

TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A CATÉTER PORT-A-CATH EN PACIENTES CON CÁNCER: EVIDENCIA EN ARGENTINA

ANDREA C. MUÑOZ CÁRDENAS, MARÍA M. CLAVIJO, CLAUDIA E. CASALI, MARÍA A. VICENTE REPARAZ, CAROLINA V. MAHUAD, MARÍA F. AIZPURÚA, GONZALO M. GARATE

Servicio de Hematología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Andrea C. Muñoz Cárdenas, Servicio de Oncohematología, Hospital Alemán de Buenos Aires, Juncal 2450, 1118 Buenos Aires, Argentina

E-mail: andreamunoz@hospitalaleman.com

Recibido: 26-VI-2024

Aceptado: 27-XI-2024

Resumen

Introducción: Las recomendaciones para tratar la trombosis venosa profunda (TVP) asociada a catéter y cáncer se basan en estudios de TVP en extremidades inferiores, por falta de evidencia directa. El objetivo del estudio es describir estrategias antitrombóticas, manejo del catéter y comparar los desenlaces según estrategia y anticoagulante utilizado en el subgrupo de pacientes con TVP asociada a catéter *port-a-cath* de una cohorte de trombosis vinculada al cáncer.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico, desde enero de 2016 a marzo de 2022. Se evaluaron tres estrategias tras 3-6 meses de anticoagulación completa: A) reducción de dosis, B) mantenimiento, y C) suspensión. Se compararon las tasas de sangrado mayor (SM), sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR) y tromboembolismo venoso recurrente (ETVr) según la estrategia y el anticoagulante.

Resultados: Se incluyeron 112 pacientes, tratados con rivaroxabán (48%), apixaban (2%) y enoxaparina (24%). En 82 pacientes se definieron las estrategias A, B o C, y en 46 se retiró el catéter. La tasa de ETVr fue del 14%, y la de SM/SNMCR del 1%. Las tasas de ETVr fueron 5/42 para A, 6/36 para B y 1/4 para C ($p=0.7$). Se registró un evento de SM/SNMCR en A y B, sin eventos en C ($p=0.94$). Con apixaban, la ETVr fue 3/31; con enoxaparina, 6/27; y con rivaroxaban, 7/54 ($p=0.36$). La tasa SM/SNMCR fue de 2/31 con apixaban, 0/54 con rivaroxabán y 0/27 con enoxaparina ($p=0.06$).

Discusión: No se encontraron diferencias significativas en ETVr, SM o SNMCR entre estrategias o anticoagulantes.

Palabras clave: enfermedad tromboembólica recurrente, estrategias de tratamiento, dosis reducidas de anticoagulación

Abstract

Antithrombotic therapy in deep venous thrombosis associated with port-a-cath catheter in patients with cancer: evidence in Argentina

Introduction: Recommendations for treating catheter-associated deep vein thrombosis (DVT) and cancer are based on studies of lower extremity DVT, due to the lack of direct evidence. The aim of the study was to describe antithrombotic strategies, catheter management, and compare outcomes according to strategy and anticoagulant used, in a subanalysis of patients with port-a-cath-associated DVT from a cancer-related thrombosis cohort.

Materials and methods: Retrospective, single-center cohort study, from January 2016 to March 2022. Three strategies were evaluated after 3-6 months of full anticoagulation: A) dose reduction, B) maintenance, and C) discontinuation. Major bleeding (MB), clinically relevant non-major bleeding (CMNMB), and recurrent venous

thromboembolism (rVTE) rates were compared by strategy and anticoagulant.

Results: A total of 112 patients were included, treated with rivaroxaban (48%), apixaban (2%), and enoxaparin (24%). Eighty-two patients underwent strategy A, B, or C, and 46 underwent catheter removal. The MB/CMNMB rate was 14%, and the MB/CMNMB rate was 1%. The MB/CMNMB rates were 5/42 for A, 6/36 for B, and 1/4 for C ($p=0.7$). One MB/CMNMB event was recorded in A and B, with no events in C ($p=0.94$). With apixaban, MB/CMNMB was 3/31; with enoxaparin, 6/27; and with rivaroxaban, 7/54 ($p=0.36$). The MS/SNMCR rate was 2/31 with apixaban, 0/54 with rivaroxaban and 0/27 with enoxaparin ($p=0.06$).

