

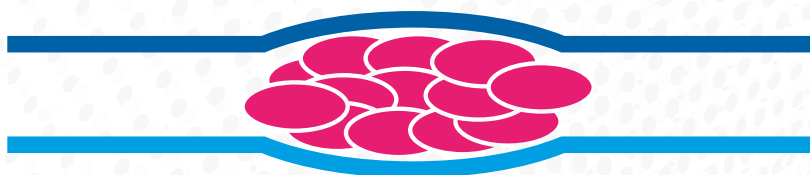
Organiza:



Actividad de formación continuada online

TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A CÁNCER

más allá de las guías clínicas



www.etvycancer.com

Módulo 3.
Controversias en el tratamiento del TEV asociado a cáncer

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

Ramón Lecumberri

*Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona*

Auspiciado por:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
La visión global de la persona enferma



Sociedad Española
de Oncología Médica



SETH

Sociedad Española
de Trombosis y Hemostasia

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer que sufren un episodio de tromboembolismo venoso (TEV) tienen una incidencia muy superior (alrededor de 3 más) de recurrencias (y también de hemorragias) que los pacientes sin cáncer (**Figura 1** y **Tabla 1**)^(1,2). El manejo de una retrombosis acontecida a pesar del tratamiento anticoagulante constituye todo un reto para el clínico. Además de un análisis meticuloso de las circunstancias que rodean la recurrencia **[+Info]**, es imprescindible una valoración del riesgo hemorrágico individual, así como del estado del proceso oncológico de base.

[+Info]

Es necesario evaluar la adecuación del tratamiento anticoagulante que se había prescrito para el episodio inicial (posología) y confirmar la correcta cumplimentación del mismo por parte del paciente (adherencia). Además, en alguna ocasión la recurrencia podría estar relacionada con escenarios de particular riesgo trombótico como un síndrome antifosfolípido asociado al cáncer o trombocitopenia inducida por heparina, entre otros.

Por otra parte, los pacientes con TEV asociado a cáncer tienen también un mayor riesgo de recurrencia al suspender el tratamiento una vez completados 3-6 meses de anticoagulación, particularmente en caso de persistencia de neoplasia activa **[+Info]**, lo que influye en la toma de decisiones acerca de la duración óptima del tratamiento anticoagulante en esta población⁽³⁾. Aunque se trata de un tema de gran interés, en este módulo nos vamos a enfocar únicamente en las recurrencias durante el tratamiento anticoagulante.

[+Info]

La incidencia de TEV recurrente tras suspender la anticoagulación una vez completados los 6 meses de tratamiento del episodio inicial es de 19% paciente-años en caso de persistir cáncer activo, frente a 3,2% paciente-años en individuos en situación de remisión de la enfermedad neoplásica. En estos últimos, el riesgo de recurrencia sería semejante al de TEV provocados por un factor de riesgo transitorio. En caso de sufrir un segundo TEV es imprescindible descartar una posible recidiva tumoral.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

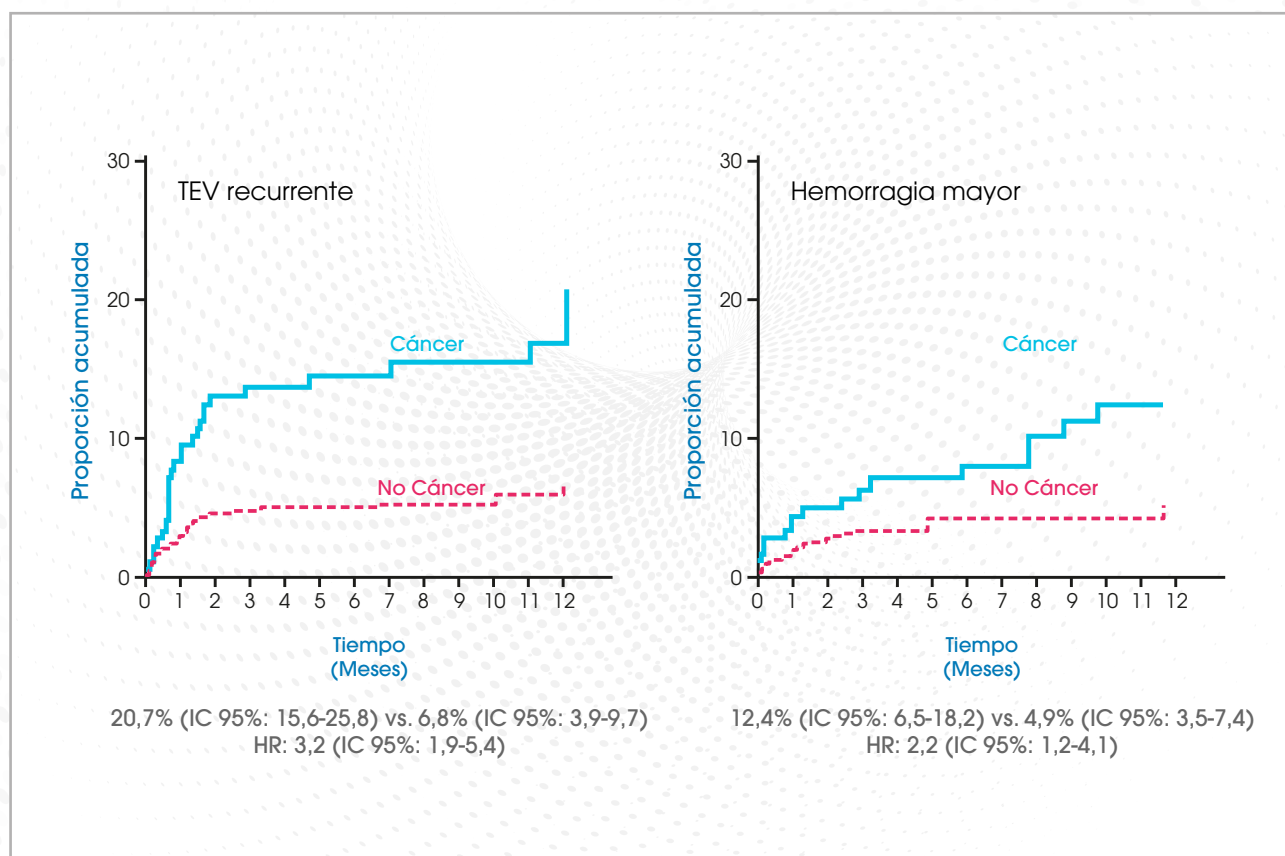


Figura 1. Pronóstico del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer. Modificado de Prandoni P, *et al.* Blood. 2002;100:3484-8. ⁽¹⁾

	PACIENTES CON CÁNCER (N = 2.945)	PACIENTES SIN CÁNCER (N = 11.446)	ODDS RATIO (IC 95%)
EP FATAL	78 (2,6%)	156 (1,4%)	2,0 (1,5-2,6)
TEV RECURRENTE	155 (5,3%)	229 (2,0%)	2,7 (2,2-3,4)
HEMORRAGIA FATAL	30 (1,0%)	40 (0,3%)	2,9 (1,8-4,7)
HEMORRAGIA MAYOR	127 (4,3%)	224 (2,0%)	2,6 (1,8-2,8)
MUERTE POR CUALQUIER CAUSA	656 (22%)	509 (4,4%)	6,2 (5,4-7,0)

EP: embolismo pulmonar; RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica
Modificado de Monreal M, *et al.* J Thromb Haemost. 2006;4:1950-6 ⁽²⁾

Tabla 1. Diferencias en el pronóstico (a 3 meses) del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con o sin cáncer en el registro RIETE.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



2. MAGNITUD DEL PROBLEMA

Clásicamente, el tratamiento de elección del TEV asociado a cáncer han sido las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tanto en el periodo inicial como a largo plazo (al menos 6 meses, prolongando el tratamiento más tiempo en caso de persistencia de neoplasia activa)⁽⁴⁾. Tanto en el estudio *CLOT (con dalteparina)* como en el posterior estudio *CATCH (con tinzaparina)*, el tratamiento con HBPM a largo plazo se asoció con una reducción en la incidencia de recurrencia tromboembólica, en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) **(Figura 2)**^(5,6).

A pesar de que la población que participa en ensayos clínicos puede que no sea totalmente representativa de la población del “mundo real” (los criterios de inclusión de los ensayos tienden a excluir aquellos pacientes con peor condición clínica), la tasa de TEV recurrente en el brazo tratado con dalteparina o tinzaparina osciló entre el 7 y el 9%. Por otra parte, en un estudio prospectivo en pacientes con TEV asociado a cáncer tratados con bemiparina publicado en 2020, la incidencia acumulada de recurrencia tromboembólica a los 6 meses fue solo del 2,4%^[7].

Varios estudios han comparado la eficacia y seguridad del tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a HBPM en pacientes con TEV asociado a cáncer^(8,9,10). Tanto en el estudio *Hokusai-VTE cancer* con edoxabán y en el estudio *Select-D* con rivaroxabán, como en el estudio *Caravaggio* con apixabán, el comparador fue dalteparina con el esquema utilizado en el estudio CLOT (200 UI/kg el primer mes, y 150 UI/Kg a partir de entonces). En los estudios *Hokusai* y *Select-D* la incidencia de retrombosis en el brazo dalteparina alcanzó el 11%. Esta cifra, algo superior a la descrita en los estudios que compararon HBPM frente a AVK, puede deberse a diferencias en las características clínicas de las poblaciones incluidas en los estudios, pero también a otros factores como por ejemplo una mayor proporción de episodios incidentales, detectados en las pruebas de imagen de seguimiento del proceso oncológico. La incidencia de recurrencia tromboembólica en los brazos edoxabán y rivaroxabán fue del 7,9 y 4%, respectivamente. Sin embargo, este beneficio se vio contrarrestado por un exceso de complicaciones hemorrágicas, sobre todo gastrointestinales y urinarias **(Figuras 3 y 4)**.

Por el contrario, en el estudio *Caravaggio* la incidencia de recurrencia tromboembólica fue del 5,6% en el brazo de apixabán y del 7,9% en el brazo de dalteparina, sin observarse diferencias en la tasa de hemorragias mayores (2,8 y 4,0%, respectivamente) **(Figura 5)**.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

