SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Dra. Purificación Martínez del Prado
y Dra. Eva Martínez de Castro

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL

Dra. Purificación Martínez del Prado y Dra. Eva Martínez de Castro

SUMARIO

Resumen 2

Profilaxis y tratamiento de la trombosis asociada a catéter venoso central 3

Conclusiones 12

Bibliografía 13

Caso clínico 1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de miembros superiores asociada a catéter central de inserción periférica en paciente en tratamiento con quimioterapia 15

Caso clínico 2. Trombosis venosa profunda asociada a catéter venoso central (*port-a-cath*) en una paciente con cáncer de mama precoz *HER2* positivo en tratamiento con quimioterapia y trastuzumab 19

RESUMEN

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el paciente oncológico varía entre el 0,8 y el 30%, según las series, y depende de diversos factores relacionados con el paciente, el tumor y el tipo de tratamiento. Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de sufrir un evento trombótico superior al de la población general, con un riesgo relativo de 4-7[1]. De hecho, la ETV es la segunda causa de muerte en pacientes oncológicos tanto ambulatorios como hospitalizados, tras la propia progresión de la enfermedad oncológica[2].

Los accesos venosos centrales se emplean con frecuencia en el contexto de la hospitalización en general, aunque en mayor medida en el ámbito de los cuidados intensivos. Los sistemas permanentes son más habituales para los tratamientos oncológicos, hemodiálisis, plasmaféresis o nutrición parenteral.

Los catéteres venosos centrales (CVC) han mejorado el manejo de los pacientes oncológicos ya que facilitan la administración de quimioterapia, reducen las complicaciones locales relacionadas con determinados agentes como las extravasaciones, disminuyen los tiempos en el hospital de día y los ingresos hospitalarios al facilitar la utilización de infusores, facilitan la transfusión de hemoderivados, la administración de nutrición parenteral y la extracción de muestras de sangre, tan frecuentes en los pacientes oncológicos. Todo ello conlleva una mejora en la calidad de vida y también una reducción en los costes sanitarios.

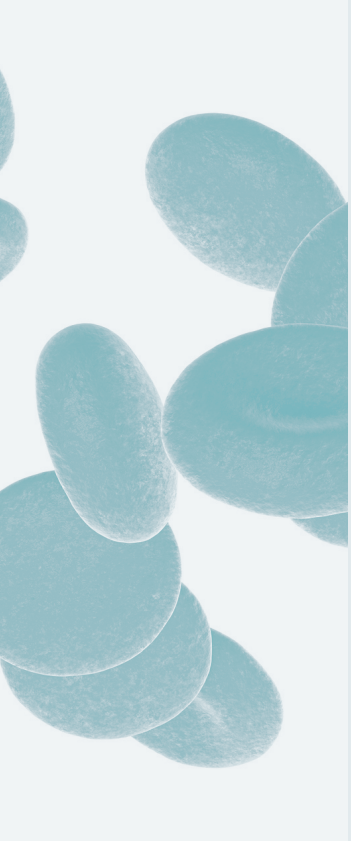
Sin embargo, el empleo de CVC no está exento de complicaciones. Entre las complicaciones precoces relacionadas con el procedimiento se incluyen hemorragia, arritmia cardiaca, malposición, embolismo gaseoso, neumotórax o hemotórax y, menos raro, daño de los vasos o de los nervios. Las complicaciones tardías incluyen infección, trombosis de miembros superiores (MMSS) y el funcionamiento del catéter[2], principalmente.

Centrándonos en la trombosis venosa profunda (TVP) del miembro superior, la bibliografía y las recomendaciones actuales en este contexto son limitadas dada la heterogeneidad de los estudios y la falta de consistencia en la comunicación de cifras de incidencia de esta complicación.

Las recomendaciones relacionadas con la prevención de eventos trombóticos relacionados con CVC provienen de estudios complejos que han aportado escasos beneficios y cuyas conclusiones son limitadas.

El objetivo de esta revisión es repasar los aspectos más relevantes relacionados con el empleo de CVC, el riesgo de trombosis y su tratamiento, así como los datos disponibles sobre la prevención de complicaciones.

Palabras clave: trombosis, catéter venoso, cáncer.



PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL

Dra. Purificación Martínez del Prado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Dra. Eva Martínez de Castro
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

La mayoría de los episodios de trombosis venosa profunda (TVP) afecta a los miembros inferiores (MMII). Se estima que entre el 5-10% de los casos afecta a los miembros superiores (MMSS) y, de ellos, el 25% se considera originado por causas primarias, entre las que se incluyen las idiopáticas (asociadas o no a trombofilia) y las relacionadas con el esfuerzo o con el síndrome del estrecho torácico, mientras que el otro 75% se relaciona con la presencia de catéteres venosos centrales (CVC), marcapasos o neoplasias[3].

