CÁNCER RECTAL DIAGNOSTICADO TRAS PROFILAXIS DE TROMBOEMBOLIA VENOSA POSCIRUGÍA ORTOPÉDICA CON DABIGATRAN

RECTAL CANCER DIAGNOSED AFTER VENOUS THROMBOEMBOLIA PROPHYLAXIS POST ORTHOPEDIC SURGERY WITH DABIGATRAN

Ricardo Guardado-Beltrán, Héctor M. Riquelme-Heras, Ricardo Rodríguez-de la Garza y Alejandro G. Almaguer-Rodríguez*

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Familiar, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

RESUMEN: **Antecedentes:** El Dabigatran está aprobado para trombopprofilaxis posterior a una cirugía ortopédica. Su principal efecto adverso es el sangrado gastrointestinal, el cual puede tener múltiples causas, entre ellas las neoplasias. El objetivo es presentar un caso de cáncer de recto donde el diagnóstico se realiza accidentalmente tras el uso de trombopprofilaxis con Dabigatran. **Presentación de caso:** Hombre de 83 años postoperado de artroplastia de rodilla derecha, en trombopprofilaxis con Dabigatran. Acude por hematoquecia de 10 días de evolución, mediante el tacto rectal se detecta lesión sospechosa de malignidad. Se indicó suspender Dabigatran. Se realizó colonoscopia reportando presencia de úlcera rectal de aspecto neoplásico. La biopsia reveló adenocarcinoma y el estudio de extensión enfermedad metastásica. Se diagnosticó cáncer de recto EC IV y se inició quimioterapia. **Discusión:** Parece importante valorar el uso de anticoagulantes previo a realizar una prueba inmunológica fecal en heces en pacientes que cumplen con criterios para tamizaje de cáncer colorrectal, esto podría aumentar la detección temprana de neoplasias malignas. **Conclusiones:** La hemorragia gastrointestinal posterior al uso de anticoagulantes orales es una advertencia importante para sospechar cáncer colorrectal y debe ser investigada hasta demostrar lo contrario.

Palabras clave: Cáncer rectal. Dabigatran. Hemorragia gastrointestinal. Cirugía ortopédica. Anticoagulantes.

ABSTRACT: **Background:** Dabigatran is approved for thromboprophylaxis after orthopedic surgery and one of its main adverse effects is gastrointestinal bleeding, which can have multiple causes, including malignancies. The primary objective is to present a case of rectal cancer where the diagnosis is made accidentally after the use of Dabigatran thromboprophylaxis. **Case presentation:** 83-year-old male after right knee arthroplasty, in Dabigatran thromboprophylaxis. He came for presenting hematochezia of 10 days of evolution, by rectal examination a suspicious lesion of malignancy was detected. It was indicated to suspend Dabigatran. A colonoscopy was performed, reporting the presence of neoplastic-looking rectal ulcer. The biopsy revealed adenocarcinoma and staging study metastatic disease. The diagnosis of stage IV rectal cancer was made, and chemotherapy was started. **Discussion:** It seems important to assess the use of anticoagulants prior to performing a FIT on stool for patients who meet criteria for screening for colorectal cancer since it could allow early detection of malignancies. **Conclusions:** Gastrointestinal bleeding after the use of oral anticoagulants is an important warning to suspect colorectal cancer and should be investigated until proven otherwise.

Key words: Rectal cancer. Dabigatran. Gastrointestinal hemorrhage. Orthopedic surgery. Anticoagulants.

Correspondencia:

*Alejandro G. Almaguer-Rodríguez
E-mail: dr.almaguerdz@gmail.com

Fecha de recepción: 30-06-2020

Fecha de aceptación: 24-01-2021

Disponible en internet: 05-05-2021

Rev Mex Med Fam. 2021;8:29-34

DOI: 10.24875/RMF.20000092

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la cuarta causa mundial más común de mortalidad relacionada con el cáncer, con 1.4 millones de casos nuevos y 700,000 muertes al año. Es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo. Los mayores factores de riesgo de la enfermedad son la edad avanzada, el sexo masculino y los antecedentes familiares de cáncer colorrectal. Es raro en personas menores de 40 años. El cáncer rectal es aquel que se encuentra localizado a 12 centímetros después del borde anal por proctoscopia rígida y el adenocarcinoma es el tipo más común (> 95%)¹⁻³.

