heparina no fraccionada (HNF), con disminución tanto de la mortalidad (RR: 0,66) como de la recurrencia a tres meses (RR: 0,69), y similares a los resultados con Fondaparinux, por lo que estas 3 opciones pueden ser consideradas una alternativa de segunda línea (*nivel de evidencia: 1B*). Las dosis recomendadas en cada situación son (*tablas 7 y 8*):

		<b>ENOXAPARINA</b> (Clexane <sup>®</sup> , Inhixa <sup>®</sup> , Enoxaparina Rovi)	<b>BEMIPARINA</b> (Hibor <sup>®</sup> )	<b>TINZAPARINA</b> (Innohep <sup>®</sup> )
<b>Dosis estándar</b>		<b>1 mg/ /kg/ 12 h</b>	<b>115 UI/ kg/ 24 h</b>	<b>175 U/kg/ 24 h &amp;</b>
<b>Ajuste de dosis por PESO</b>	<50 kg	40 mg	5.000 UI	6.000- 8.000 UI
	50- 60 kg	60 mg	7.500 UI	9.000- 10.000 UI
	60- 70 kg	60 mg	7.500 UI	11.000-12.000 UI
	70- 80 kg	80 mg	10.000 UI	13.000-14.000 UI
	80- 90 kg	80 mg	10.000 UI	15.000-15.000 UI
	90- 100 kg	100 mg	10.000 UI	16.000-17.000 UI
	100- 120 kg	100 mg	12.500 UI	175 UI/ kg/ 24 h
	> 120 kg	1 mg/ kg/ 12 h (máx. 150 mg/dosis)	115 UI/ kg/ 24 h	175 UI/ kg/ 24 h
<b>por FUNCIÓN RENAL #</b>	ClCr: 15-30 ml/min	Ajuste de dosis control anti-Xa #	(≈ 85 UI/kg/24 h)	Dosis estándar hasta ClCr <20
	ClCr <15 ml/min	No recomendada	No recomendada	No recomendada

#: Seguimiento clínico y anti-Xa.

&: Las jeringas permiten ajuste cada 1.000 UI.

Los ACOD anti-Xa disminuyen el riesgo de recurrencia trombotica en comparación con las HBPM, pero a costa de un mayor riesgo hemorrágico, por lo que las guías internacionales los recomiendan también como tratamiento de primera línea en pacientes que no presenten neoplasias gastrointestinales, con bajo riesgo de sangrado y en ausencia de interacciones farmacológicas (*nivel de evidencia: 1B*).

**RIVAROXABÁN:** 15 mg/12 h durante 21 días, posteriormente 20 mg/24 h.

**APIXABAN:** 10 mg/12 h durante 7 días, luego 5 mg/12 h.

**EDOxabÁN:** 30- 60 mg/día tras HBPM los 5 primeros días tras el diagnóstico.

		HBPM	ACOD
Alto riesgo de sangrado			
Tumores gastrointestinales			
Tumores genitourinarios			
Tumores cerebrales			
Insuficiencia renal	< 30 ml/min		
	30-50 ml/min		
	> 50 ml/min		
Insuficiencia hepática			
Trombocitopenia	< 50.000/mmc		
	50-75.000/mmc		
	> 75.000/mmc		
Inductores/ inhib. CYP3A4			
Inductores/ inhib. P-gp			
Toxicidad gastrointestinal			
Peso extremo	< 50 kg		
	> 120 kg		
ETEV recurrente			
Trombosis asociada a CVC			

1.- Schaefer JK et al. JNCCN 2021. 2.- Salgado M. et al. Clin & Appl Thromb & Hemost., 2022

Tabla 9: Recomendación de la opción terapéutica de primera línea en diferentes situaciones clínicas.