La utilización de CVC en el ámbito oncológico es cada vez más frecuente, permite la administración de agentes citotóxicos evitando complicaciones locales relacionadas con determinados compuestos, infusiones continuas ambulatorias prescindiendo de ingresos hospitalarios, así como la transfusión de hemoderivados o la nutrición parenteral.

Sin embargo, la generalización del empleo de estos dispositivos se asocia con un aumento del riesgo de complicaciones tanto infecciosas como trombóticas.

Principalmente existen cuatro tipos de catéteres venosos centrales:

- Catéteres no tunelizados, con acceso directo a una vena central (vena subclavia, yugular interna). Indicados para periodos cortos cuando existe un mal acceso venoso periférico.
- Catéteres tunelizados (Hickman) utilizados cuando se precisan para periodos largos (> 30 días).
- Catéteres implantables (*ports* o *port-a-caths*) con un reservorio subcutáneo que permite la punción percutánea.

- Catéteres centrales de inserción periférica (PICC): se colocan a través de una vía periférica del brazo (vena basílica, braquial o menos frecuente en la vena cefálica), en vena cava superior (VCS). Indicados para tratamientos limitados en el tiempo en pacientes con buen acceso venoso periférico.

Pueden tener una o varias luces y disponer o no de válvulas, que impedirían el reflujo de sangre en el interior del catéter, y con ello la necesidad de emplear soluciones heparinizantes[2,4].

INCIDENCIA DE TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTERES VENOSOS CENTRALES

La estimación de eventos trombóticos en pacientes oncológicos portadores de CVC varía ampliamente, dependiendo del diseño del estudio, la selección de los pacientes, el tipo y la localización del catéter, la duración del seguimiento y la modalidad del diagnóstico, ya que la mayoría de las series entremezcla datos relativos a trombosis sintomática y trombosis asintomática (detectada por *screening* con ecografía doppler o venografía), y definición del evento[5].

Series antiguas describen una incidencia de TVP de MMSS clínicamente evidente relacionada con CVC entre el 0,3 y el 28,3% y una incidencia de eventos asintomáticos detectados por venografía que varía entre el 27 y el 66%[6]. Sin embargo, series más recientes revelan una incidencia de TVP sintomática entre el 1-5% de los pacientes[7-9] (**tabla I**) y del 14-18% de eventos asintomáticos[10,11] e inferior al 5% en estudios de cohortes prospectivos[12,13].

La localización más frecuente de la trombosis del CVC es la vena yugular interna. En el caso de los catéteres PICC, se pueden ver involucradas las venas braquial, axilar y subclavia[7].

FISIOPATOLOGÍA

La trombosis asociada a CVC puede clasificarse en tres tipos en función de la localización de la formación del trombo: trombosis pericatéter, obstrucción trombótica de la luz del catéter y trombosis mural, ya sea superficial (TVS) o profunda (TVP)[5].

Se demuestra depósito de fibrina prácticamente en la primera hora tras la inserción del catéter, lo que reduce el flujo de sangre

Tabla I. Trombosis venosa profunda sintomática relacionada con catéter venoso central (ensayos clínicos aleatorizados).

Estudio	Pacientes	Profilaxis	Seguimiento	Confirmación	Incidencia
Heaton *et al.*, 2002 [7]	Tumores hematológicos	Warfarina *vs.* placebo	Superior a 3 meses	Venografía	3,4%
Couban *et al.*, 2005 [8]	Tumores sólidos	Warfarina *vs.* placebo	3 meses	Venografía	4,3%
Young *et al.*, 2009 [9]	Tumores sólidos	Warfarina	No disponible	Venografía o ecografía	5,1%

favoreciendo la adhesión celular a las paredes del catéter y de la vena. Asimismo, los movimientos del catéter dentro de la vena también favorecen esta adhesión y con ello la génesis del trombo[14].

FACTORES DE RIESGO

Además de los factores de riesgo relacionados con el paciente, con los biomarcadores y con los tratamientos, diversos factores relacionados con el propio catéter, la técnica de inserción y las vías de acceso pueden favorecer el desarrollo de eventos trombóticos en el paciente portador de CVC[4,15] (**tabla II**).

El empleo de PICC se ha incrementado en los últimos años debido a su fácil inserción con escasas complicaciones inmediatas y la sencillez de manejo de forma ambulatoria[16]. Sin embargo, el empleo de estos sistemas se asocia a un mayor riesgo de TVP que los sistemas *port-*

Tabla II. Factores de riesgo de trombosis de los catéteres venosos centrales.