El desarrollo clínico de los nuevos anticoagulantes orales se ha centrado en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa, la prevención del ictus y la embolia de origen cardíaco en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo. Para la profilaxis de la tromboembolia venosa posterior a una cirugía ortopédica están aprobados el Rivaroxanán, Apixavan y el Dabigatran⁴. El Dabigatran es un potente inhibidor directo de la trombina. Se necesita una dosificación dos veces al día para reducir la variabilidad del anticoagulante y no requiere ningún monitoreo de laboratorio⁵. El sangrado de tubo digestivo bajo (STDB) es potencialmente mortal; puede manifestarse como anemia ferropénica, sangre en las heces o hematoquecia, se define como sangrado a partir del ligamento de Treitz hasta el ano, siendo el común en el colon⁶. Generalmente, es causado por malformaciones vasculares, divertículos y neoplasias. Representa el 20% de las hemorragias del tubo digestivo y ocurre a cualquier edad, siendo progresivo hasta la edad avanzada, con predominio en el sexo masculino. Aproximadamente el 85% de los STDB implican el colon, el 10% son en realidad sangrado de tubo digestivo alto y el 3-5% de intestino delgado⁶.

El sangrado gastrointestinal es uno de los principales efectos adversos y preocupaciones con cualquier agente anticoagulante⁵. En comparación con el sangrado gastrointestinal asociado con warfarina, agentes antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos, el sangrado asociado con agentes DOAC (*direct oral anticoagulants*) ocurre más en el tracto gastrointestinal inferior que en el superior⁷. El sangrado gastrointestinal relacionado con los DOAC podría reflejar una patología estructural subyacente hasta que se demuestre lo contrario, y justifica una investigación cuidadosa y completa. El sangrado gastrointestinal podría ser resultado de la existencia de lesiones gastrointestinales (p. ej., neoplasias). El sangrado gastrointestinal relacionado con DOAC puede representar el desenmascaramiento de tumores malignos preexistentes, lo que lleva a una mayor detección de cáncer gastrointestinal, en particular en una etapa temprana^{7,8}.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 83 años de edad, antecedentes heredofamiliares de madre finada por cáncer de estómago, padre con cardiopatía isquémica. Antecedentes personales no patológicos: tabaquismo 8 paquetes/año cesado hace 17 años. Antecedentes personales patológicos: hipertensión arterial de 12 años de evolución en tratamiento con Losartán 50 mg y Amlodipino 5 mg cada 12 horas; postoperado de artroplastia de rodilla derecha, cursando el día 12, en tratamiento profiláctico para tromboembolia venosa con Dabigatran 110 mg cada 12 hora, Cefalexina 500 mg cada 8 horas y Paracetamol 1g cada 8 horas por razón necesaria.

Acude a nuestra consulta de medicina familiar del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González por presentar episodios intermitentes de hematoquecia de 10 días de evolución, refiere manchas de sangre en ropa interior, último episodio un día previo a la consulta. Datos negativos

relevantes: cambios en patrón evacuatorio, cambios en la forma y tamaño de las heces, dolor abdominal o rectal, prurito, pérdida de peso. Exploración física: paciente orientado en las tres esferas, consciente y cooperador. Tensión arterial 140/70, frecuencia cardíaca 62, frecuencia respiratoria 16, temperatura 36.3, peso 83 kg, talla 1.69 m, saturación de oxígeno 98%. Palidez de tegumentos y mucosas, conjuntivas hipocrómicas, cardiopulmonar sin datos patológicos, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, blando, depresible, sin dolor a la palpación, sin presencia de visceromegalias y sin datos de irritación peritoneal. En la exploración anorrectal se observó sangrado perianal color rojo fresco, sin presencia de lesiones. Se realizó tacto rectal, localizando mucosa rectal irregular a las 8:00 horas de manecillas del reloj. No se palparon hemorroides internas. Se observó sangrado fresco en el guante. Extremidad inferior derecha con presencia de herida quirúrgica en rodilla sin datos de infección, con buena cicatrización. Como manejo inicial se indicó suspender el Dabigatran, realizar biometría hemática, tiempos de coagulación, prueba inmunológica fecal (FIT) en heces y colonoscopia.

Segunda consulta seis días después. Refiere disminución en frecuencia e intensidad de los episodios de hematoquecia. Los resultados de la colonoscopia (Fig. 1) reportaron: úlcera rectal localizada pasando el margen anal, de aproximadamente de 4 cm con bordes irregulares y elevados de aspecto neoplásico, resto del colon sin alteraciones, con resultados de biopsia aún pendientes. Resultados de laboratorio: FIT en heces positivo, hemoglobina total 10.3 g/dl, volumen corpuscular medio 88.9 fL, hemoglobina corpuscular media 28.5 pg, leucocitos 8.6 10^3 / μ l, plaquetas $242,000 \times 10^3$ tiempo de protrombina 18.5 seg y tiempo de trombo-plastina parcial 73.5 seg.