## II.- Tratamiento a largo plazo

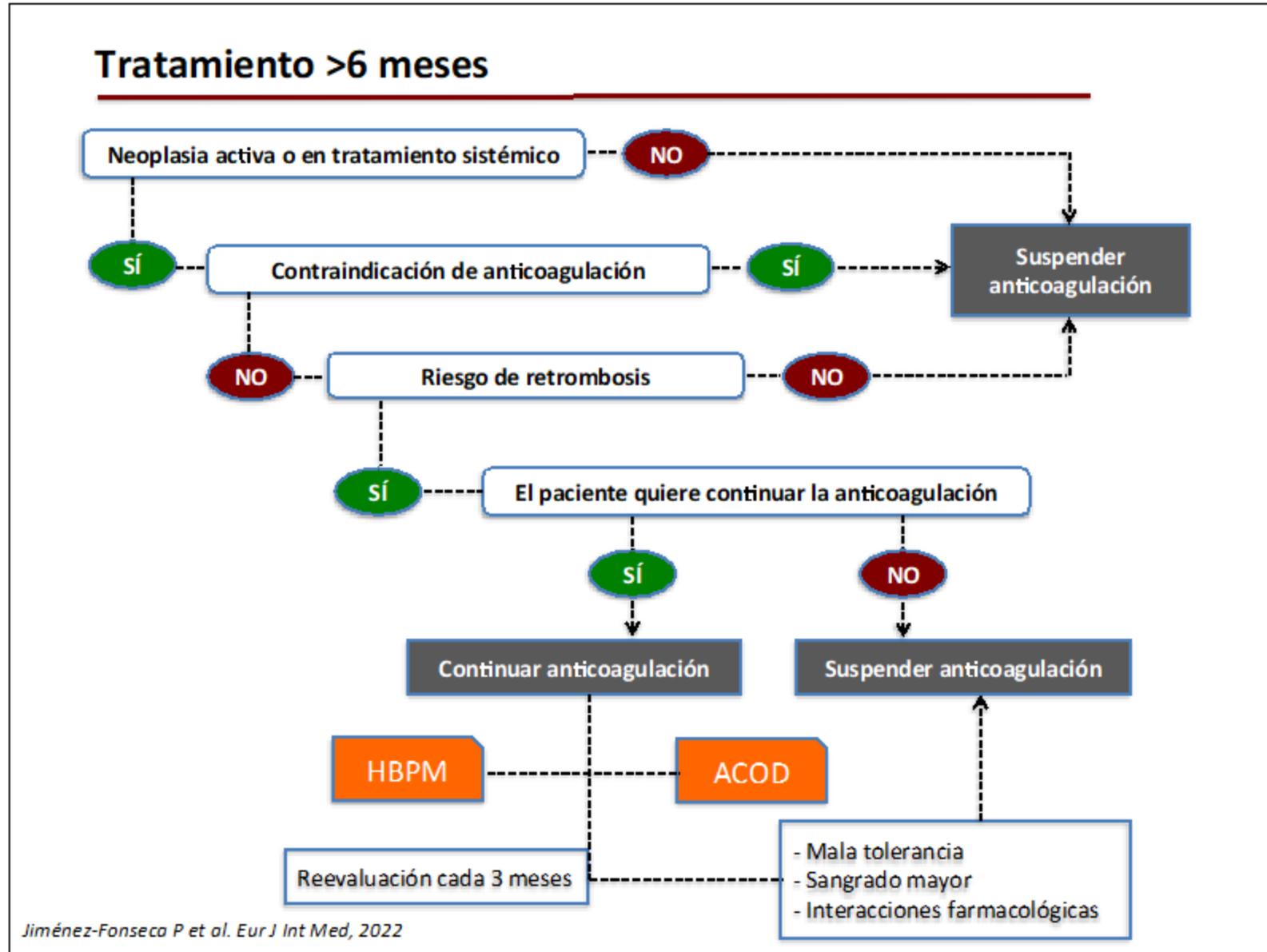
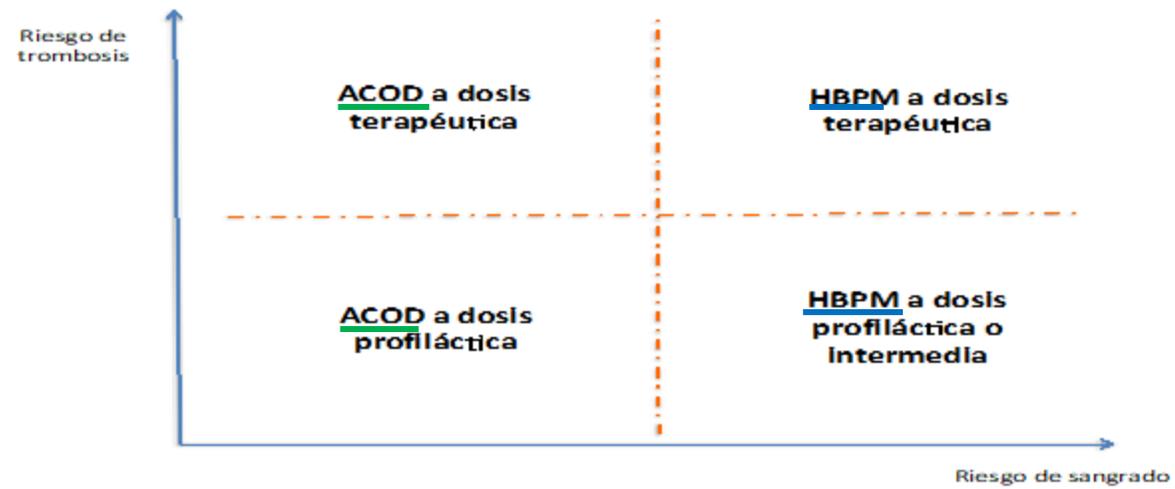


Fig. 1: Algoritmo de toma de decisiones ante coagulación prolongada.