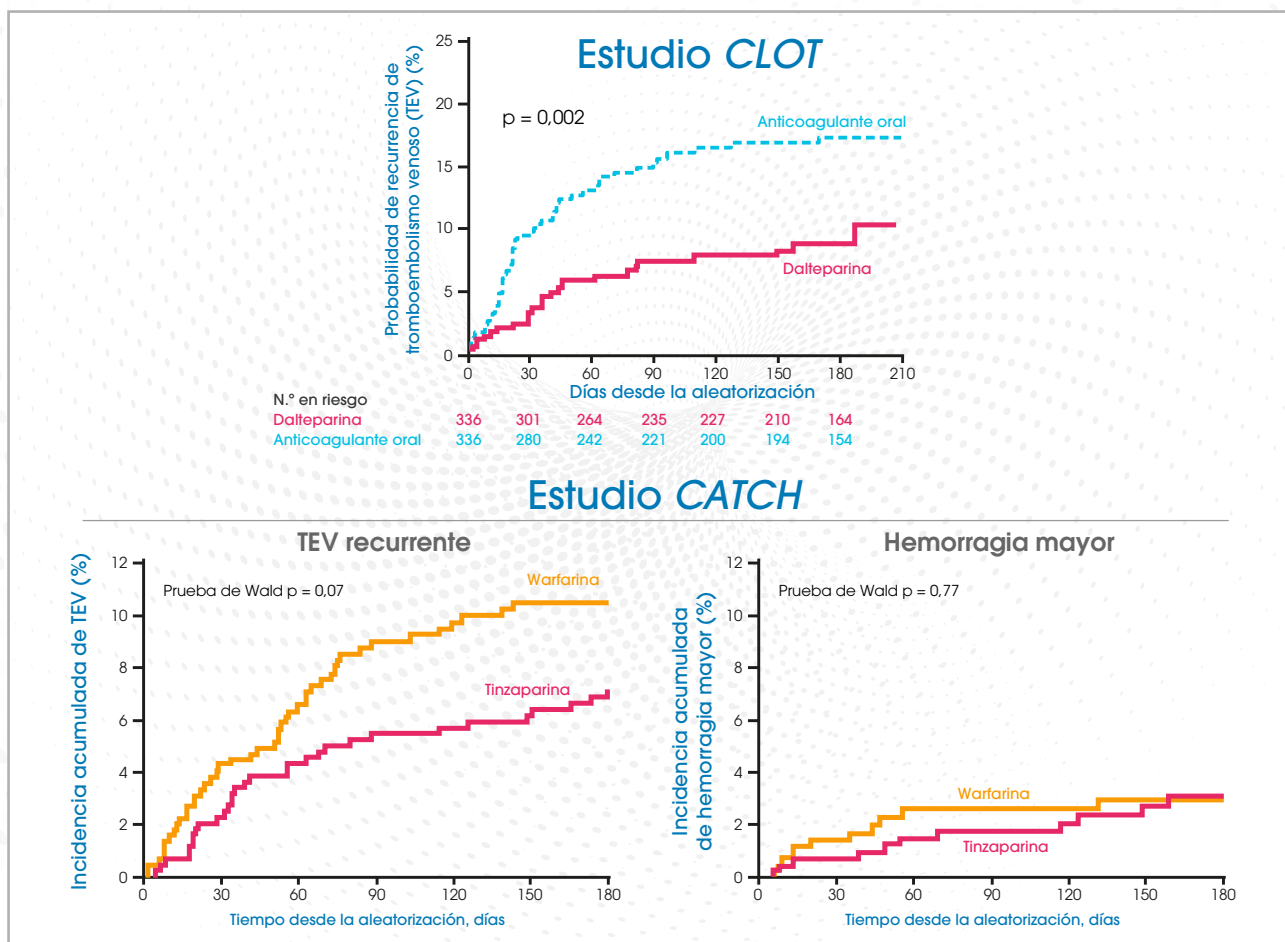


Figura 2. Estudio CLOT y estudio CATCH. Modificado de Lee A, *et al.* JAMA. 2015⁽⁶⁾; y Lee A, *et al.* N Engl J Med. 2003⁽⁵⁾.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

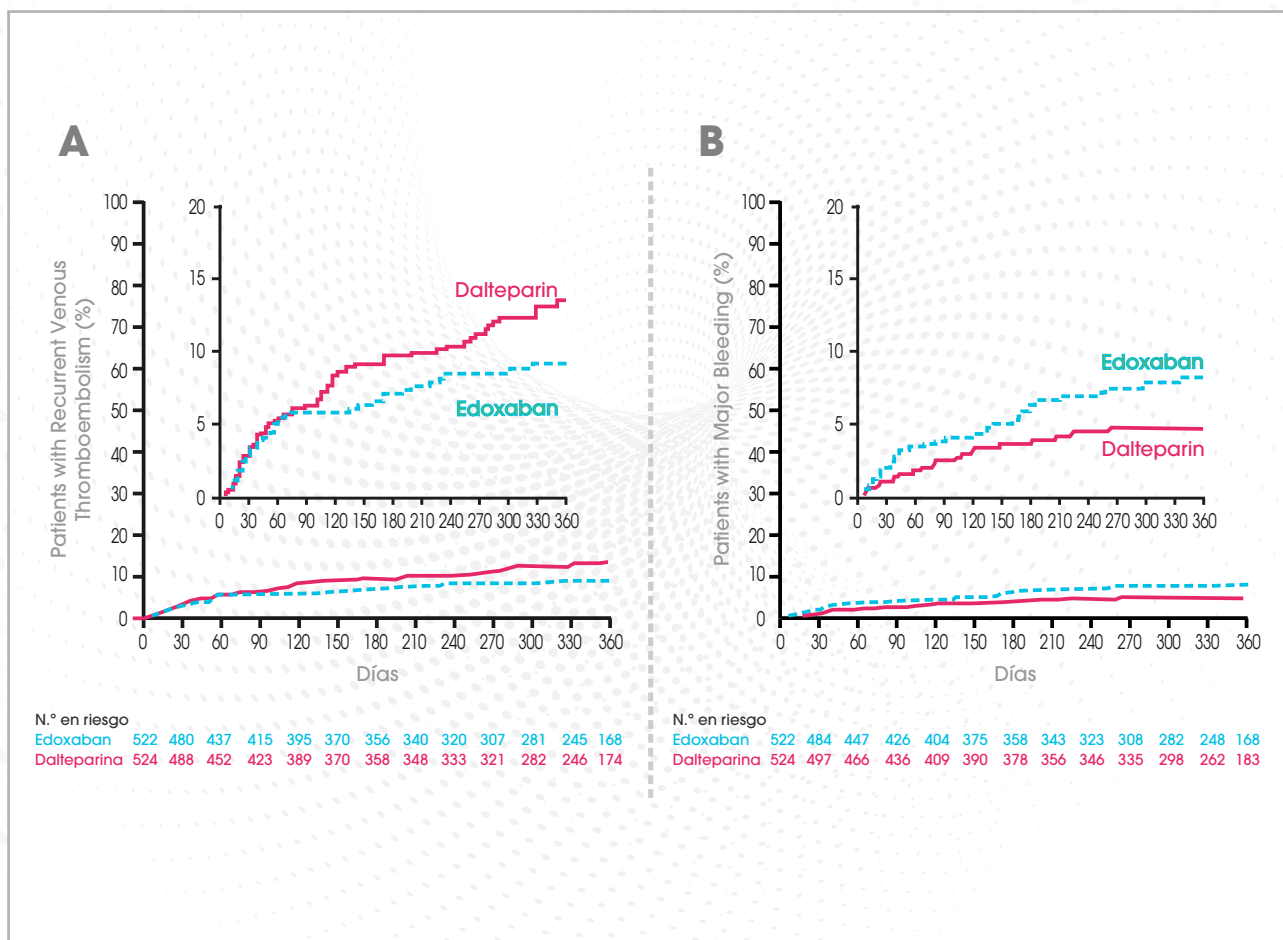


Figura 3. Incidencia acumulada de TEV recurrente y hemorragia mayor en el estudio Hokusai VTE cancer. Modificado de Raskob GE, *et al.* N Engl J Med 2018.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

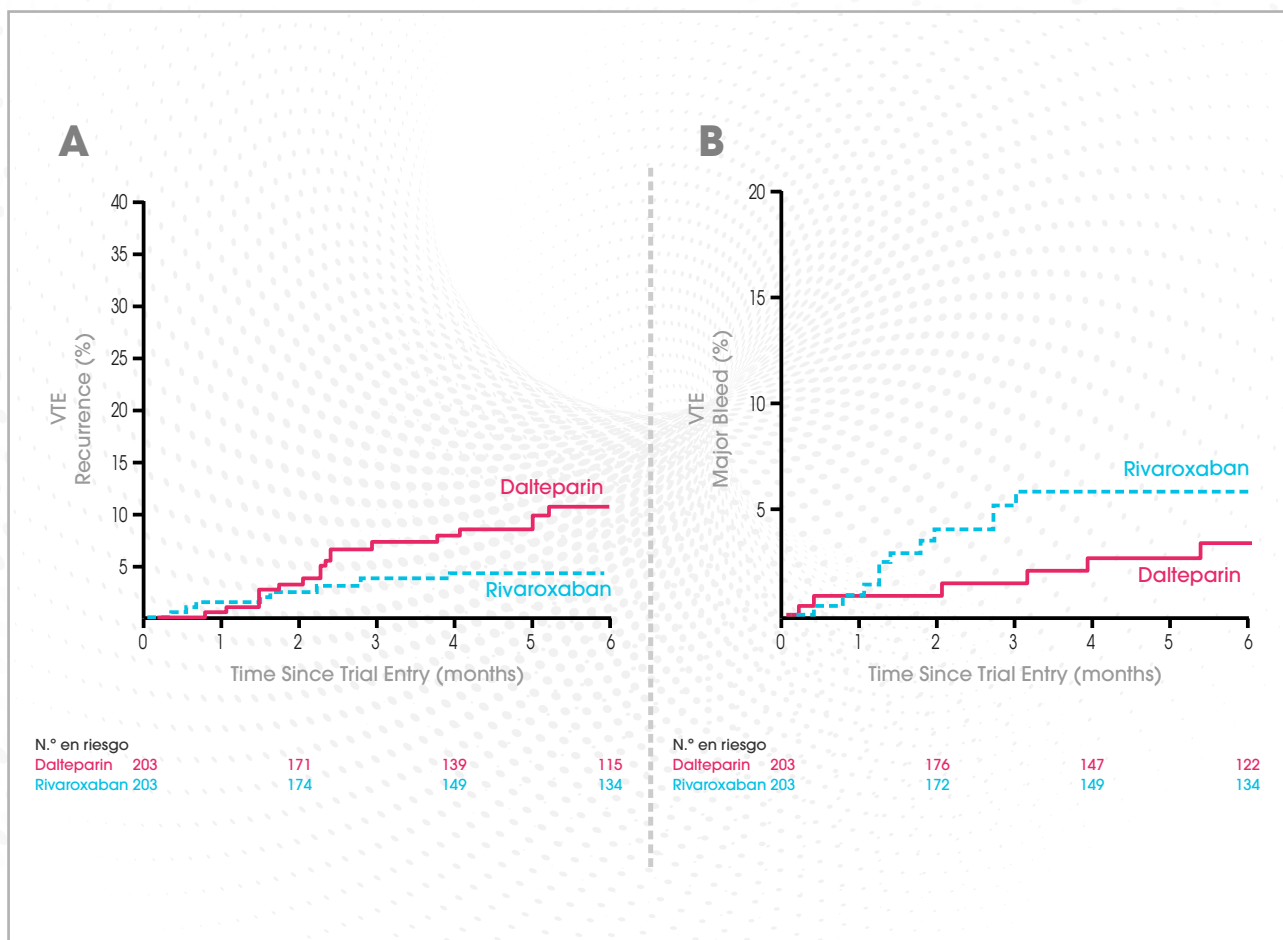


Figura 4. Incidencia acumulada de TEV recurrente y hemorragia mayor en el estudio Select-D. Modificado de Young A, *et al. J Clin Oncol* 2018.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