Tercera consulta 15 días después. Acude con el resultado de biopsia, que reportó adenocarcinoma moderadamente diferenciado que infiltra lámina propia; el estudio de

Figura 1. Imágenes de colonoscopia. Se observa úlcera rectal pasando el margen anal aproximadamente de 4 cm, con bordes irregulares y elevados de aspecto neoplásico.

extensión reportó: a) engrosamiento de la pared lateral derecha de recto con medida de hasta 8.4 mm, la cual es sugestiva de proceso neofornativo (Fig. 2); b) lesión hepática ovoidea hipodensa en segmento 7 con medida de 36.5 x 27.8 mm, con realce tras la administración de contraste, sugestiva de enfermedad metastásica (Fig. 3); c) nódulos pulmonares subsólidos menores de 7 mm, y d) tumoración multiquistica en cola de páncreas 29.5 x 12.8 x 26.6 mm.

Se realizó referencia a oncología médica, donde se diagnosticó cáncer de recto EC IV T2N0M1G2 e inició tratamiento con Oxaliplatino 130 mg/m² (250 mg) + Capacitabina 1,000 mg/m² cada 12 horas por 14 días con 1 semana de descanso y ciclos trisemanales por 3 ciclos. Tras ello se envió a radiooncología para valorar radioterapia curso corto para control local y posteriormente fue evaluado para resección quirúrgica del primario y de lesión hepática, sin embargo, no fue candidato a radioterapia ni tratamiento quirúrgico.

Actualmente, posterior a 1 año y 2 meses del diagnóstico y en seguimiento con medicina familiar y oncología, el paciente se encuentra con quimioterapia vía oral, con buena respuesta y tolerancia al tratamiento, ya que el tumor ha disminuido de tamaño

Figura 2. Engrosamiento de la pared lateral derecha de recto con medida de hasta 8.4 mm, la cual es sugestiva de proceso neofornativo.

Figura 3. Lesión hepática ovoidea hipodensa en segmento 7 con medida de 36.5 x 27.8 mm, con realce tras la administración de contraste, sugestiva de enfermedad metastásica.

y sin nuevas metástasis, independiente en las actividades básicas y semidependiente en instrumentales de la vida diaria, con un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1 y Karnofsky de 90 puntos.

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 85% de los STDB implican el colon y generalmente este problema es causado por malformaciones vasculares, divertículos y neoplasias⁵. Para la profilaxis de la tromboembolia venosa tras cirugía ortopédica están aprobados el Rivaroxavan, el Apixavan y el Dabigatran, porque se ha demostrado eficacia y

seguridad similares a las de la Enoxaparina, y en algunos aspectos son superiores⁴. Los DOAC no deben administrarse en caso de: a) válvula cardíaca mecánica; b) fibrilación auricular valvular, c) embarazo/lactancia; d) sangrado activo, e) insuficiencia renal grave, y f) función hepática alterada con coagulopatía. Se deberá prestar atención a las condiciones comórbidas que aumentan el riesgo de hemorragia, como insuficiencia renal y hepática, trombocitopenia y alcoholismo. Se deben evitar cuando haya sospecha de mal apego a tratamiento. Se deben verificar los niveles de hemoglobina, trombocitos, alanina aminotransferasa, bilirrubina, creatinina e índice internacional normalizado antes de comenzar con DOAC⁹. El sangrado gastrointestinal es uno de los principales efectos adversos y de las principales preocupaciones con cualquier agente anticoagulante⁵. En nuestro caso el paciente, postoperado de rodilla, posterior a la profilaxis con anticoagulante desarrolló hematoquecia dos días después. Los factores de riesgo para cáncer colorrectal que presentaba nuestro paciente eran: ser hombre, tener edad avanzada y antecedentes heredofamiliares de cáncer. Para poder llegar al diagnóstico por un sangrado gastrointestinal se tiene que realizar una

serie de pruebas consecutivas para identificar la causa del sangrado y confirmar la presencia de neoplasia. La colonoscopia es una de las pruebas de detección más sensibles y específicas (80 a 95% y 95 a 100% respectivamente). Sin embargo, existe el riesgo asociado con sedación consciente, anomalías electrolíticas debido a la preparación intestinal y riesgos de perforación y sangrado. Los beneficios de la detección superan los riesgos⁸. Las FIT detectan solo la globina y se dice que son más específicas que otras pruebas que detectan sangre oculta en heces (especificidad: 77%, sensibilidad: 94%). La TC se realiza cada cinco años y muestra una sensibilidad del 67 al 94% y una especificidad del 96 al 98% para la detección del cáncer colorrectal. La sigmoidoscopia flexible es principalmente específica para los cánceres del lado izquierdo y se puede realizar cada cinco años. Sin embargo, esto no es efectivo en mujeres que tienden a tener cánceres del lado derecho. La sensibilidad es del 67%, pero combinada con FIT es del 75 al 89%¹⁰. El tacto rectal debe ser realizado cuidadosamente para excluir una patología anorrectal y confirmar la descripción del paciente del color de las heces⁶; en nuestro caso, al realizar una buena historia clínica y una exploración física detallada, mediante el tacto rectal se pudo detectar la existencia de una anomalía en la mucosa del recto. Federico Pasin describe cinco casos en los que el sangrado gastrointestinal durante la terapia de anticoagulación con DOAC dio como resultado el descubrimiento de una neoplasia maligna del tracto inferior gastrointestinal previamente no reconocida, estos pacientes se sometieron a una prueba endoscópica gastrointestinal debido a un episodio de hemorragia manifiesta, caída de hemoglobina y análisis de sangre oculta en heces positivo⁷, protocolo realizado también en nuestro paciente con lo que se logró llegar al diagnóstico. En el ensayo clínico RE-LY, que valoró la eficacia de Dabigatran vs. Warfarina en pacientes con fibrilación auricular para la prevención del ictus y tromboembolia,