Discussion: No significant differences were found in ETVr, MS or SNMCR between strategies or anticoagulants.

Key words: recurrent deep vein thrombosis, treatment strategies, reduced anticoagulation doses

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Los tratamiento de terapia antitrombótica recomendados para el manejo de la trombosis venosa profunda asociada a catéter y cáncer son la heparina de bajo peso molecular o los anticoagulantes directos
- El tiempo mínimo de anticoagulación a dosis plena es de 3 a 6 meses. Después de este periodo, se debe continuar la anticoagulación en pacientes que presenten un bajo riesgo de sangrado y que mantengan el catéter funcional.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En la trombosis venosa profunda asociada a catéter y cáncer, la reducción de la dosis en la prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa, después de completar la dosis inicial de anticoagulación a dosis plenas, es una estrategia que merece consideración. Es fundamental evaluar su efectividad y seguridad en estudios aleatorizados.

Los accesos venosos centrales se utilizan con frecuencia en pacientes oncológicos para la administración de tratamientos parenterales. Una de las principales complicaciones asociadas es la trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades superiores, relacionada con el catéter, la cual puede derivar en trombosis de vena cava superior, tromboembolismo pulmonar (TEP), síndrome posttrombótico y obstrucción del lumen, afectando su funcionalidad¹. Se ha reportado que el diagnóstico de TVP asociado a catéter es incidental en un 26% a 66% de los casos, siendo sintomática del 0.3 a 28%².

Debido a la falta de evidencia de alta calidad en relación con TVP asociada a catéter *port-a-cath* y cáncer, las recomendaciones sobre su tratamiento se basan en estudios realizados en TVP de extremidades inferiores. Hasta la fecha, no se han realizado estudios aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad de diferentes estrategias terapéuticas en este subgrupo de pacientes. Asimismo, no está definido el tiempo total de anticoagulación³⁻⁷.

Las guías internacionales de práctica clínica para el manejo de la TVP asociada a catéter en pacientes con cáncer, elaboradas por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, la Sociedad Europea de Oncología y la Sociedad Americana de Oncología, recomiendan el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en lugar de warfarina, por un período mínimo de 3 a 6 meses. El tratamiento debe continuarse posteriormente mientras el catéter siga funcional y no sea retirado. Sin embargo, estas guías no hacen mención sobre el uso de anticoagulantes orales directos (DOACS), ni sobre la reducción de la dosis de anticoagulantes tras el período inicial mínimo de anticoagulación^{1,3,5,6}. Por otro lado, las guías de la Red Nacional Integral del Cancer (NCCN) recomiendan el uso de HBPM por un tiempo mínimo de 3 meses e incluyen a los DOACS solo para pacientes con cáncer y bajo riesgo de sangrado⁷.

Entre los estudios realizados sobre TVP asociada a catéter *port-a-cath* y cáncer, destaca un estudio de cohorte retrospectiva multicéntrico que evaluó la seguridad y eficacia del uso de dalteparina. Este estudio reportó cero eventos de ETVr, un 4% de síndrome posttrombótico y una

funcionalidad del catéter del 85% en los pacientes. Los autores concluyeron que el tratamiento con dalteparina y warfarina permite mantener la funcionalidad del catéter con un bajo riesgo de ETVr⁸. Además, una revisión sistemática que incluyó resultados de estudios que utilizaron heparina no fraccionada y HBPM como transición a antagonistas de vitamina K (AVK), reportó una tasa de ETVr del 7% y un 2.8% de SM⁹.

Respecto al uso de los DOAC en TVP asociados a catéter *port-a-cath*, se destacan dos estudios que evalúan a pacientes tratados con rivaroxabán. En el primero¹⁰, que incluyó a 83 pacientes, se observó disfunción del catéter en el 3.6 % de los casos y una tasa de SM del 2.4 %, con un evento de SNMCR¹⁰. En el segundo estudio⁴, se reportó una preservación de la funcionalidad del catéter del 100% y una incidencia de ETVr del 1.43 %, con una tasa global de sangrado del 12.9 %, incluyendo siete eventos de SM y cuatro eventos de SNMCR. Ambos estudios concluyeron que el rivaroxabán es eficaz en el tratamiento de la TVP asociado a catéter, aunque el segundo estudio expresó preocupación por la tasa de sangrado^{4,10}.