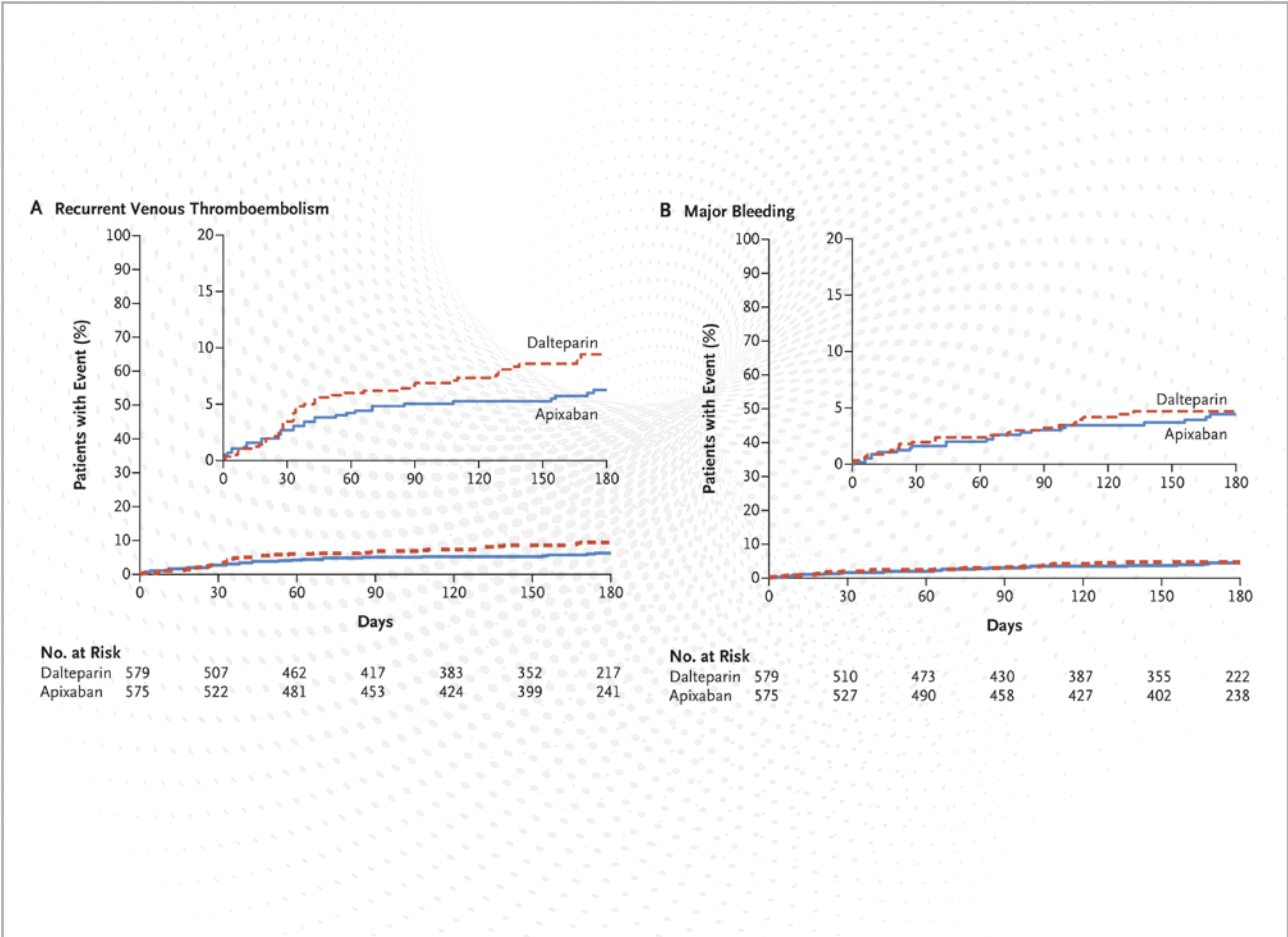
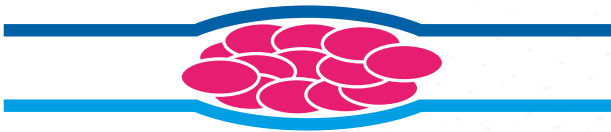


Figura 5. Incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente y hemorragia mayor en el estudio *Caravaggio*. Modificado de Agnelli G, *et al.* N Engl J Med. 2020.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Estos resultados justifican una creciente utilización de los ACOD en este escenario, con la excepción de los pacientes con tumores gastrointestinales o urológicos, sobre todo si persiste la afectación luminal. Por supuesto, existen circunstancias especiales, no infrecuentes en la práctica clínica habitual, en las que la experiencia acumulada con el empleo de HBPM también puede ser un factor determinante (por ejemplo, en pacientes con trombocitopenia, deterioro de la función renal, afectación del sistema nervioso central, necesidad de procedimientos invasivos, etc.).

En la población con cáncer y TEV incluida en el registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica) hasta 2008 (en ese momento el 43% de los pacientes había recibido AVK como anticoagulación a largo plazo) la tasa de recurrencia en los primeros 90 días tras el episodio tromboembólico inicial fue del 5%, si bien en algún caso la retrombosis aconteció después de haberse interrumpido la anticoagulación debido a una complicación hemorrágica **[+Info]**⁽¹¹⁾.

[+Info]

En 11 de 190 (6%) pacientes con cáncer y retrombosis en los 3 primeros meses desde el diagnóstico del TEV inicial, esta se produjo después de haber interrumpido el tratamiento anticoagulante debido a una complicación hemorrágica. Se trata sin duda de un escenario complejísimo, pero el mensaje puede ser que en los pacientes con TEV agudo que sufren una complicación hemorrágica asociada a la anticoagulación, la reintroducción de la misma (quizás empleando dosis reducidas de HBPM) se debe realizar de forma precoz, por supuesto siempre y cuando se haya solucionado el episodio hemorrágico. Como se verá más adelante, en este contexto los filtros recuperables en vena cava inferior pueden tener un papel.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



En otro trabajo posterior también del grupo RIETE, la incidencia de recurrencia trombotica durante el tratamiento anticoagulante osciló entre 5,6% paciente-años en cáncer de mama y 27% paciente-años en cáncer de pulmón (Tabla 2)⁽¹²⁾.

	MAMA	PRÓSTATA	COLORRECTAL	PULMÓN
TEV RECURRENTE	5,6 (1,6-4,7)	6,9 (4,4-10)	10 (7,6-13) ^a	27 (22-33) ^c
HEMORRAGIA MAYOR	4,1 (2,7-5,9)	13 (9,2-17) ^b	12 (9,4-15) ^b	11 (8,6-15) ^b
MUERTE	31 (26-36)	33 (27-40)	44 (40-49) ^b	150 (138-162) ^c

^a $p < 0,005$ con respecto a cáncer de mama; ^b $p < 0,01$ con respecto a cáncer de mama;
^c $p < 0,001$ con respecto a cáncer de mama
 Modificado de Mahé I, et al. Am J Med. 2017;130:337-47

Tabla 2. Diferencias en evolución del tromboembolismo venoso (TEV) (eventos por 100 paciente-años) según el tipo de cáncer.

En un estudio prospectivo, unicéntrico, estadounidense, publicado en 2022, que incluyó más de 1.800 pacientes con TEV asociado a cáncer (aproximadamente el 60% anticoagulados con ACOD y el 40% con HBPM), la incidencia de retrombosis durante la anticoagulación fue del 5,4%⁽¹³⁾. Este hecho se asociaba con un aumento del riesgo de mortalidad del 50% en comparación con los que no sufrieron una recurrencia trombotica durante la terapia anticoagulante. En otra publicación sobre la misma cohorte, el riesgo de retrombosis era notablemente superior en el caso de los tumores hepatobiliares (13,7 episodios por 100 paciente-años; 7,1% a los 6 meses), pancreáticos (9,7 episodios por 100 paciente-años; 5,4% a los 6 meses) y genitourinarios (9,6 episodios por 100 paciente-años; 5,5% a los 6 meses)⁽¹⁴⁾.

En el estudio *Hokusai-VTE cancer*, la incidencia acumulada de retrombosis durante los primeros 6 meses tras un episodio de TEV fue superior (hasta el doble), en ambos brazos del estudio, en pacientes con cáncer gastrointestinal, pulmonar o genitourinario en comparación con pacientes con neoplasia de mama o tumores hematológicos⁽¹⁵⁾.

Por su parte, un subanálisis del ensayo clínico *Caravaggio*, limitado a tumores sólidos, muestra una significativa mayor incidencia de retrombosis durante el tratamiento anticoagulante en los pacientes con enfermedad localmente avanzada (7,5%) o metastásica (8,7%) que en aquellos con enfermedad localizada (2,8%). Había un mayor número de hemorragias mayores en el grupo de pacientes con metástasis (5,2%) que sin metástasis (3,2%), pero sin alcanzar significación estadística⁽¹⁶⁾ (Figura 6).

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

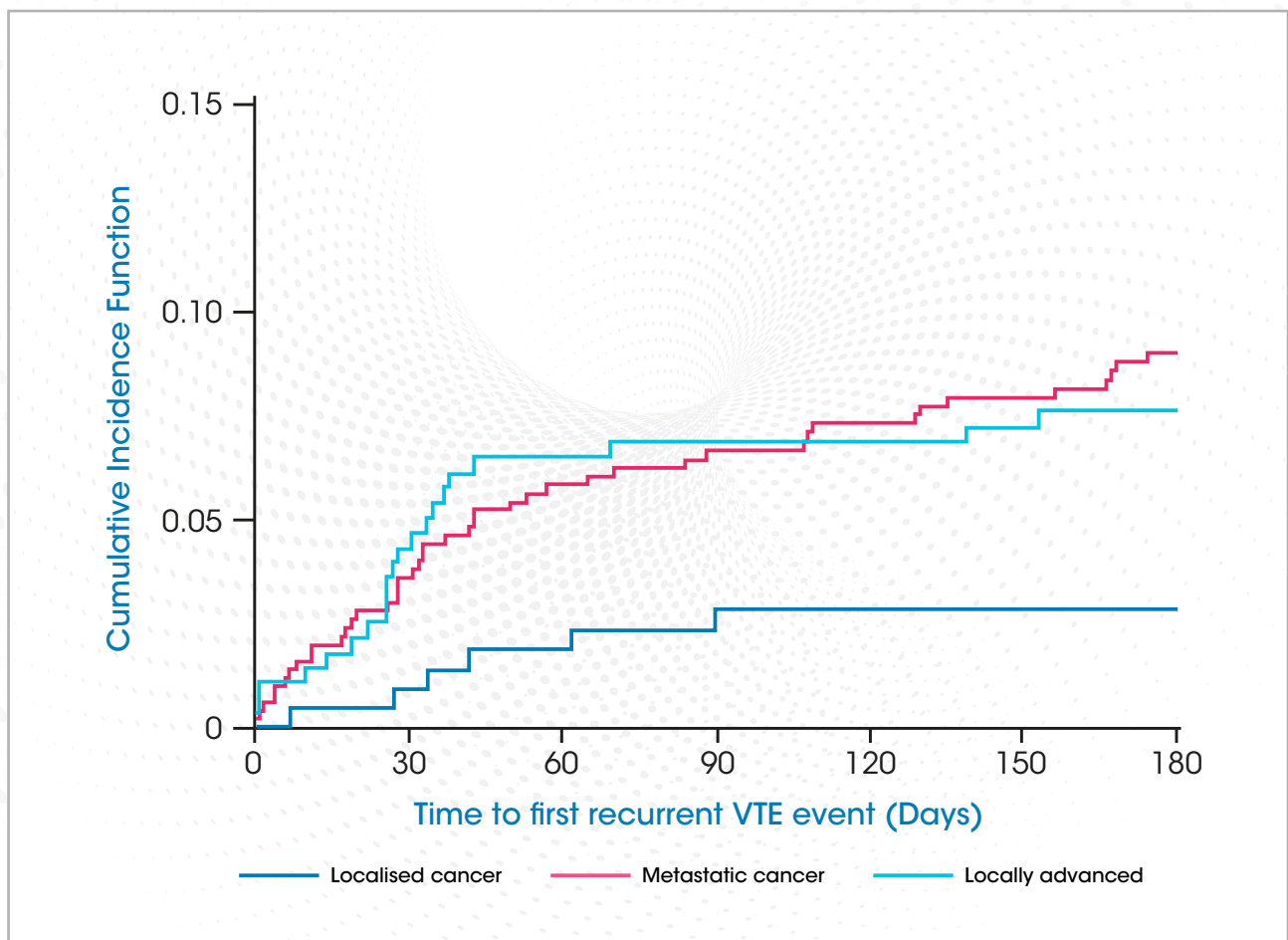


Figura 6. Incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente durante la anticoagulación en función del estadio del cáncer ⁽¹⁶⁾.

Estos resultados, además de poner de manifiesto la enorme heterogeneidad existente dentro del universo del TEV en el paciente oncológico, abren la puerta a explorar la posibilidad de estrategias de tratamiento diferentes en función del tipo/ estadio de tumor. Por supuesto, incluyendo también el riesgo hemorrágico en la toma de decisiones..

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



3. FACTORES PREDICTIVOS DE RECURRENCIA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de recurrencia podría ser de utilidad de cara a plantear tratamientos “a la carta” (sin perder nunca de vista la otra cara de la moneda que son las complicaciones hemorrágicas) o variaciones en el seguimiento clínico. En el trabajo de RIETE de 2008, los factores asociados con el riesgo de recurrencia en el análisis multivariante fueron la edad < 65 años y el diagnóstico del cáncer en los 3 meses previos al primer episodio trombótico. Como se ha comentado anteriormente, el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad parecen influir de manera importante en el riesgo de recurrencia.

