

## Controversias en el abordaje de la trombosis en cáncer: trombopprofilaxis secundaria extendida y retrombosis

Controversies in the approach to thrombosis in cancer: extended secondary thromboprophylaxis and rethrombosis

David Fernández Garay, Fernando Gálvez Montosa, Natalia Luque Caro.  
Complejo Hospitalario de Jaén

### Resumen

Se presenta el caso de un varón de 45 años con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado diagnosticado a raíz de una trombosis venosa profunda y un tromboembolismo pulmonar sincrónico. Después de 6 meses de tratamiento anticoagulante con una heparina de bajo peso molecular, se decide reducir la dosis a niveles profilácticos y presenta un nuevo episodio de trombosis venosa profunda bilateral. Tras reintroducir la heparina a la dosis previa, presenta un tromboembolismo pulmonar masivo. Se hace una revisión de la evidencia acerca del tratamiento anticoagulante más allá de los 6 meses y del abordaje de la retrombosis en pacientes anticoagulados.

*Palabras clave: enfermedad tromboembólica, heparina de bajo peso molecular, trombosis asociada a cáncer*

### Abstract

We present the case of a 45-year-old man with locally advanced lung adenocarcinoma diagnosed with deep vein thrombosis and synchronous pulmonary embolism. After 6 months of anticoagulant treatment with low molecular weight heparin, the dose was reduced to prophylactic levels and a new episode of bilateral deep vein thrombosis occurred. After reintroducing heparin to the previous dose, the patient suffered a massive pulmonary embolism. The authors conducted a review of the evidence about anticoagulant treatment beyond 6 months and the approach of rethrombosis in anticoagulated patients.

*Keywords: thromboembolic disease, low molecular weight heparin, cancer-associated thrombosis*

### INTRODUCCIÓN

Durante el curso de la enfermedad, la aparición de un evento tromboembólico (ETE) en el paciente oncológico, en forma de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolismo pulmonar (TEP), supone un factor de riesgo independiente que se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. En el estudio publicado por Khorana *et al*, en 2007, supone la segunda causa de muerte, tanto en pacientes con cáncer hospitalizados como ambulatorios (1).

En la práctica totalidad de las guías de práctica clínica existe consenso acerca de la duración del tratamiento anticoagulante con una heparina de bajo peso molecular (HBPM), siendo esta de entre 3-6 meses, para prevenir el riesgo de recurrencia de un nuevo ETE (2, 3, 4). Sin embargo, aún no se ha establecido cuanto tiempo se debe mantener la trombopprofilaxis secundaria más allá de los 6 meses y qué perfil de pacientes se beneficia de esta estrategia terapéutica. Esto es un punto importante ya que los pacientes con cáncer presentan un riesgo mayor de recurrencia de ETE en comparación con la población no oncológica (6).

En los últimos años se han publicado varios estudios prospectivos y un ensayo clínico aleatorizado en pacientes en tratamiento con HBPM con una duración hasta los 12 meses (7, 8, 9). Aunque informan de que se trata de fármacos seguros en esta clase de pacientes, estos estudios no demuestran un impacto en la reducción del riesgo de la aparición de ETE y, por tanto, no han supuesto un cambio en la práctica clínica.

Recientemente se han publicado los datos de un estudio positivo de no-inferioridad en el que se compara dalteparina con edoxabán, uno de los nuevos anticoagulantes orales, cuyo objetivo primario es el fracaso de tratamiento definido por el compuesto "recurrencia del evento tromboembólico o sangrado mayor" (10). Este estudio, aunque no supone tampoco un cambio en las recomendaciones actuales de tratamiento, sirve como generador de ideas para realizar ensayos clínicos con estos fármacos en la trombosis asociada a cáncer.

Finalmente, en lo que respecta al manejo de la recurrencia de la enfermedad tromboembólica existe escasa evidencia en la literatura. La mayoría de las guías clínicas hacen referencia a 2

estudios retrospectivos publicados por el grupo de Carrier *et al* (11, 12), en los que se evalúa el riesgo/beneficio de un protocolo de actuación empírico para pacientes con cáncer que presentan recurrencia de ETE sintomática a pesar de recibir tratamiento anticoagulante. La guía de la sociedad española de oncología médica (SEOM) incluye un algoritmo de actuación en estos casos (6).

## CASO CLÍNICO

Varón de 44 años sin antecedentes personales de interés.

En Diciembre de 2016 consulta en el servicio de urgencias por dolor gemelar izquierdo y signos flogóticos. En la analítica destaca Dímero D 33.608 ng/ml y en la ecografía doppler de miembros inferiores se aprecia TVP fémoro-poplíteo izquierda. Se pauta bemiparina 10.000 UI/24h y se deriva a consulta de Enfermedad Tromboembólica.

Una semana más tarde acude refiriendo disnea de grandes esfuerzos, por lo que se solicita angio-TC torácico. La exploración evidencia un TEP segmentario en lóbulo inferior derecho, con hallazgo casual de nódulo pulmonar de 2 cm en lóbulo superior derecho. Se mantiene bemiparina a dosis terapéutica, y se completa estudio siendo diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón estadio IIIB, PD-L1 positivo, EGFR y ALK negativos.