No se ha evaluado el rol de las bajas dosis de terapia antitrombótica para la profilaxis secundaria de ETV en cáncer. En pacientes con ETV no asociada a cáncer en quienes se programa tratamiento antitrombótico durante tiempo extendido (superior a 3-6 meses), la reducción de dosis de DOACS, luego de un periodo inicial de dosis completa, fue analizada y descrita como igualmente efectiva para la prevención de ETVr en comparación con mantener dosis completas¹¹. Se observaron tasas similares de SM o SNMCR entre los pacientes que recibieron diferentes DOACS, con una tendencia a menor sangrado al comparar las dosis reducidas con las dosis completas¹¹. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio prospectivo aleatorizado, API-CAT, cuyo objetivo es evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con apixaban a dosis completas en comparación a dosis reducidas luego de un período de 6 meses de dosis completas en individuos con ETV asociado a cáncer².

Dada la alta prevalencia de TVP asociado a catéter *port-a-cath* en pacientes con cáncer en nuestra población, asociado a la escasa evidencia existente que limita el desarrollo de reco-

mendaciones sobre la mejor estrategia anticoagulante, la duración de tratamiento y el papel de la reducción de dosis posterior a completar el tiempo mínimo de anticoagulación, se decidió realizar el presente trabajo a partir de un subanálisis de un estudio publicado recientemente por nuestro grupo¹².

El objetivo de nuestro estudio fue describir las estrategias terapéuticas antitrombóticas y el manejo del catéter *port-a-cath*, así como comparar la tasa de ETVr y de SM o SNMCR en función de cada estrategia y anticoagulante. Esto incluyó una estrategia de reducción de dosis tras una dosis completa inicial, otra estrategia con mantenimiento de dosis completas y una tercera con suspensión del tratamiento. La investigación se llevó a cabo en el contexto de la vida real de un centro en Argentina, enfocándose en pacientes tratados por TVP asociado a catéter *port-a-cath* y cáncer.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes mayores o iguales a 18 años con diagnóstico de cáncer activo y TVP asociado a catéter *port-a-cath* atendidos en el Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina, desde enero 2016 hasta marzo 2022, tratados con DOACS o HBPM. Los datos fueron obtenidos de la historia clínica electrónica. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e investigación de Hospital Alemán.

Se excluyeron a los pacientes que presentaban contraindicación para recibir tratamiento anticoagulante, aquellos con indicación de anticoagulación diferente a la TVP asociada a catéter *port-a-cath*, o TVP relacionada con un catéter distinto al catéter *port-a-cath*. Se definió cáncer activo acorde a ISTH como: a) cáncer diagnosticado dentro de los seis meses; b) cáncer recurrente, localmente avanzado o metastásico; c) cáncer que recibió tratamiento oncológico en los últimos seis meses; d) enfermedad oncohematológica que no se encuentra en remisión completa. La ETV fue definida como TVP o TEP, la TVP asociado a catéter *port-a-cath* como la presencia de trombo mural que se extiende desde el catéter hasta la luz de un vaso y que conduce a la oclusión parcial o total del catéter con o sin síntomas.

Los subtipos de ETV fueron: a) TVP proximal en miembros inferiores (vena ilíaca común, vena ilíaca interna, vena ilíaca externa, vena femoral común, femoral superficial, femoral profunda, poplítea); b) TVP infra patelar en miembros inferiores (vena tibial posterior, vena tibial

anterior, peronea, solar); c) TEP sintomático; d) TEP incidental; e) trombosis esplácnica; f) trombosis asociado a catéter *port-a-cath*; g) otra. Se consideraron los sangrados de acuerdo a la clasificación de ISTH: a) SM: descenso de Hb de más 2 g/dl, transfusión mayor a 2 unidades de glóbulos rojos, sangrado sintomático en área crítica (intracraneal, retroperitoneal, intraespinal, intraocular) o sangrado fatal; b) SNMCR: Sangrado que requiera prolongación de la hospitalización, relevante en función a resultado de laboratorio, resultado de estudio por imágenes, genere compresión, requiera procedimiento, interrupción o cambio de medicación concomitante.

Las dosis plenas de tratamiento anticoagulante incluyeron: a) enoxaparina subcutánea (1mg/kg cada 12h); b) apixaban 10mg cada 12h durante los primeros 7 días, seguido de 5mg cada 12h; c) rivaroxabán 15mg cada 12h durante las primeras tres semanas, seguido de 20mg/día.