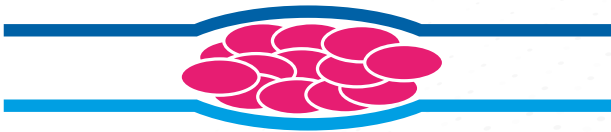
3.1. ESCALA DE OTTAWA

En 2012 un grupo canadiense desarrolló y validó por primera vez una escala predictiva de riesgo de retrombosis durante la anticoagulación en pacientes con cáncer y TEV, la denominada escala de Ottawa. Las variables que recoge dicha escala son el sexo, la localización del cáncer, el estadio y la historia previa de TEV (**Tablas 3 y 4**)⁽¹⁷⁾. Los pacientes con una puntuación ≥ 1 punto tendrían un riesgo de retrombosis del 16-19%, frente al 4% en el caso de ≤ 0 puntos. Posteriormente, algún trabajo ha reproducido resultados similares, modificado el ítem referido al estadio TNM por la presencia/ausencia de metástasis, lo que simplificaría la evaluación de los pacientes⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, la utilidad de esta escala ha sido cuestionada por otros estudios, lo que ha motivado una escasa implantación en la práctica clínica habitual.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



VARIABLE	PUNTUACIÓN
SEXO FEMENINO	1
CÁNCER DE PULMÓN	1
CÁNCER DE MAMA	-1
ESTADIO I (TNM) ^a	-2
TEV PREVIO	1

^a En la escala modificada, se sustituye por ausencia de metástasis
 Bajo riesgo: ≤ -1; riesgo intermedio: 0; riesgo alto: ≥ 1

Tabla 3. Escala de Ottawa para el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente durante la anticoagulación en pacientes con TEV asociado a cáncer.

PUNTUACIÓN	POBLACIÓN DE DERIVACIÓN (N = 543)		POBLACIÓN DE VALIDACIÓN (N = 819)	
	N PACIENTES	% TEV RECURRENTE	N PACIENTES	% TEV RECURRENTE
-3	0	0	0	0
-2	33	0	0	0
-1	24	4,2	158	5,1
0	215	4,7	245	9,9
1	218	15,6	263	12,9
2	49	18,4	51	17,7
3	4	25,0	2	50

TEV: tromboembolismo venoso
 Modificada de Louzada ML, et al. Circulation. 2012;126:448-54 [17]

Tabla 4. Resultados de la escala de Ottawa en las poblaciones iniciales de derivación y validación.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Por ejemplo, se ha evaluado la validez de la escala de Ottawa modificada en más de 11.000 pacientes con cáncer y TEV incluidos en el registro RIETE. El 21% de los pacientes presentaba un riesgo bajo de acuerdo con la escala (≤ -1 punto), el 41% moderado (0 puntos) y el 38% un riesgo alto (≥ 1 punto). La incidencia de retrombosis durante los 6 primeros meses de anticoagulación (por 100 paciente-años) fue de 6,9, 11,8 y 21,3%, respectivamente. Aunque estas diferencias resultaban estadísticamente significativas, sin embargo, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la escala son pobres, lo que le resta utilidad práctica (Tabla 5)⁽¹⁹⁾.

	BAJO RIESGO (≤ -1 PUNTO)	RIESGO INTERMEDIO (0 PUNTOS)	ALTO RIESGO (≥ 1 PUNTO)
N	2.343	4.525	4.255
TEV RECURRENTE	61	168	248
SENSIBILIDAD	12,8%	35,2%	52,0%
ESPECIFICIDAD	78,6%	59,1%	62,4%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	2,6%	3,7%	5,8%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	95,3%	95,3%	96,75
ÁREA BAJO LA CURVA (ROC)	0,46	0,47	0,57

ROC: receiver operating characteristic; TEV: tromboembolismo venoso
Modificada de Alatri A, et al. *Thromb Haemost.* 2017 [19]

Tabla 5. Resultados de la validación de la escala de Ottawa en la serie de pacientes del registro RIETE.

En el reciente estudio prospectivo al que se ha hecho referencia anteriormente, la puntuación según la escala de Ottawa no se asociaba con la incidencia de recurrencia trombótica durante la anticoagulación⁽¹³⁾. En la cohorte *PREDICARE* (409 pacientes con TEV asociado a cáncer tratados con tinzaparina durante 6 meses) la tasa global de recurrencia durante los 6 meses fue del 7,3%. El 58% de los pacientes tenían una puntuación ≥ 1 punto según la escala de Ottawa. La tasa de retrombosis fue del 9,1% en los pacientes de alto riesgo frente al 5,0% en los de bajo riesgo, arrojando un pobre valor del estadístico c de 0,60 (IC 95%: 0,55-0,65)⁽²⁰⁾.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



No obstante, tal y como se sugiere en un metaanálisis del año 2020, a pesar de las limitaciones de la escala de Ottawa, podría ser una herramienta a considerar dentro de los criterios de inclusión de futuros estudios en este campo^[21].

Tampoco la escala de riesgo de Khorana, desarrollada para la predicción de un primer episodio de TEV en pacientes que inician quimioterapia ambulatoria, parece ser de utilidad para la predicción de recurrencias⁽²²⁾.

3.2. BIOMARCADORES

En un amplio grupo de pacientes que participaron en el estudio *CATCH* se obtuvo una muestra de plasma y suero en la visita basal del estudio, antes del inicio del tratamiento, lo que permitió el análisis de algunos biomarcadores como predictores de recurrencia durante el tratamiento. De todos ellos, los niveles de factor tisular se asociaron de forma evidente con la retrombosis⁽²³⁾. Los pacientes en el cuartil más alto ($> 64,6$ pg/mL) presentaron una tasa de recurrencia del 19% frente al 6% del resto de los cuartiles. Otros factores que influían en el riesgo de TEV recurrente fueron el cáncer hepatobiliar y la existencia de compresión venosa por masa tumoral. La proteína C reactiva también podría jugar un papel, si bien al realizar el análisis de regresión aplicando el modelo de *competing-risk* perdía la significación estadística. Por el contrario, el dímero-D no resultaba de utilidad para la predicción de recurrencias en este estudio.

En otro subanálisis posterior del estudio *CATCH*, presentar una alteración moderada de la función renal (filtrado glomerular < 60 mL/min) se asoció con un mayor riesgo de recurrencia trombótica durante los 6 meses de tratamiento (14% vs 8%; RR 1,74; IC95% 1,06-2,85). Este incremento del riesgo se observó tanto en pacientes tratados con tinzaparina como con AVK⁽²⁴⁾.

Finalmente, en un estudio de cohortes prospectivo de 117 pacientes con TEV asociado a cáncer tratados con HBPM se evaluaron de forma seriada (basal, 1, 4, 12 y 24 semanas) los niveles plasmáticos de dímero-D y P-selectina. Aunque el número absoluto de recurrencias tromboembólicas fue reducido, 11 (9,4%), solamente los valores basales de P-selectina se asociaron con dicho riesgo, mutiplicándolo por 4. En este estudio la escala de Ottawa comentada anteriormente no mostraba capacidad predictiva relevante, y tampoco tras ampliarla con los biomarcadores analizados⁽²⁵⁾.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



3.3. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La identificación de individuos con mayor riesgo de TEV o de complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación constituye un campo en el que la aplicación de la inteligencia artificial puede resultar de gran ayuda. En el tema que nos ocupa, hay que destacar los resultados del estudio *Predictia*, que ha incluido más de 20.000 pacientes con TEV asociado a cáncer. Mediante la aplicación de tecnología de procesamiento del lenguaje natural y aprendizaje automático se ha desarrollado un modelo predictivo de recurrencia del TEV durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico inicial con un área bajo la curva ROC de 0,72. Entre las variables identificadas se encuentran: edad, metástasis, histología adenocarcinoma, hemoglobina, creatinina sérica, cifra de plaquetas y de leucocitos e historia familiar de TEV⁽²⁶⁾.

Sin duda, se trata de un campo en el que es de esperar que en un futuro no muy lejano se produzcan avances relevantes que favorezcan una mayor individualización del tratamiento anticoagulante en el paciente con TEV asociado a cáncer.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



4. MANEJO DE LA RETROMBOSIS

4.1. CONSIDERACIONES PREVIAS

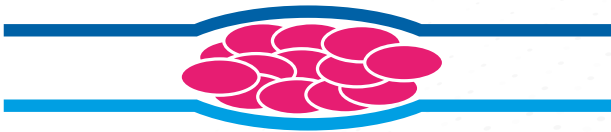
Antes de nada, conviene recordar la dificultad que en muchas ocasiones puede entrañar el diagnóstico de certeza de un episodio de TEV recurrente. La mera aparición de nuevos síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) o de embolia de pulmón (EP) no constituye una prueba suficiente. El diagnóstico de una TVP recurrente ipsilateral puede resultar particularmente complicada [\[+Info\]](#). Desde un punto de vista práctico, dada la magnitud del problema en la población oncológica, este podría ser un argumento de peso para que, en los pacientes diagnosticados de EP (incidental o no), de forma sistemática se amplíe el estudio con una ecografía bilateral de extremidades inferiores. Por otra parte, se ha sugerido que, cuando existan dudas acerca de una posible mayor extensión del trombo al comparar las imágenes del episodio inicial y de la supuesta recurrencia, la negatividad del dímero-D orientaría hacia la ausencia de una verdadera recurrencia⁽²⁷⁾. Sin embargo, en el contexto del paciente con cáncer el dímero-D tendría una utilidad mucho menor, dada la frecuencia de niveles elevados por múltiples factores concurrentes.

[\[+Info\]](#)

Por ejemplo, en el estudio *RE-COVER* (dabigatrán vs. AVK en el tratamiento del TEV agudo) a todos los pacientes se les realizó en la visita basal una ecografía de ambas extremidades inferiores y una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax o una gammagrafía de ventilación/perfusión. El comité central de adjudicación de eventos, comparando las imágenes de la sospecha de recurrencia frente a las basales, no confirmó el 7,5% de las sospechas de EP recurrente y el 11,8% de las sospechas de TVP recurrente.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Sin duda, el cáncer es una de las principales causas de recurrencia tromboembólica durante el tratamiento anticoagulante. Los mecanismos implicados son muy diversos: hipercoagulabilidad inducida por el propio cáncer (la ausencia de respuesta del tumor al tratamiento oncológico subyace en muchos de los casos de retrombosis), la trombogenicidad de determinados agentes antineoplásicos, obstrucción al flujo sanguíneo por compresión venosa por masas tumorales, activación/inflamación endotelial con pérdida de sus propiedades tromborresistentes, etc. En la [Tabla 6](#) y en la [Figura 7](#) se recogen algunas causas, además del cáncer, que pueden motivar una recurrencia durante el tratamiento anticoagulante adecuado, así como un algoritmo general de estudio de estos pacientes.

CÁNCER
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA
VASCULITIS (ENFERMEDAD DE BEHÇET)
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA
TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA
EMBARAZO
ANORMALIDADES VASCULARES (MAY-THURNER, DESFILADERO TORÁCICO, COMPRESIONES VENOSAS)

Tabla 6. Posibles causas de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente durante la anticoagulación.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Figura 7. Algoritmo de anticoagulación. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AT: antitrombina; AVK: antagonistas de la vitamina K; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En un estudio retrospectivo con 47 pacientes con cáncer y TEV recurrente durante el tratamiento anticoagulante, que estaban recibiendo tratamiento con HBPM, se aumentó la dosis durante al menos las primeras 4 semanas⁽²⁸⁾. En el caso de encontrarse en tratamiento con dosis subterapéuticas de HBPM en el momento de la recurrencia, la dosis se incrementó a niveles terapéuticos, mientras que, en aquellos que ya estaban recibiendo dosis terapéuticas de HBPM, la dosis se incrementó un 20-25% sobre dicho nivel. Seis pacientes (8,6%) sufrieron una nueva recurrencia en los 3 primeros meses tras el incremento de dosis (incidencia de 9,9 episodios por 100 paciente-años). La mediana de tiempo entre la primera y la segunda recurrencia trombótica fue de 1,9 meses. En 5 casos existía enfermedad metastásica y en 4 la enfermedad subyacente era un adenocarcinoma de pulmón. Solo 3 pacientes (4,8%) sufrieron complicaciones

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



hemorrágicas tras el aumento de dosis: un episodio hemorrágico mayor (hemorragia intracraneal en un paciente con tumor cerebral que estaba recibiendo dosis terapéuticas de HBPM) y 2 hemorragias menores. No se registró ningún fallecimiento como consecuencia de TEV recurrente. La mediana de supervivencia global tras la primera recurrencia fue de 11,4 meses y de solo 4,3 meses tras una segunda recurrencia.