se observó que el promedio del intervalo de tiempo entre la primera aparición de cualquier sangrado gastrointestinal y la detección de malignidad del tracto gastrointestinal inferior fue más corta para los grupos de Dabigatran (17 días con dosis de 110 mg y 19 días con 150 mg) en comparación con el grupo de warfarina (41.5 días). Una hemorragia perianal observada con Dabigatran fue el punto de partida inicial para el descubrimiento de un tumor clínicamente silencioso en el tracto gastrointestinal inferior en varios casos⁸. Nuestro paciente con solo 2 días de anticoagulación y con dosis de Dabigatran 110 mg cada 12 horas presentó hematoquecia. El primer paso en el tratamiento de la hemorragia en un paciente que toma Dabigatran es suspender el fármaco¹¹. En nuestro paciente se decidió suspender Dabigatran debido al antecedente de hematoquecia días previos y por haber cumplido 10 días de tratamiento, además del hallazgo en la exploración clínica que nos hizo sospechar una neoplasia en recto. Una prueba de detección de sangre oculta en heces y/o valores de hemoglobina, preferiblemente dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con DOAC, podría permitir la detección temprana de patologías gastrointestinales, con el potencial de un tratamiento apropiado y más exitoso, especialmente si la causa del sangrado es una neoplasia maligna⁸. Estos casos (el nuestro y los citados) abren una pauta para posteriores estudios clínicos controlados donde se puede buscar aumentar la detección temprana mediante el uso de anticoagulantes orales de manera controlada con un esquema corto previo al FIT en heces para el tamizaje de neoplasias gastrointestinales debido a que en ocasiones el STDB en estos padecimientos puede ser intermitente y resultar en un falso negativo.

CONCLUSIONES

La hemorragia gastrointestinal posterior al uso de anticoagulantes orales es una advertencia importante para sospechar

cáncer colorrectal y debe ser investigada hasta demostrar lo contrario. Dentro del abordaje siempre se debe incluir exploración anorrectal y el tacto. El uso de los anticoagulantes orales previo a la realización del FIT en heces podría aumentar la detección temprana de neoplasias gastrointestinales y merece ser investigado en futuros estudios clínicos controlados.

FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, Melton GB. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7659-71.
2. Thrumurthy SG, Thrumurthy SSD, Gilbert CE, Ross P, Haji A. Colorectal adenocarcinoma: Risks, prevention and diagnosis. *BMJ*. 2016;354(July):1-12.
3. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23(28):5086-96.
4. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):721-9.
5. Sherid M, Sifuentes H, Sulaiman S, Samo S, Husein H, Tupper R, et al. Gastrointestinal bleeding with dabigatran, a comparative study with warfarin: a multicenter experience. *Korean J Gastroenterol*. 2015;65(4):205-14.
6. DeRungsBrown DR, RuizGómez M, Guindic LC, Víctor A, liB. Manejo de la hemorragia de tubo digestivo bajo. *Acta Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2014;12(4):194-202. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2014/am144d.pdf>.
7. Pasin F, Testa S, Capone P, Iiritano E, Grassia R. Gastrointestinal bleeding during Direct Oral AntiCoagulants-anticoagulant therapy. Is there nothing so bad that is not good for something? *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017;39:e25-e26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.020>.
8. Clemens A, Strack A, Noack H, Konstantinides S, Brueckmann M, Lip GYH. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding-could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? *Ann Med*. 2014;46(8):672-8.
9. Ghanima W, Atar D, Sandset PM. New oral anticoagulants--a review. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(18):1940-5.
10. Geneve N, Kairys D, Bean B, Provost T, Mathew R, Taheri N. Colorectal cancer screening. *Prim Care*. 2019;46(1):135-48.
11. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-27.