Se consideró dosis reducidas de anticoagulación cualquiera de las siguientes: a) enoxaparina 40mg/día o 60 mg/día en aquellos pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30; b) apixaban 2.5mg cada 12 h; c) rivaroxabán 10mg/día.

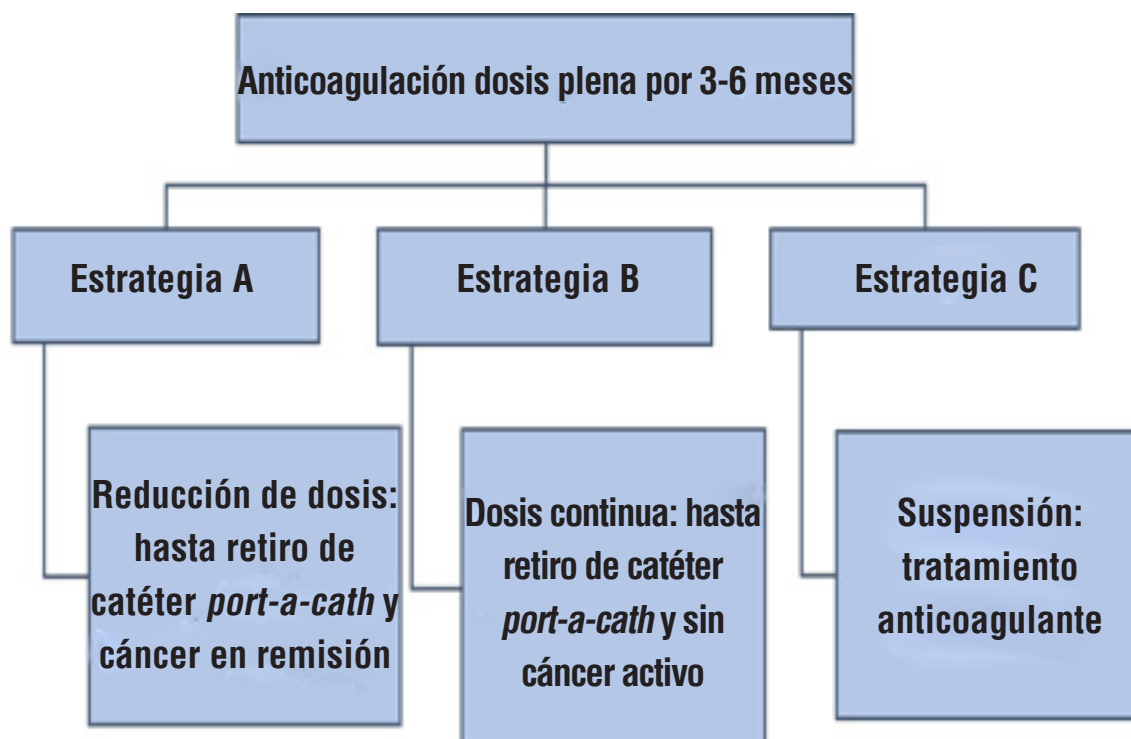
Después de 3 a 6 meses de tratamiento con dosis completas de anticoagulación, se determinaron las siguientes estrategias terapéuticas, de acuerdo con el tiempo y dosis

de tratamiento anticoagulante realizado por cada uno de los pacientes analizados. Estas estrategias fueron definidas según la conducta del médico tratante, tal como se registra en la historia clínica: a) estrategia A: dosis plenas durante 3 a 6 meses y luego dosis reducidas hasta retiro de catéter *port-a-cath* con cáncer en remisión; b) estrategia B: dosis plenas hasta retiro de catéter *port-a-cath* y sin cáncer activo; c) estrategia C: tratamiento anticoagulante suspendido tras completar 3 a 6 meses de dosis plenas (Fig. 1).

Para establecer la estrategia de tratamiento con DOACS o HBPM, se consideró caso por caso la medicación recibida durante la mayor parte del tratamiento. Los pacientes que inicialmente recibieron tratamiento con HBPM seguido de DOACS se clasificaron en el grupo de tratamiento con DOACS, a menos que el investigador determinara que no se habían administrado DOACS durante la mayor parte del tratamiento. En tales casos, se clasificaron en el grupo de HBPM.