Posteriormente, en un registro internacional de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) se incluyeron 212 casos de TEV recurrente durante el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer⁽²⁹⁾. En el momento de la recurrencia, el 70% se encontraba en tratamiento con HBPM (un tercio de ellos con dosis subterapéuticas) y el 27% con AVK. La mayor parte de estos últimos cambiaron el tratamiento con AVK por HBPM. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con HBPM aumentaron la dosis, sobre todo aquellos que recibían dosis subterapéuticas en el momento de la retrombosis. En los 3 primeros meses, 24 pacientes (11%) sufrieron una nueva recurrencia. No se observaron diferencias en el riesgo de nuevas recurrencias entre los pacientes en los que se escaló un 20-25% la dosis de HBPM o aquellos que se mantuvieron con la misma dosis de HBPM. Por el contrario, la incidencia de recurrencia fue significativamente menor en los pacientes tratados con HBPM que aquellos que continuaron con AVK (9 vs. 29%) **(Figura 8)**. Solo 12 pacientes presentaron algún episodio de hemorragia mayor, todos ellos mientras recibían dosis de anticoagulación terapéuticas o supratrapéuticas. Durante los 3 meses tras la recurrencia fallecieron 57 pacientes, sin que registrara ningún fallecimiento por EP.

Debido a la naturaleza del estudio (registro de pacientes no consecutivos, de carácter parcialmente retrospectivo) los resultados deben ser interpretados con cautela. Hubiera sido interesante disponer de información acerca de los niveles de actividad anti-Xa de los pacientes que sufrieron la recurrencia mientras recibían anticoagulación con HBPM.

Aunque en esta serie no se demostró que el aumento de dosis de HBPM a niveles supratrapéuticos redujera la incidencia de segundas recurrencias, cabe plantearse esta actuación sobre todo en pacientes con TEV con sintomatología más pronunciada, reduciendo de nuevo la dosis cuando haya mejorado la clínica.

En la actualidad se encuentra en marcha el estudio *REDUCE*, dirigido a evaluar de forma prospectiva la eficacia y la seguridad de diversas estrategias de manejo del TEV recurrente durante la anticoagulación con HBPM o ACOD en pacientes con trombosis asociada a cáncer. Los resultados serán bienvenidos.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

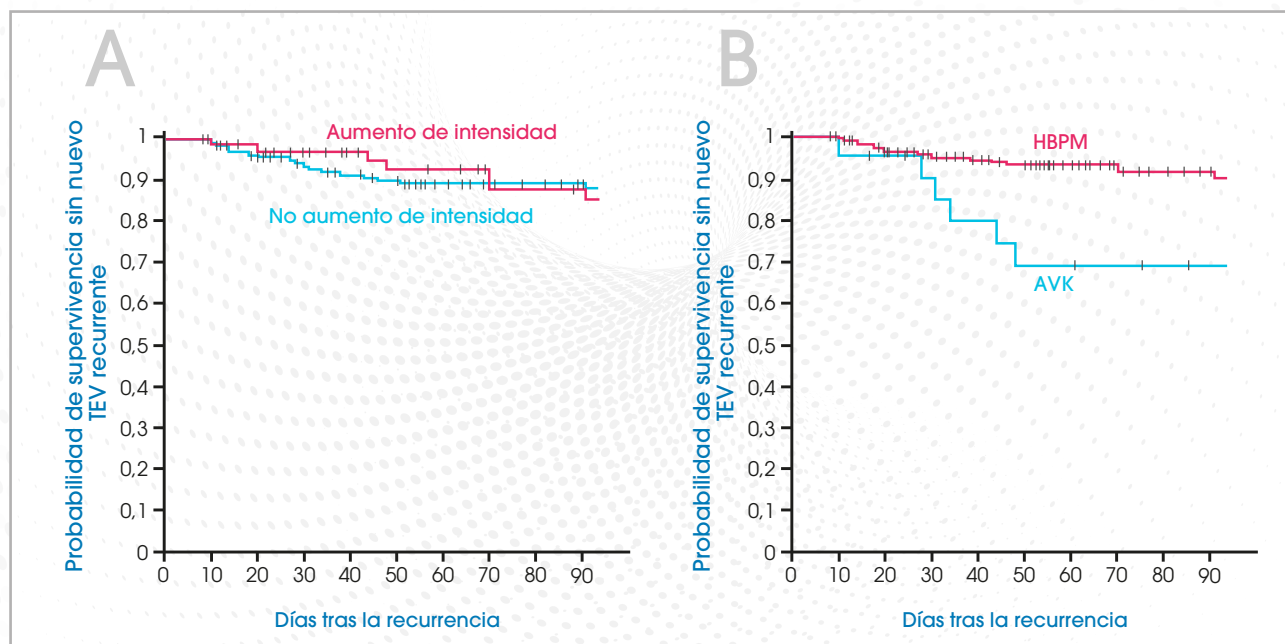


Figura 8. Principales resultados observados en el Registro ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente durante la anticoagulación en pacientes con TEV asociado a cáncer (Schulman S, et al. J Thromb Haemost. 2013). AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

Otra opción a considerar sería manejar inicialmente una recurrencia trombótica, tanto si el paciente recibía anticoagulación oral como HBPM, con heparina no fraccionada (HNF). Sin embargo, las HBPM han demostrado superioridad frente a la HNF en el tratamiento inicial del TEV. Además, en cualquier episodio de TEV agudo, pero más aún en el contexto de una recurrencia durante la anticoagulación, lograr una anticoagulación adecuada desde las primeras horas es fundamental. Con frecuencia, al emplear HNF en perfusión endovenosa se puede tardar un tiempo demasiado largo en alcanzar un rango de anticoagulación terapéutica. No obstante, en algún caso individualizado puede ser una opción a tener en cuenta. El hecho de disponer de un antídoto rápido como es el sulfato de protamina puede ser otro argumento que apoye su utilización en pacientes con presencia de factores de riesgo hemorrágico concurrentes.

A la vista de la eficacia mostrada por los ACOD, cabría plantearse la posible utilidad de estos fármacos para tratar pacientes que sufran una retrombosis durante el tratamiento con HBPM. No obstante, no existen datos acerca de su utilidad en este escenario en concreto. Además, no hay que olvidar el aumento de hemorragias en pacientes con tumores gastrointestinales, así como la posibilidad de interacciones

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



farmacológicas con determinados tratamientos antineoplásicos. En este sentido, preocupa de forma especial las potenciales interacciones con algunas de las nuevas “terapias dirigidas”, ya que se comportan como inductores de Gp-P o de CYP3A4, principales vías metabólicas de los ACOD. A la inversa, en el caso de que algún paciente con cáncer sufriera un TEV recurrente mientras recibía un ACOD, convendría sustituir dicho tratamiento por HBPM⁽²⁶⁾.

Por último, se podría considerar trombolisis de forma individualizada en pacientes con EP e inestabilidad hemodinámica, siendo necesario prestar especial atención a posibles contraindicaciones, particularmente relacionadas con el riesgo hemorrágico, como por ejemplo la afectación del sistema nervioso central, etc.⁽⁴⁾

4.3. FILTRO EN LA VENA CAVA INFERIOR

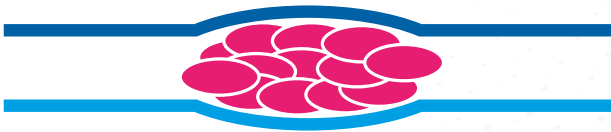
En cuanto al empleo de filtros de la vena cava inferior (FVCI), no se puede recomendar su uso rutinario en este escenario. Varios trabajos han mostrado que los FVCI, en la actualidad preferiblemente recuperables, son beneficiosos en pacientes con TEV y contraindicación para la anticoagulación (por sangrado activo principalmente)^(30,31). Debido al mayor riesgo de TVP recurrente a largo plazo, la anticoagulación deberá iniciarse en cuanto desaparezca la contraindicación, procediéndose también a retirar el filtro, aunque esto último no siempre es posible.

Sin embargo, el beneficio de los FVCI en el manejo de una recurrencia trombótica es mucho más cuestionable. En un trabajo reciente en pacientes con TEV recurrente durante la terapia anticoagulante (40% de ellos con cáncer), la utilización de FVCI parece reducir la mortalidad en los pacientes que recurren como EP, pero no en los que recurren en forma de TVP, con una tendencia en ambos casos a mayor riesgo de nuevas recurrencias **(Tabla 7)**⁽³²⁾. Nuevamente, tratándose de un número de pacientes muy limitado, con datos obtenidos a partir de un registro, se debe ser muy cauteloso en la interpretación de los resultados.

En consecuencia, no se recomienda la inserción rutinaria de un FVCI en un paciente con cáncer que sufre un TEV recurrente durante el tratamiento anticoagulante. Solo cabría plantearse en pacientes con contraindicación para la anticoagulación a dosis plenas o en pacientes con EP recurrente y muy escasa reserva cardiopulmonar. En este último caso, siempre con anticoagulación a dosis terapéuticas o incluso supratrapéuticas de HBPM, ya que una complicación posible es la trombosis del filtro, que en el paciente con cáncer puede estar facilitada por la hipercoagulabilidad subyacente **(Figura 9)**.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



PRESENTACIÓN INICIAL	RESULTADO A 30 DÍAS	FILTRO	NO FILTRO	OR (IC 95%)	P
TVP RECURRENTE	TEV recurrente no fatal	2/17 (11,8%)	2/49 (4,1%)	3,3 (0,4-29,4)	0,29
	Hemorragia mayor	0/17 (0%)	2/49 (4,1%)	-	-
	Muerte por EP	0/17 (0%)	0/49 (0%)	-	-
	Muerte	3/17 (17,7%)	6/49 (12,2%)	1,5 (0,4-5,7)	0,56
EP RECURRENTE	TEV recurrente no fatal	2/48 (4,2%)	2/91 (2,2%)	2,1 (0,2-25,8)	0,55
	Hemorragia mayor	2/48 (4,2%)	3/91 (3,3%)	1,1 (0,2-6,6)	0,91
	Muerte por EP	1/48 (2,1%)	16/91 (17,6%)	0,1 (0,01-1,3)	0,08
	Muerte	1/48 (2,1%)	23/91 (25,3%)	0,06 (0,01-0,7)	0,02

EP: embolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda
Modificado de Mellado M, et al. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9:2440-8 (19)

Tabla 7. Resultados con la utilización de filtro en la vena cava inferior en pacientes con recurrencia tromboembólica durante el tratamiento anticoagulante.



Figura 9. Trombosis completa de vena cava inferior asociada a filtro.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



4.4. ALGORITMO DE MANEJO

Algunas guías de práctica clínica como la del subcomité de trombosis y cáncer de la ISTH, el documento de la iniciativa internacional en trombosis y cáncer (ITAC-CME) o las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) incluyen entre sus recomendaciones algunas sugerencias (siempre con bajo nivel de evidencia) de manejo de la recurrencia en pacientes ya anticoagulados^(4,33-35,28,29,30) (Tabla 8).