## Anticoagulación prolongada (> 6 meses)



O'Connell C et al, *The Oncologist* 2020

	<b>HBPM a dosis plenas</b>	<b>HBPM a dosis intermedias o profilácticas</b>
<b>Características del evento trombótico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TEP sintomático con amenaza vital</li> <li>✓ Recurrencia de ETEV a pesar del tratamiento con HBPM a dosis adecuadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TEP incidental</li> <li>✓ TVP aislada de MMII</li> <li>✓ Trombosis asociada a CVC</li> </ul>
<b>Características del paciente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Obesidad</li> <li>✓ Inmovilidad</li> <li>✓ Trombofilia</li> <li>✓ Insuf. venosa, varices, síndrome posttrombótico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Insuficiencia renal</li> <li>✓ Trombocitopenia</li> </ul>
<b>Características del tumor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Enfermedad metastásica</li> <li>✓ Enfermedad locorregional con compresión vascular</li> <li>✓ Tumores asociados a mayor riesgo trombótico: páncreas, pulmón, gastroesofágico,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tumores con menor riesgo trombótico: mama, próstata, melanoma</li> </ul>
<b>Características del tratamiento activo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Quimioterapia</li> <li>✓ Eritropoyetina</li> <li>✓ Hormonoterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inmunoterapia</li> <li>✓ Terapias dirigidas</li> </ul>
<b>Riesgo de sangrado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ No antecedentes de sangrado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sangrado tumoral previo</li> <li>✓ Tratamiento con antiangiogénicos o antiagregantes plaquetarios</li> </ul>

*Fig. 2 y tabla 10: Recomendaciones para la elección de dosis ante anticoagulación prolongada*

### III.- Tratamiento de la retrombosis

La actitud recomendada varía en función del tratamiento previo [nivel de evidencia 2B] (tabla 11):

Tratamiento actual	Tratamiento de la retrombosis
HBPM a dosis profiláctica o intermedia	HBPM a dosis terapéutica plena o ACOD
HBPM a dosis plena	Aumentar dosis un 25% o ACOD
ACOD	HBPM a dosis plena u otro ACOD
AVK con INR en rango subterapéutico	HBPM/ HNF hasta INR entra en rango terapéutico
AVK con INR en rango terapéutico	HBPM a dosis terapéutica
- Contraindicación de anticoagulación - TEP recurrente pe anticoagulación correcta	Valorar filtro de Cava

Tabla 11: Tratamiento de la retrombosis.

## Indicaciones de la monitorización de la actividad anti-Xa

No hay evidencias para recomendar la monitorización rutinaria de anti-Xa cuando las dosis de HBPM se han ajustado al peso y a la función renal del paciente. Tampoco ante la existencia de trombocitopenia ni cuando se emplean dosis profilácticas.

Únicamente está indicado cuando se empleen **dosis terapéuticas** en las siguientes situaciones:

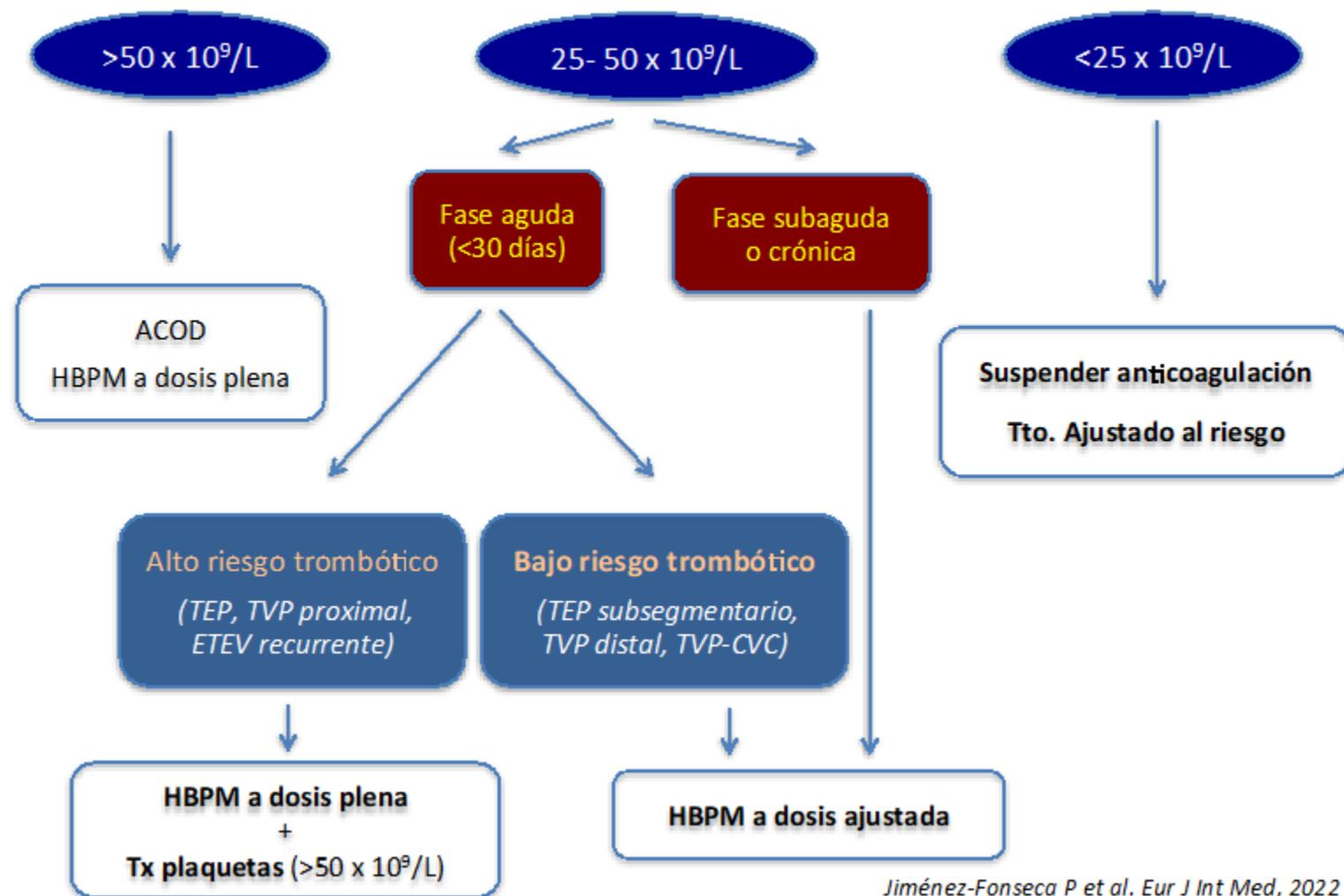
- ✓ Obesidad extrema
- ✓ Insuficiencia renal severa
- ✓ Gestantes.

Rango terapéutico óptimo de anti-Xa:

- HBPM administradas cada 12 h: **0,5- 1,1 U/ml.**
- HBPM administradas cada 24 h: **1,0- 2,0 U/ml**

## TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

### I.- Trombocitopenia



### III.- Trombosis relacionada con el catéter

Aunque las trombosis se presentan en <2% de los pacientes con CVC, representan más del **80% de las TVP de miembros superiores**, y en su mayoría son silentes.

Las variables asociadas a un mayor riesgo trombótico son:

- Inserción en vena subclavia
- Antecedentes de TVP
- Tipo de catéter: PICC > Port-A-Cath o catéter tipo Hickmann
- Malposición del catéter en aurícula derecha (AD) frente a la unión de VCS-AD
- Colocación en lado izquierdo.
- Implantación reciente.

En su mayoría son hallazgos incidentales que se detectan mediante eco Doppler de compresión (S: 97%, E: 96%) aunque la venografía es la prueba diagnóstica de referencia.

Sus principales consecuencias son:

- Mal funcionamiento del catéter que obliga al reemplazo
- Predisposición a la sepsis
- Extensión de la trombosis
- Síndrome posttrombótico y TEP.

Recomendaciones para su manejo:

- Se recomienda el tratamiento con **HBPM a dosis terapéutica durante  $\geq 3$  meses**, debiendo **prolongarse indefinidamente si no se retira el CVC.**
- La retirada deberá realizarse tras al menos 5-7 días de tratamiento con HBPM, para minimizar el riesgo de embolización.
- Los datos sobre el uso de ACOD son aún limitados
- El catéter puede mantenerse implantado mientras:
  - Sea funcional
  - No esté infectado
  - Evolución favorable de la sintomatología de la TVP.