Los pacientes que habían modificado su régimen de dosificación de forma diferente, según las estrategias A, B o C, fueron clasificados como “no es posible clasificarlos”. Estos individuos se incluyeron en el análisis agrupado general, pero se los excluyó de las comparaciones de estrategias específicas.

Figura 1 | Estrategias de tratamiento



Se realizó la recolección de datos en una hoja de cálculo Excel donde se incluyeron a todos los pacientes en la base de datos del Hospital que habían recibido medicación oncológica con diagnóstico de ETV, tanto en aquellos que requirieron tratamiento en hospitalización como en forma ambulatoria.

Análisis estadístico

El análisis incluyó un análisis descriptivo de la población, presencia de SM o SNMCR, ETVr, estrategia y medicación antitrombótica utilizada y otro comparativo con respecto a la tasa de SM o SNMCR, ETVr en función de la estrategia o medicación antitrombótica instaurada en todos los pacientes con diagnóstico de TVP asociado a catéter *port-a-cath* durante el seguimiento global. Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características de la población. En las variables cuantitativas, se utilizó la media como medida de tendencia central, acompañada del desvío estándar en los casos de distribución normal.

En caso contrario se informó como mediana y rango intercuartilo. Para determinar si la distribución puede asumirse como normal se utilizó los siguientes: relación entre media y mediana, valor de *skewness*, valor de *curtosis*, inspección de histograma, inspección de normal *probability plot* y test de Wilk Shapiro.

El análisis de asociaciones se realizó con prueba de *Chi-square* o test exacto de Fisher cuando los eventos fueron menor a 5 para las variables cualitativas, y prueba *t* de Student para las variables cuantitativas. Se consideró significativa una *p* menor o igual a 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó STATA, versión 13.

Resultados

Se incluyeron 112 pacientes con diagnóstico de TVP asociado a catéter *port-a-cath* y cáncer, entre enero de 2016 y marzo de 2022. Las características de la población se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 | Características de la población

Características basales	Características basales acorde a estrategia usada (N=82)				p
	Total cohorte (N = 112)	Estrategia A (N = 42)	Estrategia B (N = 36)	Estrategia C (N = 4)	
Edad media (DE)	61.1 (12.7)	62.3 (11.3)	60.7 (13.3)	60.1 (17.1)	0.51
ETV previa N (%)	1 (0.9)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0.62
Sangrado previo N (%)	9 (8)	4 (10)	1 (2.9)	1 (25)	0.04
Media de ETV-sangrado (DE)	3.97 (1.3)	4.14 (1.6)	3.84 (1.1)	3.5 (2.1)	0.57
Media de TFG (ml/min) (DE)	91.5 (30.7)	86.2 (29.1)	94.1 (33.8)	112.5 (9.2)	0.33
Nivel de hemoglobina, mg/dl (DE)	11.9 (1.8)	12.0 (1.8)	11.8 (1.9)	12.8 (0.99)	0.70
Factores de riesgo cardiovasculares					
Obesidad, N (%)	15 (13.4)	2 (5)	6 (17.1)	0 (0)	0.20
Tabaquismo actual, N (%)	18 (16.1)	5 (12.5)	9 (25.7)	0 (0)	0.58
Enfermedad coronaria, N (%) 7 (6.2)	3 (7.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.23
Diabetes mellitus, N (%)	12 (10.7)	1 (2.5)	5 (14.3)	0 (0)	0.22
Hipertensión, N (%)	42 (37.5)	13 (32.5)	15 (42.9)	1 (25)	0.22
Hiperlipidemia, N (%)	24 (21.4)	7 (17.5)	9 (25.7)	0 (0)	0.52
Ataque isquémico transitorio, N (%)	2 (1.8)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	0.54
Enfermedad vascular periférica N (%)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Tipo de cáncer con diagnóstico de TVP asociado a catéter (N) (%)					
Cáncer ginecológico	43 (38.4)				
Otros sólidos	27 (24.1)				
Cáncer de colon	18 (16.1)				
Cáncer de pulmón	12 (10.7)				
Cáncer de páncreas	6 (5.4)				
Linfoma no Hodgkin	5 (4.5)				
Linfoma de Hodgkin	1 (0.9)				