ACCP	● Evaluar si se trata de una verdadera recurrencia y adherencia al tratamiento anticoagulante, ● Si recurrencia durante tratamiento con AVK, cambiar a HBPM ● Si recurrencia durante HBPM, aumentar la dosis un 25% ● Filtro en VCI como último recurso para prevenir EP en casos en los que no se puede aumentar la dosis de HBPM debido al riesgo de sangrado
ITAC-CME (2022)	Se pueden considerar 3 opciones: ● En pacientes con HBPM, aumentar la dosis un 20-25% o cambiar por ACOD ● En pacientes con AVK, cambiar a HBPM o ACOD ● En paciente con ACOD, pasar a HBPM
ASCO	● Evaluar adherencia, TIH y presencia de compresión mecánica tumoral ● Las opciones de manejo incluyen: ● Cambiar a anticoagulante diferente ● Aumentar la dosis de HBPM un 20-25% ● Añadir filtro en VCI a la anticoagulación
NCCN	● Si en tratamiento con AVK en rango terapéutico, cambiar a HBPM (preferido), HNF i.v. o fondaparinux ● Si en tratamiento con AVK subterapéutica, aumentar AVK y asociar agente parenteral hasta que se alcance INR terapéutico, o cambiar a HBPM (preferido), HNF i.v. o fondaparinux ● Si en tratamiento con HBPM: ● Emplear pauta cada 12 horas, o ● Aumentar la dosis de HBPM, o ● Cambiar a fondaparinux, y ● Considerar filtro en VCI, y ● Considerar la posibilidad de una TIH
SEOM	● Si en tratamiento con AVK o dosis profiláctica o intermedias de HBPM, iniciar dosis terapéuticas de HBPM o un ACOD ● Si en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM, aumentar un 25% la dosis de HBPM o cambiar a ACOD ● Si en tratamiento con ACOD a dosis terapéuticas, pasar a HBPM ● Si en tratamiento con ACOD a dosis reducidas, aumentar a dosis terapéuticas o sustituir por HBPM ● Considerar la inserción de filtro de VCI si contraindicación para la anticoagulación o nuevas recurrencias a pesar de anticoagulación adecuada

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; EP: embolia de pulmón; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: intravenoso; TIH: trombocitopenia inducida por heparina; VCI: vena cava inferior

Tabla 8. Sugerencias de diferentes guías de práctica clínica sobre el manejo del TEV recurrente durante la anticoagulación en pacientes con cáncer (adaptado de Piran & Schulman. *Thromb Res* 2018; 164 Suppl 1: S172-S177).

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



De forma global, se podría proponer el siguiente algoritmo de manejo (Figura 10):

- En los pacientes que se encuentren en tratamiento con AVK, se debería sustituir dicho tratamiento por HBPM o un ACOD a dosis terapéuticas.
- En los pacientes que se encuentren en tratamiento con ACOD, se debería sustituir dicho tratamiento por HBPM.
- En pacientes que sufran una recurrencia mientras reciben dosis subterapéuticas de HBPM se debería aumentar a dosis terapéuticas.
- En el caso de retrombosis con dosis terapéuticas de HBPM, considerar aumentar un 20-25% la dosis o pasar a ACOD.
- No se recomienda la inserción sistemática de FVCI. Valorar individualmente.
- Considerar fibrinólisis/trombectomía en caso de recurrencia masiva.
- En caso de mejoría sintomática, si se emplean dosis supraterapéuticas, valorar individualmente la reducción de la dosis pasadas 4 semanas, para continuar el tratamiento a largo plazo.
- En caso de ausencia de mejoría sintomática o nueva recurrencia, podría ser de utilidad evaluar la actividad anti-Xa para guiar el tratamiento con HBPM [\[+Info\]](#). En casos seleccionados, valorar individualmente ACODs o la asociación de anticoagulación y antiagregación.

[\[+Info\]](#)

La determinación de la actividad anti-Xa se debe realizar con una muestra extraída a las 4 horas de la administración de la HBPM, esto es, coincidiendo con el pico plasmático del fármaco. Su resultado tiene un carácter orientativo. Hasta la fecha ningún trabajo ha publicado una correlación clara entre niveles de actividad anti-Xa e incidencia de recurrencia trombótica o complicaciones hemorrágicas. Aunque cada molécula de HBPM debe fijar su rango terapéutico, en general este se sitúa en torno a 1,0-1,2 U/mL.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante

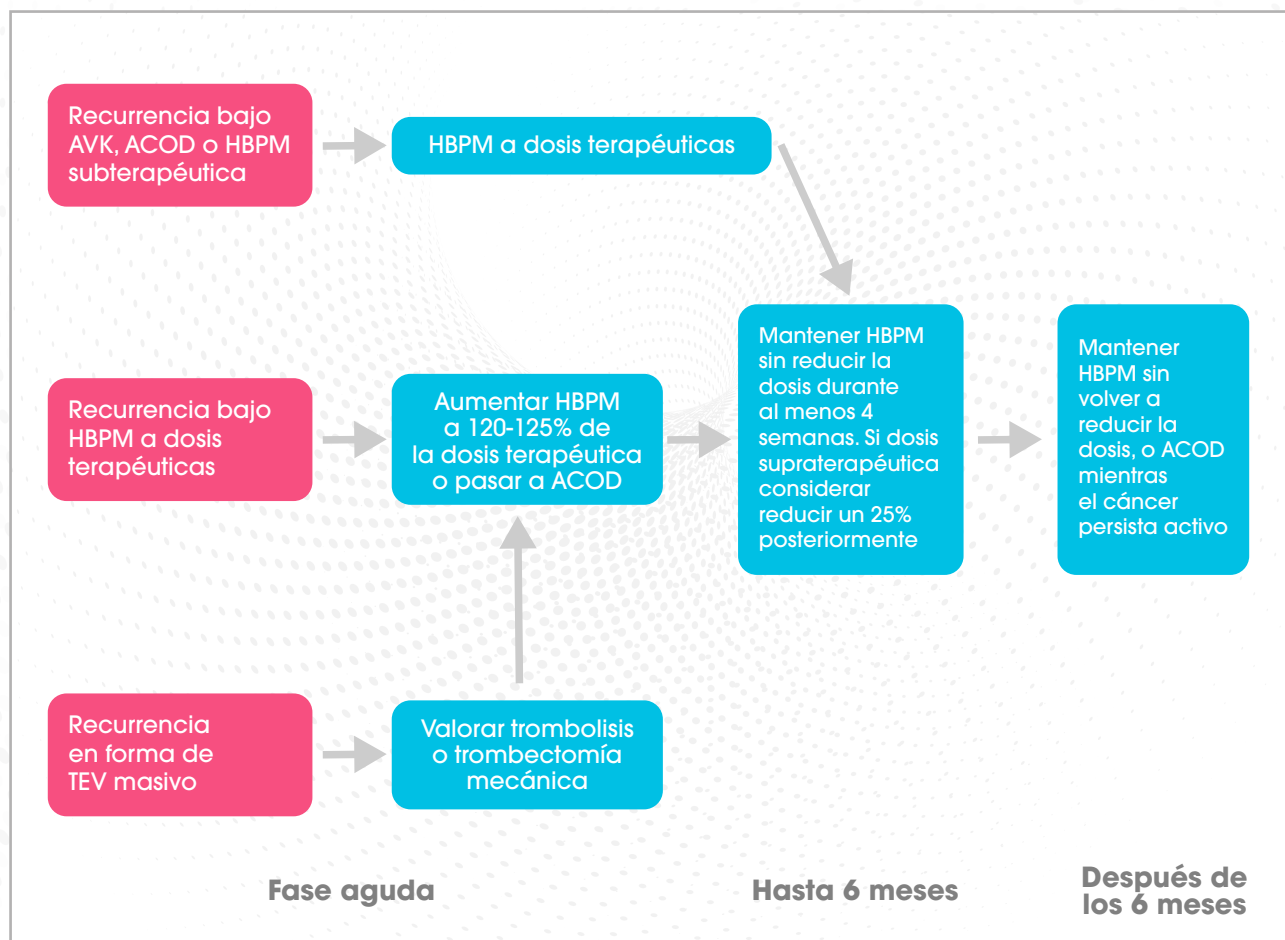


Figura 10. Algoritmo de manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso..

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



5. BIBLIOGRAFÍA

1. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8. [\[Pubmed\]](#)
2. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, Montes J; Riete Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1950-6. [\[Pubmed\]](#)
3. Van der Hulle T, den Exter PL, van den Hoven P, van der Hoeven JJ, van der Meer FJ, Eikenboom J, et al. Cohort Study on the Management of Cancer-Associated Venous Thromboembolism Aimed at the Safety of Stopping Anticoagulant Therapy in Patients Cured of Cancer. *Chest*. 2016 May;149(5):1245-51. [\[Pubmed\]](#)
4. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):e334-e347. [\[Pubmed\]](#)
5. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al.; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53. [\[Pubmed\]](#)
6. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):677-86. [\[Pubmed\]](#)
7. Pina E, Antonio M, Peris J, Rosselló E, Domènech P, Peñafiel J, Tebe C. Bemiparin as a long-term treatment for venous thrombosis in cancer patients: the ELEBAMA study. *Clin Transl Oncol*. 2020 Apr;22(4):616-620. [\[Pubmed\]](#)
8. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-6124. [\[Pubmed\]](#)
9. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (Select-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023. [\[Pubmed\]](#)
10. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599-607. [\[Pubmed\]](#)

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



11. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M; RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008 Sep;100(3):435-9. [\[PubMed\]](#)
12. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al.; RIETE investigators. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.* 2017 Mar;130(3):337-347. [\[PubMed\]](#)
13. McBane II RD, Vlazny DT, Houghton D, Casanegra AI, Froehling D, Daniels P, et al. Survival Implications of Thrombus Recurrence or Bleeding in Cancer Patients Receiving Anticoagulation for Venous Thromboembolism Treatment. *Thromb Haemost.* 2023 May;123(5):535-44. [\[PubMed\]](#)
14. Wysokinski WE, Houghton DE, Vlazny DT, Ashrani AA, Froehling DA, Kamath PS, et al. Influence of primary cancer site on clinical outcomes of anticoagulation for associated venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2023 Jan;221:37-44. [\[PubMed\]](#)
15. Mulder FI, van Es N, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M, Duggal A, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res.* 2020 Jan;185:13-9. Erratum in: *Thromb Res.* 2020 Jul;191:156-9. [\[PubMed\]](#)
16. Verso M, Agnelli G, Muñoz A, Connors JM, Sánchez O, Huisman M, et al. Recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with localised, locally advanced or metastatic cancer: an analysis of the Caravaggio study. *Eur J Cancer.* 2022 Apr;165:136-15. [\[PubMed\]](#)
17. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012 Jul 24;126(4):448-54. [\[PubMed\]](#)
18. Astruc N, Iannotto JC, Metges JP, Lacut K, Delluc A. External validation of the modified Ottawa score for risk stratification of recurrent cancer-associated thrombosis. *Eur J Intern Med.* 2016 Dec;36:e11-e12. [\[PubMed\]](#)
19. Alatri A, Mazzolai L, Font C, Tafur A, Valle R, Marchena PJ, et al.; RIETE Investigators. Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2017 Jul 26;117(8):1630-1636. [\[PubMed\]](#)
20. Girard P, Laporte S, Chapelle C, Falvo N, Falchero L, Cloarec N, et al. Failure of the Ottawa Score to Predict the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Cancer Patients: The Prospective PREDICARE Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2022 Jan;122(1):151-7. [\[PubMed\]](#)
21. Delluc A, Miranda S, Exter PD, Louzada M, Alatri A, Ahn S, et al. Accuracy of the Ottawa score in risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2020 May;105(5):1436-42. [\[PubMed\]](#)

Lección 8.