## V.- Pesos extremos

La dosificación de las HBPM se ajusta al peso del paciente por lo que aquellos con pesos extremos pueden tener riesgo de infra/ sobredosificación.

Los estudios sugieren que en obesos grado I-II (IMC: 30- 40 kg/m<sup>2</sup>) es seguro el uso de la dosis habitual de HBPM calculada por peso, considerando la monitorización de anti-Xa en función del riesgo del paciente.

### Enoxaparina

- Si IMC < 18 kg/m<sup>2</sup> y/o peso < 55 kg: 1 mg/kg/12 h (régimen estándar)
- Si IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>: **0.7- 0.8 mg/kg/12h** (máx. 150 mg por dosis)  
**Evitar la dosis única diaria.**

### Bemiparina

- Peso: 100- 120 kg: 12.500 UI/día
- Peso > 120 kg: 115 UI/kg/día.
- En casos de obesidad mórbida grado III-IV (IMC > 40- 50 kg/m<sup>2</sup>) la evidencia es muy escasa y se recomienda **monitorizar actividad anti-Xa.**

### ACOD:

- *Obesidad:* Puede conllevar dosificación inadecuada y la evidencia es escasa evidencia. La guía de la ISTH desaconseja su uso en IMC > 40 y peso > 120 Kg.
- *Bajo peso:* **sólo el Edoxabán precisa ajuste de dosis**, recomendándose 30 mg/día si ≤ 60 kg

## VI.- Cirrosis

A pesar de que el riesgo de sangrado se duplica, el anticoagulante de elección para el tratamiento de TEV en pacientes con enfermedad hepática son los **AVK**.

En población cirrótica sin cáncer, el uso de **HBPM** en la trombosis portal durante 6 meses parece ser seguro y eficaz, sin que aumente el riesgo de sangrado por varices. Por ello se recomienda evaluar la presencia de varices antes de iniciar la anticoagulación y tratarlas.

Los ACOD se deben utilizar con precaución porque tienen grado variable de metabolismo hepático (sobre todo los ACOD anti-Xa), por lo que están contraindicados en: Cirrosis C Child-Pugh, hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante.

## VII.- Neoplasias gastrointestinales

Se recomienda el empleo de HBPM y, únicamente **Apixabán** en caso de usar ACOD en estos pacientes.

## VIII.- Tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales secundarias

Los tumores cerebrales son unos de los de mayor riesgo trombótico (15- 20%), llegando incluso al 30% en el glioblastoma. El riesgo se incrementa en caso de asociarse otros factores: inmovilidad o paresia, procedimientos neuroquirúrgicos, tratamiento con esteroides o quimioterapia. La complicación más frecuente es la *hemorragia intracraneal* (HIC) espontánea, que se presenta en el 20-25% de los casos.

La anticoagulación a dosis terapéuticas no aumenta la incidencia de HIC en pacientes con metástasis cerebrales, pero sí en los que tienen tumores cerebrales primarios. El tratamiento con HBPM o ACOD son alternativas válidas para reducir el riesgo de TEV recurrente, por lo que se recomienda emplear HBPM a dosis estándar excepto en los tumores renales y melanoma metastásicos y el glioma de alto grado en que se reducirá un 25-50% la dosis. El uso de filtros IVC no parecen reducir el riesgo de trombosis recurrente ni HIC.

## IX.- Filtro de vena cava inferior

Indicado únicamente cuando hay alto riesgo de recurrencia trombótica y contraindicación para la anticoagulación farmacológica. Debido a que su implantación está asociada con alta morbilidad y puede aumentar el estado de hipercoagulabilidad, debe ser retirado en cuanto la situación clínica lo permita.

## **X.- Asociación con tratamiento antiagregante**

Teniendo en consideración que el riesgo de hemorragia es 3-6 veces superior en los pacientes con cáncer y que la anticoagulación a dosis terapéuticas es eficaz para prevenir la progresión de la enfermedad coronaria, la indicación de asociar antiagregantes al tratamiento anticoagulante ha de ser excepcional y limitarse a las situaciones de muy alto riesgo trombótico: **SCA o implante de stent coronario <1 año.**

## **XI.- Estudio de trombofilia**

No existen evidencias que justifiquen la solicitud de estudio de trombofilia en pacientes con CAT de forma rutinaria, puesto que las alteraciones trombofílicas no modifican el manejo de la trombosis. Únicamente puede ser conveniente descartar la existencia de síndrome antifosfolípido asociado ya sería indicación de anticoagulación indefinida.