DE: desvío estándar; TFG: tasa de filtrado glomerular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TVP: trombosis venosa profunda; ETV: enfermedad tromboembólica venosa

En noventa de los 112 casos, el diagnóstico de ETV fue incidental. Se pudo determinar la estrategia de tratamiento en 82 de ellos. Las razones por las cuales no se estableció la estrategia en los 30 restantes fueron las siguientes: 9 se perdió el seguimiento, 6 fallecieron por causas no relacionada con la TVP, 2 presentaron progresión de TVP antes de completar las dosis plenas de anticoagulación y requirieron un cambio de tratamiento, y en 13, el registro en la historia clínica no fue claro en cuanto a dosis y tiempo de tratamiento antitrombótico.

El tiempo medio de seguimiento fue de 20.5 meses (DS 17.95). La mediana del tiempo desde el diagnóstico de cáncer hasta el diagnóstico de TVP asociado a catéter *port-a-cath* fue de 5.78 meses (rango 0.03-253).

De la totalidad de los individuos, la frecuencia de uso de los DOACS fue de 75.9 % (54 con rivaroxaban y 31 con apixaban). El 24.1 % de la población utilizó enoxaparina (27 en total). En los 82 casos en los que se estableció la estrategia terapéutica, se aplicó la estrategia A en 42, la B en 36 y la C en 4. En la estrategia A, 10 pacientes recibieron enoxaparina y 32, DOACS. En la estrategia B, 8 recibieron enoxaparina y 28, DOACS. En la estrategia C, 3 utilizaron DOACS y 1 enoxaparina.

En la población global, la tasa de ETVr durante el seguimiento fue de 14.3% (16 casos), de los cuales 9 ocurrieron antes de un año. El tiempo

medio a la ETVr desde el diagnóstico de TVP asociado a catéter *port-a-cath* fue de 23.79 meses (DE 20.13). Los tipos de recurrencia de ETV fueron: 3 con progresión de TVP previa, 3 con TEP incidental, 9 con nueva TVP asociada a catéter y 1 con TVP proximal en miembros inferiores.

Según la estrategia terapéutica, se presentaron 5 eventos de ETVr en estrategia A, 6 en la B y 1 en la C (p=0.7) (Tabla 2).

El estado de la enfermedad oncológica al momento de reducir la dosis anticoagulante en estrategia A fue el siguiente: dos individuos se encontraron en remisión y en los otros 40 el cáncer estaba activo, de los cuales 5 pacientes fueron los que presentaron ETVr.

Respecto a la ETVr según el agente antitrombótico administrado durante el seguimiento global, se observaron 3 eventos en quienes recibieron apixaban, 6 en los tratados con enoxaparina y 7 en los que recibieron rivaroxabán (P=0.36) (Tabla 3).

Las causas de retiro del catéter *port-a-cath* en 46 de los 112 casos fueron: 21 por finalizar el tratamiento oncológico, 13 por cambio de tratamiento sin necesidad de acceso central, 3 por disfunción del catéter y 9 por infección. Al momento del retiro, el cáncer estaba activo en 28 pacientes. La mediana de tiempo de la anticoagulación al momento del retiro del catéter fue de 6.2 meses (rango 0-58.77).

Tabla 2 | Recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa, tasa de sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante según estrategia terapéutica

Estrategia (N = 82)	A (N = 42)	B (N = 36)	C (N = 4)	p
ETV	5 eventos	6 eventos	1 evento	0.7
SM o SNMCR	1 evento	1 evento	0	0.94

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SM: sangrado mayor; SNMCR: sangrado no mayor clínicamente relevante

Tabla 3 | Recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa, tasa de sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante según agente antitrombótico

Antitrombóticos (N = 112)	Apixaban (N = 31)	Rivaroxaban (N = 54)	Enoxaparina (N = 27)	p
ETV	3 eventos	7 eventos	6 eventos	0.36
SM o SNMCR	2 eventos	0 eventos	0 eventos	0.95

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SM: sangrado mayor; SNMCR: sangrado no mayor clínicamente relevante

Tras el retiro del catéter, el antitrombótico se continuó en dosis completa en 17 individuos, a dosis de profilaxis en 11 y se suspendió en 18. La ETVr posterior al retiro del catéter ocurrió en 9 pacientes.