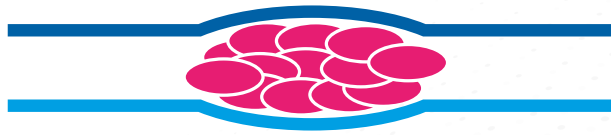
Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



22. Tafur AJ, Caprini JA, Cote L, Trujillo-Santos J, Del Toro J, Garcia-Bragado F, et al.; RIETE Investigators. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes. RIETE experience of the Khorana score in cancer-associated thrombosis. *Thromb Haemost.* 2017 Jun 2;117(6):1192-1198. [\[Pubmed\]](#)
23. Khorana AA, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Lee AY. Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1078-1085. [\[Pubmed\]](#)
24. Bauersachs R, Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Renal impairment, recurrent venous thromboembolism and bleeding in cancer patients with acute venous thromboembolism - Analysis of the CATCH Study. *Thromb Haemost.* 2018 May; 118(5):914-921. [\[Pubmed\]](#)
25. Van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakakis V, Gross PL, Shivakumar S, Rodger MA, Wells PS. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective cohort study. *Thromb Res.* 2018 Mar;163:41-46. [\[Pubmed\]](#)
26. Muñoz AJ, Huerga S, Souto JC, Rogado J, Sánchez A, García-Palomo A, et al. Predicting recurrence of venous thromboembolism in anticoagulated cancer patients using real-world data and machine learning. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):e18742-e18742. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
27. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients on anticoagulant therapy. *Blood.* 2017 Jun 22; 129(25):3285-3293. [\[Pubmed\]](#)
28. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2009 May;7(5):760-5. [\[Pubmed\]](#)
29. Schulman S, Zondag M, Linkins L, Pasca S, Cheung YW, de Sancho M, et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1010-8. [\[Pubmed\]](#)
30. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti et al.; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 29;63(16):1675-83. [\[Pubmed\]](#)
31. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation.* 2016 May 24;133(21):2018-29. [\[Pubmed\]](#)
32. Mellado M, Pijoan JI, Jiménez D, Muriel A, Aujesky D, Bertolotti L, et al.; RIETE Investigators. Outcomes Associated With Inferior Vena Cava Filters Among Patients With Thromboembolic Recurrence During Anticoagulant Therapy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Dec 12;9(23):2440-2448. [\[Pubmed\]](#)

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



- 33. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, Noble S, Lee AY; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2013 Sep;11(9):1760-5. [\[Pubmed\]](#)
- 34. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thrombosis in patients with cancer: a review. Thromb Res. 2018 Apr;164 Suppl 1:S172-S177. [\[Pubmed\]](#)
- 35. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez-Marín V, Pachón Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020 Feb;22(2):171-86. [\[Pubmed\]](#)

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



CASO CLÍNICO 1

PARTE I

Se trata de un paciente varón de 51 años, diagnosticado en marzo de 2012 de adenocarcinoma de sigma estadio IV.

En abril de 2015, coincidiendo con la progresión de la enfermedad (conglomerados adenopáticos retroperitoneales e iliacos) tras haber recibido varias líneas previas de tratamiento (FOLFOX + cetuximab; mitomicina-irinotecán-bevacizumab; GEMOX + radioterapia), desarrolla una trombosis venosa profunda (TVP) iliofemoral derecha + tromboembolismo pulmonar (TEP) de rama segmentaria en lóbulo inferior izquierdo. Clínicamente, destacaba edema/empastamiento de la extremidad inferior izquierda. Sin sintomatología torácica ni respiratoria. Ante la ausencia de contraindicación para la anticoagulación, inicia tratamiento con bemiparina 10.000 UI/día, junto con nueva línea de tratamiento quimioterápico.

En diciembre de 2015, la tomografía axial computarizada (TAC) muestra resolución de las imágenes de EP. En la ecografía Doppler se observa un mínimo trombo residual en femoral común derecha. Persiste cáncer activo (afectación adenopática abdominal y metástasis pulmonares). Dímero-D: 270 ng/mL.

Se recomienda continuar el tratamiento anticoagulante, pero el paciente manifiesta su preferencia por la anticoagulación oral. Se indica entonces apixabán 2,5 mg/12 h.

COMENTARIO

Se trata de un paciente con un primer episodio de TVP proximal de extremidad inferior (atribuible en parte a compresión venosa por las adenopatías en territorio iliaco) más TEP segmentario, asociados a un cáncer de sigma en progresión.

Presenta buena evolución de la complicación tromboembólica con el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas, de elección en estos casos. A los 7 meses, se objetiva recanalización prácticamente completa, pero dada la persistencia de neoplasia activa, existiría indicación de continuar el tratamiento anticoagulante.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Los estudios *Daltecan* y *TICAT* mostraron la seguridad de mantener la HBPM más allá de los 6 meses. Sin embargo, en este caso, el paciente se negaba a continuar con anticoagulación parenteral. Tras explicar al paciente las ventajas e inconvenientes de las distintas opciones, se optó por indicar apixabán 2,5 mg/12 h (dosis empleada en el estudio *Amplify-Ext*, a partir del 6.º mes de tratamiento anticoagulante). La dosis óptima de apixabán para la profilaxis secundaria extendida en pacientes con cáncer se encuentra en la actualidad siendo evaluada en el ensayo clínico *APICAT*. Otra opción hubiera sido acenocumarol o warfarina, pero el paciente continuaba tratamiento quimioterápico que iba a dificultar mantener valores de INR estables.

PARTE II

Dos meses después, en febrero de 2016, comienza con disnea de moderados esfuerzos y aumento de volumen en ambas extremidades inferiores. La TAC muestra estabilidad de los nódulos pulmonares, progresión ganglionar mediastínica y retroperitoneal y nuevo TEP segmentario bilateral. La ecografía de extremidades inferiores mostró TVP bilateral femoropoplítea. El paciente se encontraba hemodinámicamente estable. Se suspende el tratamiento con apixabán y se reinicia bemiparina 10.000 UI/día.

COMENTARIO

El paciente sufre una primera recurrencia trombótica mientras recibía profilaxis secundaria extendida con dosis profilácticas de apixabán. Como es frecuente en estos casos, la enfermedad oncológica de base no estaba controlada. Entre la disyuntiva de aumentar la dosis de apixabán o sustituir por HBPM, se optó por esta última opción, dada la mayor experiencia clínica acumulada.

PARTE III

El paciente fue incluido en un ensayo clínico con inmunoterapia con un anticuerpo monoclonal biespecífico. A las 3 semanas (marzo de 2016) en la TAC de control informan de un aumento de tamaño de la imagen de TEP en el lado derecho (**Figura 1**). Clínicamente, el paciente se encontraba estable. Se decide aumentar un 25% la dosis de HBPM (bemiparina 12.500 UI/día).

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



COMENTARIO

Aunque el diagnóstico de una retrombosis puede ser complicado, en esta ocasión la comparación de la TAC actual con la previa puso de manifiesto la extensión proximal de las imágenes trombóticas en ramas arteriales del pulmón derecho. El paciente ya se encontraba en tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM, por lo que, tal y como sugieren las guías de práctica clínica (con evidencia de escasa calidad), se decidió aumentar un 25% la dosis de HBPM. No se realizó determinación de la actividad anti-Xa en el momento de la retrombosis ni después. No obstante, en este escenario la clínica tendría más peso que el resultado de dicho análisis, que en todo caso tendría un valor más bien orientativo.

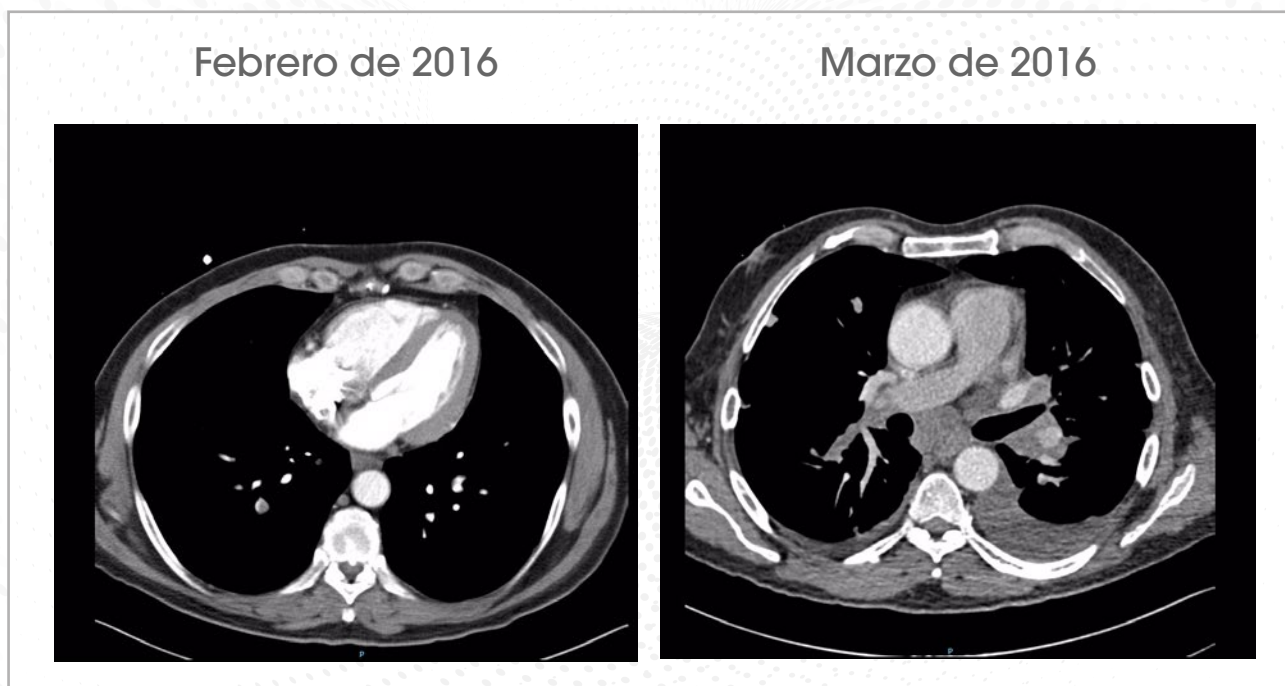


Figura 1. Tomografía axial computarizada de control.

PARTE IV

La evolución clínica inicial es satisfactoria, pero 2 meses más tarde (mayo de 2016) el paciente desarrolla edema progresivo completo de ambas extremidades inferiores. La TAC abdominal muestra progresión tumoral con crecimiento de los conglomerados adenopáticos y afectación hepática. Además, se observa trombosis en la vena cava inferior, por debajo del hilio renal derecho, en ambas venas ilíacas comunes en su confluencia en la vena cava y en la vena ilíaca externa derecha.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Por el contrario, en la ecografía Doppler no se observaba trombosis a nivel femoral ni poplíteo (presentes en la ecografía previa de febrero). Se discute el caso entre oncología, hematología, radiología intervencionista y cirugía vascular. Con el objetivo de favorecer la mejoría sintomática, se propone la colocación de endoprótesis venosas. Periprocedimiento, se sustituye el tratamiento con HBPM por heparina no fraccionada (HNF) en perfusión intravenosa. El procedimiento transcurre sin complicaciones, con buen resultado angiográfico (**Figura 2**). Se constata mejoría progresiva del edema en las extremidades inferiores. A las 72 horas se sustituye la HNF por HBPM con pauta cada 12 horas, enoxaparina 100 mg/12 horas (por tanto, se mantiene una dosis un 20% superior a la que le correspondería por su peso).

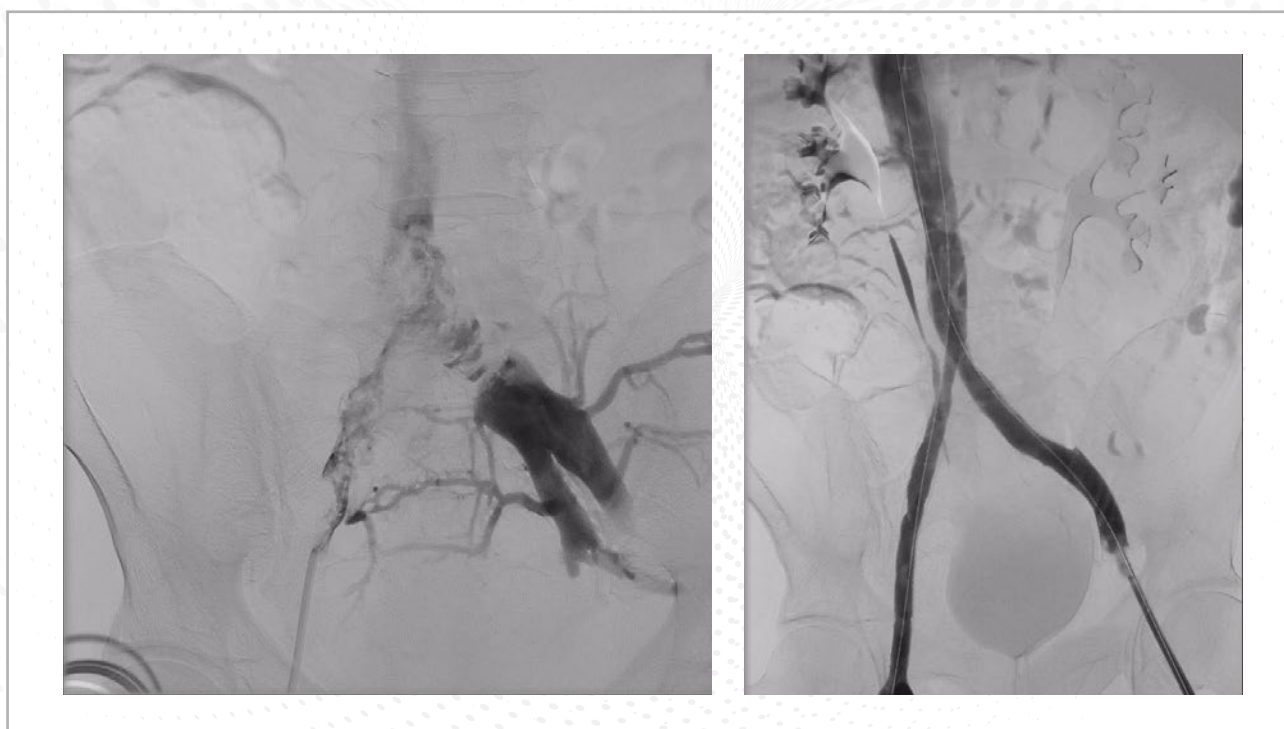


Figura 2. Angiografía.