Se remite a Oncología y, desde Enero a Mayo de 2017, recibe tratamiento de quimio-radioterapia concomitante con cisplatino. En TC de reevaluación de Junio presenta progresión tumoral por aparición de metástasis en glándula suprarrenal derecha y en sexta costilla. Se decide iniciar nueva línea con inmunoterapia.

En Julio de 2017 acude a consulta de Enfermedad Tromboembólica para revisión tras 6 meses de terapia anticoagulante. Se repite la ecografía doppler sin signos de TVP. Al tener el paciente un proceso tumoral activo, se decide proseguir bemiparina con reducción de dosis al 50%.

Una semana más tarde ingresa por fiebre y dolor en miembro inferior derecho. Análíticamente, Dímero D 77.002 ng/ml. Se realiza angio-TC que descarta TEP y eco-doppler que objetiva TVP femoro-poplíteo derecha y poplíteo izquierda. Se reintroduce bemiparina a dosis previa y se procede al alta.

Dos semanas más tarde consulta por disnea brusca, tos, fiebre y dolor centrotorácico. Se constata insuficiencia respiratoria parcial y taquicardia sinusal, por lo que, ante sospecha de TEP, se repite angio-TC que confirma TEP masivo. Se decide intercambiar bemiparina por enoxaparina 120 mg cada 12 horas, aumentando un 20% de la dosis. Posteriormente, se solicitan niveles del anticuerpo antifactor X activado (anti-Xa) para valorar anticoagulación en rango terapéutico. Tras encontrarse los niveles en el límite inferior de la normalidad 0.75 UI/ml (valores normales de anticoagulación terapéutica: 0.8-0.12 UI/ml), se aumenta nuevamente la dosis en un 20% y es dado de alta.

El paciente continúa con tratamiento de inmunoterapia con enfermedad controlada hasta la fecha y sin más complicaciones tromboembólicas.

## DISCUSIÓN

La primera cuestión que se plantea trata acerca de si el paciente debe continuar el tratamiento anticoagulante con heparina más allá de los 6 meses.

Las guías de práctica clínica no ofrecen recomendaciones sólidas debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados. Refieren que se debe individualizar la toma de decisiones y, en algunos casos, se puede apoyar en modelos de predicción del riesgo de recurrencia basados en variables clínicas y biomarcadores. Uno de estos modelos es el que se deriva de una cohorte retrospectiva de 543 pacientes tratados en Ottawa, en la que se identifican una

serie de variables que establecen un score predictivo de recurrencia, el cual estratifica a los pacientes en dos grupos de riesgo (13). Posteriormente, este score fue validado en los ensayos clínicos CLOT y CANTHANOX, que fueron los primeros en comparar las HBPM y los antagonistas de la vitamina K, siendo el primero el responsable del cambio en el manejo de la trombosis asociada a cáncer a favor de las HBPM (14, 15, 16).

En nuestro paciente se decidió continuar la terapia anticoagulante a dosis profilácticas por encontrarse en tratamiento activo por progresión del tumor. Si aplicásemos el modelo de Ottawa, nuestro paciente tendría una puntuación de +2 y, por tanto, una alta probabilidad de recurrencia de un ETE. Aunque no existe una clara recomendación en las distintas guías clínicas, la opción de administrar dosis profilácticas no está recogida en la literatura y las guías abogan por mantener la misma dosis en caso de presentar el paciente un tumor activo en tratamiento antineoplásico.

El segundo problema a resolver se plantea cuando el paciente presenta una retrombosis bilateral de miembros inferiores. En nuestro caso, las causas que pueden explicar este fenómeno son la reducción previa de la dosis de heparina y la reciente progresión tumoral. Según las recomendaciones se debería retomar la dosis previa de heparina, que es lo que se realizó.

La última cuestión se presenta 2 semanas después cuando vuelve a ingresar por un TEP recurrente a pesar de estar correctamente anticoagulado. En estos casos, la SEOM recomienda descartar: la ausencia de cumplimiento terapéutico por parte del paciente, la anticoagulación a dosis infraterapéuticas y la trombocitopenia asociada a heparina. Una vez descartado lo anterior, en pacientes en tratamiento con HBPM, se debe aumentar la dosis en un 20-25%. Se debe reevaluar al paciente en 1 semana y, solo ante ausencia de mejoría clínica, recomiendan solicitar niveles del anti-Xa y ajustar la dosis. En nuestro paciente decidimos intercambiar bemiparina por enoxaparina cada 12 horas para mantener una anticoagulación más segura con aumento del 20% y, tras analizar los niveles del factor anti-Xa, aumentamos la dosis un 20% extra.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-4.
2. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, Borrega García P, Martín Jiménez M; Spanish Society for Medical Oncology. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16:1079-90.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149:315-52.
4. Mandalá M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2011; Suppl 6:85-92.
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100: 3484-8.
6. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(6):1028-35.
7. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3607-12.

8. Jara L, Solier A, Elias T, *et al.* Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thrombosis Research*. 2017; 157: 90-96.
9. Raskob GE, van Es N, Verhamme O, *et al.* Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017.
10. 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; 7:760-5.
11. Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, Carrier M. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2014; 134:93-5.
12. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, *et al.* Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448–54.
13. den Exter PL, Kooiman J, Huisman MV. Validation of the Ottawa prognostic score for the prediction of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 998–1000.
14. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, *et al.* Comparison of low molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1729-35.
15. Lee AY, Levine MN, Baker RI, *et al.* Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53.