La tasa de SM o SNMCR en el tiempo global de seguimiento fue de 1.8% (2 eventos). En cuanto a los eventos de SM o SNMCR según la estrategia de tratamiento, se registró 1 evento en la estrategia A, 1 en la estrategia B y 0 en estrategia C ($p=0.94$). Según el agente antitrombótico, se presentaron 2 eventos (6.5 %) en quienes recibían apixaban, mientras no hubo eventos en los tratados con rivaroxabán y enoxaparina, ($p=0.06$).

Discusión

Según los resultados de nuestro estudio, la terapia antitrombótica preferida, tanto en la población global como en las tres estrategias terapéuticas, fue la de los DOACS, siendo el rivaroxabán el más utilizado. La estrategia A se implementó con mayor frecuencia; esto se definió por los pacientes que recibieron dosis plenas durante 3 a 6 meses, seguidas de dosis reducidas hasta retiro de catéter *port-a-cath* y cáncer en remisión. La estrategia que se implementó con frecuencia a continuación fue la B, en las que los pacientes recibieron dosis plenas hasta retiro de catéter *port-a-cath* y sin cáncer activo. Por último, se aplicó la estrategia C, en la que se suspendió el tratamiento anticoagulante después de completar 3 a 6 meses de dosis plenas independiente del estado del cáncer. Cualquiera de las estrategias adoptadas permitió preservar el catéter en el 59 % de los casos. Estos resultados son consistentes con el análisis de la población global de pacientes con cáncer publicado previamente¹².

El evento de ETVr que se presentó con mayor frecuencia fue un nuevo evento de TVP asociado a catéter *port-a-cath*, seguido de la progresión de la TVP previa, TEP incidental y, en menor proporción, TVP de extremidades inferiores. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la ETVr ni con el sangrado entre las diferentes estrategias o medicamentos utilizadas. La tasa general de ETVr fue mayor respecto a lo reportado en otros estudios^{4,10,13}, mientras que la tasa de sangrado obtenida en nuestra investigación fue inferior a lo informado en estudios previos^{10,13,14}.

Un estudio de cohorte prospectiva que evaluó la ETVr, el sangrado y la preservación del catéter en pacientes con TVP asociada a catéter y cáncer, tratados con rivaroxabán, encontró tasas de ETVr más bajas que las de nuestro estudio (1.43% frente 14.3%). Además, reportó una tasa de sangrado del 12.9 % en comparación con el 1.8 % que observamos. En cuanto a la preservación del catéter, su estudio mostró una tasa del 100 % mientras que en nuestra investigación fue del 59%⁴.

En una revisión sistemática que incluyó siete estudios con un total de 473 pacientes con TVP de miembros superiores asociada al cáncer, en tratamiento con HBPM o AVK. Se reportó que, en cuatro de estos, la incidencia media de ETVr fue de 3.8 % durante un seguimiento de 3 a 13 meses, en comparación con un 7.8% en tres estudios restantes, que realizó un seguimiento de 12 a 24 meses. Además, cuatro de estos estudios evalúan el riesgo de ETVr en paciente con cáncer que tenían catéteres, informando una incidencia de recurrencia del 5.1% durante el seguimiento de 3 a 24 meses. Las tasas de SM mostraron una amplia variabilidad, oscilando entre el 3.1% y el 6.7%. Esta revisión sistemática revela tasas de recurrencia de ETV en general inferiores a las observadas en nuestro trabajo¹³.

El estudio de cohorte retrospectiva realizado en el Memorial Sloan Ketterin Cancer en paciente con TVP asociada a catéter y cáncer evaluó la preservación del catéter durante 90 días, así como los eventos de SM y SNMCR. Se utilizó rivaroxabán en 55 pacientes, mientras que 7 pacientes recibieron HBPM como transición hasta el inicio del tratamiento con rivaroxabán. Se reportaron 3 eventos de ETVr en otros sitios, 2 casos de SM y 1 de SNMCR. Además, en 53 pacientes se mantuvo la funcionalidad del catéter. Este estudio muestra una baja tasa de fracaso y de sangrado en el tratamiento anticoagulante con rivaroxabán, lo que se considera favorable para el manejo de la TVP asociada a catéter y cáncer, con tasas menores de ETVr y de sangrados inferiores las observadas en nuestro resultado¹⁰.