COMENTARIO

A pesar de escalar la dosis de HBPM, el paciente había sufrido una nueva recurrencia trombotica, afectando venas iliacas y cava inferior (en muy probable relación con compresión extrínseca por masa tumoral). Dada la complejidad del caso, se discutió el mismo entre los diferentes departamentos implicados. Se desestimó fibrinólisis farmacológica por el riesgo hemorrágico y por el tiempo

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que acudió a valoración, lo que reducía la probabilidad de éxito. La afectación trombótica de la vena cava a nivel infrarrenal dificultaba técnicamente la inserción de un filtro, pero sobre todo había temor a las consecuencias de una trombosis completa de la vena asociada al filtro. El paciente no tenía contraindicación para la anticoagulación. Finalmente, se optó por colocación de endoprótesis venosas y modificar la pauta de HBPM a una posología cada 12 horas, continuando en un escalón supratrapéutico.

PARTE V

El paciente inició una nueva línea de tratamiento quimioterápico. En agosto de 2016 refiere nuevamente aumento de volumen de la extremidad inferior izquierda de aparición brusca tras el último ciclo. Se realiza flebografía que muestra trombosis del eje iliaco izquierdo en su trayecto intraprotésico. Se recanalizan los *stent* y, por presencia de restenosis, se decide colocar un *stent* recubierto. La actividad anti-Xa era de 1,4 U/mL. Se añadió ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/día al tratamiento anticoagulante, sin presentar complicaciones hemorrágicas. El paciente pasó a seguimiento por la unidad de tratamiento paliativo, falleciendo 2 meses después, como consecuencia de su enfermedad tumoral de base.

COMENTARIO

Ante la oclusión de la endoprótesis venosa en iliaca izquierda, se procedió a la recanalización de la misma. La determinación de anti-Xa mostraba niveles de anticoagulación ligeramente superiores al rango terapéutico. Como medida adicional, se añadió AAS al tratamiento anticoagulante. El paciente no sufrió ninguna complicación hemorrágica.

En resumen, se trata de un caso complejo, con múltiples recurrencias trombóticas a pesar del tratamiento anticoagulante. Habitualmente, estos casos están relacionados con la actividad del proceso oncológico subyacente, ya sea por inducir hipercoagulabilidad o por compresión venosa por masas tumorales. Durante la evolución, se descartó la existencia de otros factores que pudieran influir en el riesgo de retrombosis, como trombofilia hereditaria (particularmente una deficiencia de antitrombina que pudiera condicionar una resistencia a la heparina), síndrome antifosfolípido o trombocitopenia inducida por heparina.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



CASO CLÍNICO 2

Se trata de un paciente varón de 69 años, diagnosticado en abril de 2017 de un adenocarcinoma de pulmón estadio IV. Inició tratamiento quimioterápico con carboplatino-placitaxel-bevacizumab x 4 ciclos, con muy buena respuesta, continuando posteriormente con bevacizumab en monoterapia.

En abril de 2018 acude a Urgencias por disnea progresiva, hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Presentaba saturaciones basales de 85%, permaneciendo hemodinámicamente estable. Se realiza angio-TAC que muestra un TEP segmentario bilateral y progresión de su proceso de base en forma de linfangitis carcinomatosa. En la ecografía Doppler de extremidades inferiores no se observaba TVP. Peso: 63 kg.

Inició tratamiento anticoagulante con HBPM ajustada al peso (bemiparina 7.500 UI/día), con buena evolución clínica, siendo dado de alta tras 5 días, sin necesidad de oxígeno suplementario. En una TAC de control realizada un mes después, se objetiva resolución de las imágenes de TEP. Se indicó continuar con el tratamiento anticoagulante instaurado, sin cambios. Oncología propone iniciar nueva línea de tratamiento con atezolizumab.

A las 2 semanas, sin haber comenzado aún la nueva línea de tratamiento oncológico, presenta intensificación de la disnea, por lo que acude a Urgencias en otro centro hospitalario en su ciudad de residencia. Se realiza nueva angio-TAC de tórax que muestra recurrencia del TEP en ramas lobares superior e inferior derecha que se extiende hacia ramas segmentarias, así como en ramas segmentarias del lóbulo inferior izquierdo. Se modifica el tratamiento con HBPM a tinzaparina 10.000 UI/día.

El paciente es hospitalizado en nuestro centro una semana después refiriendo persistencia de la disnea de mínimos esfuerzos. Se aumenta la anticoagulación a bemiparina 10.000 UI/día, sin mejoría relevante. Se realiza nueva angio-TAC y se compara con la realizada en su ciudad, observándose aumento de los trombos en lóbulo inferior derecho, además de progresión de la linfangitis carcinomatosa. No se aprecian signos de hipertensión pulmonar en la TAC ni en la ecocardiografía transtorácica. Las extremidades inferiores no presentaban signos inflamatorios. Se inicia perfusión i.v. de HNF, con mejoría sintomática parcial. A los 5 días se sustituye por enoxaparina 80 mg/12 h. Un control de actividad anti-Xa tras varios días de tratamiento con esta pauta arroja un resultado de 1,2 U/mL. Inicia además el tratamiento con atezolizumab. Experimenta una mejoría clínica lenta pero progresiva.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Un mes después, en una nueva TAC de control se observa respuesta oncológica y ligera mejoría de las imágenes de TEP. Ausencia de complicaciones hemorrágicas, por lo que se continúa con la misma pauta de HBPM.

COMENTARIO

Se trata de un paciente que desarrolla un TEP en el contexto de una neoplasia de pulmón en tratamiento con bevacizumab. El diagnóstico coincide con una pérdida de la respuesta del proceso oncológico. Se interrumpe el tratamiento antiangiogénico, iniciando dosis anticoagulantes plenas de bemiparina.

La evolución inicial es favorable, constatándose resolución precoz del TEP. Sin embargo a pesar de continuar la anticoagulación (la adherencia del paciente al tratamiento era óptima), probablemente motivado por la progresión de su proceso oncológico de base, desarrolla una recurrencia tromboembólica.

La actitud en el departamento de Urgencias fue cambiar bemiparina 7.500 UI/día por tinzaparina 10.000 UI/día. Esta modificación fue simplemente un cambio de molécula, pero no un incremento real de dosis (la dosis terapéutica de tinzaparina es 175 UI/Kg/día), cosa que quizás hubiera sido más correcta.

Tras acudir nuevamente en nuestro centro se volvió a emplear bemiparina, pero aumentando un escalón terapéutico la dosis. Sin embargo, a pesar de ello, el paciente sufrió una nueva progresión del TEP, otra vez en el contexto de progresión tumoral. Además de no demorar más el tratamiento oncológico, se decidió iniciar tratamiento con HNF iv, con monitorización estrecha del TTPA.

La evolución fue favorable, volviendo nuevamente a los 5 días a anticoagulación con HBPM, pero con una pauta cada 12h, con el objetivo teórico de evitar niveles "valle" del fármaco demasiado bajos. No se registraron complicaciones hemorrágicas. El control del proceso oncológico con la nueva línea de tratamiento resultó el principal aliado del tratamiento anticoagulante.

Se podría discutir la posibilidad de anticoagulación con Sintrom (posiblemente con objetivo de INR en torno a 3,5) o con ACOD tras las segunda recurrencia, pero dada la dificultad anticipada para mantener INR estables en estos pacientes y la escasa experiencia de los anticoagulantes orales directos en este escenario, se optó por otras alternativas. Tampoco se consideró insertar un filtro en VCI.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



Muy probablemente, en este caso el origen de los trombos en la circulación pulmonar tenga que ver con alteraciones locales más que con embolización procedente de extremidades inferiores. De hecho, en un segundo eco-doppler realizado en el momento de la segunda recurrencia se seguía sin observar TVP.

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



CASO CLÍNICO 3

Se trata de un varón de 78 años, con antecedentes personales de trasplante renal en el año 2006 por insuficiencia renal crónica, secundaria a nefropatía intersticial. Mantiene una buena función del injerto.

En mayo de 2018 fue diagnosticado de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de intestino grueso pT3 pN0 M1 (por afectación hepática), tratado mediante hemicolectomía derecha seguida de quimioterapia según el esquema CAPOX ($\times$ 5 ciclos) y posterior resección quirúrgica de las lesiones hepáticas residuales. Presenta progresión hepática en febrero de 2019, iniciando la segunda línea de tratamiento con mitomicina e irinotecán.

En marzo de 2019, presenta una TVP del eje femoral izquierdo. Dentro del contexto de un ensayo clínico, se inicia tratamiento con apixabán (10 mg/12 h $\times$ 7 días, seguidos de 5 mg/12 h). Tras un mes de tratamiento, el paciente presenta un incremento de la tumefacción de la pierna izquierda. Se realiza una nueva ecografía Doppler de la extremidad que objetiva progresión proximal del trombo (ocupación completa de la vena ilíaca externa y la femoral común izquierda; ocupación parcial de la vena femoral superficial). Se sustituyó la anticoagulación con apixabán por bemiparina 10.000 UI/día.

En la revisión de junio de 2019 se realizó ecografía de control, observándose ocupación trombótica parcialmente recanalizada en la porción inferior de la vena ilíaca externa izquierda, con resolución del trombo en la vena femoral común izquierda y de la femoral superficial de ese mismo lado. El paciente refería sintomatología relacionada con síndrome postrombótico (edema de predominio vespertino). Se indicó continuar con el mismo tratamiento anticoagulante y seguir usando medias de compresión elástica.

En septiembre de 2019, se realiza radioembolización hepática, con esferas de Yttrio-90, con respuesta bioquímica. Experimenta una mejoría evidente del edema de la pierna tras la embolización.

En la ecografía realizada en diciembre de 2019 se informa de permeabilidad del sistema venoso superficial y profundo de la extremidad inferior izquierda, con resolución del trombo en la vena ilíaca. Dado que persistía actividad residual del

Lección 8.

Manejo de la retrombosis durante el tratamiento anticoagulante



proceso oncológico, el paciente continuó el tratamiento con dosis plenas de HBPM, con buena tolerancia y ausencia de complicaciones.

COMENTARIO

En este caso, la recurrencia tromboembólica tuvo lugar en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento anticoagulante con apixabán. Tal y como sugieren las guías vigentes, se sustituyó el ACOD por HBPM a dosis terapéuticas. Inicialmente, la mejoría clínica fue lenta, pero con el paso del tiempo se ha logrado una recanalización completa, habiendo desaparecido por completo la sintomatología postrombótica que presentaba el paciente.

En este momento, la enfermedad tumoral se encuentra controlada, aunque activa. El paciente lleva más de 2 años de tratamiento con bemiparina a dosis terapéuticas con muy buena tolerancia y adaptación.

El paciente no desea pasar a anticoagulación oral y, dada la historia clínica, en ausencia de complicaciones hemorrágicas, no nos planteamos reducir la intensidad del tratamiento a dosis intermedias o profilácticas de HBPM.