Consideramos que la tasa global de ETVr fue superior en nuestro trabajo, probablemente debido al mayor tiempo de seguimiento promedio en comparación con los otros estudios mencionados. Además, la tasa de sangrado fue inferior, lo que podría estar relacionado con el frecuente

subregistro de eventos hemorrágicos, lo cual representar un sesgo de información característico de los estudios retrospectivos.

Hasta la fecha, no hemos hallado estudios sobre TVP asociado a catéter *port-a-cath* y cáncer que evalúen el uso de dosis reducidas en la prevención secundaria de ETVr tras completar la dosis inicial de anticoagulación a dosis plenas. Los estudios realizados hasta ahora se han centrado en ETV y cáncer no asociado a catéteres. Uno de estos primeros estudios es un ensayo clínico multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad del apixaban con dosis bajas de 2.5 mg, administrada por vía oral cada 12 horas, en 196 pacientes durante 30 meses, después de los primeros 6 meses de tratamiento con dosis completa. Se informó que, durante los primeros 6 meses de anticoagulación a dosis plena, la recurrencia de ETV se presentó en el 4.0% de los pacientes (IC del 95%: 2.1-6.9), con una tasa de SM del 5.4% (IC 95% 3.1-8.6) y SNMCR del 8.7% (IC 95% 5.8-12.5). A los 6 meses de la reducción de dosis de apixaban, la ETVr disminuyó al 0.8% (IC 95% 0.4-1.6). Durante el periodo 7 a los 12 meses de reducción de dosis, la ETVr también se redujo a 1.0% (IC 95% 0.5-1.9), con menor tasa de SM de 0.3 % (IC del 95%: 0.1 a 1.0). El estudio concluyó que la reducción de la dosis de apixaban es razonablemente segura y eficaz¹⁴. Estos hallazgos son consistentes con nuestros resultados, ya que la reducción de

dosis de tratamiento antitrombótico no resultó en aumento de la tasa de ETVr.

En función de nuestros resultados, los DOACS y la reducción a dosis de trombopprofilaxis, al finalizar el periodo terapéutico de dosis completas de anticoagulación, fueron las estrategias más utilizadas en pacientes con TVP asociado a catéter *port-a-cath* y diagnóstico de cáncer en nuestro centro. No se hallaron diferencias en ETVr ni en la tasa de sangrado entre los pacientes tratados con las diferentes estrategias terapéuticas A, B, C o con los diversos medicamentos antitrombóticos.

De acuerdo con lo expuesto, se deduce que la fortaleza de nuestro estudio es que se trata de un reporte de la vida real que describe TVP asociado a catéter *port-a-cath* en pacientes con cáncer en nuestro medio. Los resultados de este estudio deben considerarse con cautela, ya que carecen de suficiente poder estadístico, se trata de un estudio retrospectivo y presenta riesgo de sesgo de información, al haber sido realizado en un cetro único.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todo el servicio de Hematología del Hospital Alemán por su aporte y trabajo en equipo. Agradecen al Dr. José Ceresetto por sus sugerencias con el trabajo de investigación.

El estudio original del que deriva el presente subanálisis fue apoyado por Pfizer a través de una subvención de investigación patrocinada por investigadores (número de subvención ID: 63970407)¹².

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31:1 357-70.
2. Mahé I, Agnelli G, Ay C, et al. Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study. *Thromb Haemost* 2022; 122:646-56.
3. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-75.
4. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2018; 162: 88-92.
5. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71-80.
6. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v152-68.

7. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 1181-201.
8. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1650-3.
9. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, et al. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. *Thromb Res* 2015; 136: 1103-9.
10. Laube ES, Mantha S, Samedy P, et al. Treatment of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in cancer patients with rivaroxaban. *Am J Hematol* 2017; 92: E9-E10.
11. Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C, et al. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1288-95.
12. Clavijo MM, Ruiz JI, Muñoz C, et al. Use of direct oral anticoagulants and low molecular weight heparin in venous thromboembolism associated with cancer: real-world evidence in Argentina. *Expert Rev Hematol* 2023; 16: 1143-9.
13. Bleker SM, van Es N, van Gils L, et al. Clinical course of upper extremity deep vein thrombosis in patients with or without cancer: a systematic review. *Thromb Res* 2016; 140 Suppl 1: S81-8.
14. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, et al. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost* 2022; 20: 1166-81.