Factores relacionados con el CVC
PICC > PAC
Localización acceso: - Mayor incidencia en el lado izquierdo - Mayor incidencia en la mitad superior de la vena cava superior que en las venas innominada o cava inferior
Diámetro catéter: 6 F mayor riesgo y varias luces mayor riesgo que una luz única
Tiempo desde la inserción; primeros 10 días mayor riesgo
Material utilizado: mayor incidencia con polivinilo y polietileno y menor incidencia con silicona y segunda o tercera generación de poliuretano
Técnica de colocación - Daño tisular en la técnica de inserción - Mayor riesgo de oclusión del vaso cuanto mayor sea el diámetro del catéter en relación al del vaso - Correcta localización de la punta del catéter (se considera la unión atriocava como el punto óptimo de ubicación; no parece haber relación con la vena escogida para la inserción) - Más de un intento de venopunción
Neoplasia - Localización: mayor incidencia en tumores mediastínicos o torácicos - Enfermedad metastásica
Otros tratamientos recibidos por el paciente - Radioterapia - Nutrición parenteral - Hormonoterapia, antiangiogénicos, eritropoyetinas…
Otros - Antecedente de cateterización venosa central previa - Infección del catéter - Trombofilias

CVC: catéter venoso central; F: French; PAC: catéteres *port-a-cath*; PICC: catéter central de inserción periférica.

a-cath. Una revisión de *Lancet* de 2013 en la que se incluyeron casi 4.000 pacientes de 11 estudios puso de manifiesto un riesgo de eventos trombóticos 2,6 veces mayor en el caso de empleo de PICC con respecto a otros sistemas[15,16].

Factores como la longitud del catéter, el número de luces, el diámetro o el material del mismo se han relacionado también con un mayor riesgo de trombosis[5].

CLÍNICA

La trombosis suele detectarse a las 4-8 semanas de la colocación del CVC, con una clínica caracterizada por la aparición de edema, eritema y dolor ipsilateral en la zona de inserción, o por síntomas de obstrucción de la VCS[5]. Un porcentaje elevado cursa de forma asintomática, detectándose únicamente por el hallazgo casual mediante pruebas radiológicas realizadas por otros motivos. En ocasiones se sospecha en el contexto de dificultades para la extracción de sangre a través del catéter. En los casos más graves pueden aparecer síntomas respiratorios y hemodinámicos, en cuyo caso estaremos ante una complicación severa como el tromboembolismo pulmonar (TEP)[5,15].

DIAGNÓSTICO

La venografía se considera la prueba *gold standard* para el diagnóstico de la trombosis relacionada con los catéteres. Sin embargo, la ecografía doppler con compresión, al no ser invasiva, es la prueba más utilizada como método de diagnóstico de la TVP de MMSS en los casos de sospecha clínica con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96%[17]. La compresión de las venas subclavia e innominada no es posible, por lo que la visualización directa del trombo alrededor del catéter y la ausencia de flujo con la compresión distal o la variación respiratoria son necesarias para identificar la TVP en estos casos[5].

En pacientes con sospecha clínica de TVP y ecografía doppler normal u oclusión venosa central debería realizarse una venografía y otras pruebas de imagen, como la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía axial computarizada (TAC), etc.[4].

En pacientes con alta sospecha clínica de TEP relacionada con el catéter y ecografía doppler normal o no diagnóstica deben realizarse otras técnicas diagnósticas, como TAC con contraste o RMN torácica.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones más relevantes cabe destacar el TEP, la infección y la pérdida de funcionalidad del catéter. Demoras en el diagnóstico de la trombosis podrían conducir al desarrollo de un síndrome de vena cava superior (SVCS) o trombos a nivel auricular[12] (**tabla III**).

La infección es otra complicación frecuente asociada a la inserción de un CVC. De hecho se considera que es tanto un factor de riesgo como una consecuencia de los eventos trombóticos[18]. En los casos de tromboflebitis séptica el tratamiento debe incluir tanto antibióticos como anticoagulantes.

El síndrome postflebítico o postrombótico aparece en aproximadamente el 15% de los casos[12].

Tabla III. Complicaciones postrombosis venosa profunda de miembros superiores asociada a catéter venoso central.

Síntomas locales: edema, dolor, eritema
Tromboflebitis séptica, bacteriemia y sepsis
Obstrucción/mal funcionamiento del catéter
Síndrome de vena cava superior
TEP
Síndrome posflebítico
Hospitalización/aumento costes sanitarios

TEP: tromboembolismo pulmonar.

PREVENCIÓN

Las aproximaciones con el fin de reducir el riesgo de eventos trombóticos son múltiples, aunque limitadas.

El empleo de catéteres pequeños y con la punta alojada en la VCS justo por encima de la aurícula derecha reduce el riesgo de eventos trombóticos[19]. Los lavados intermitentes con soluciones salinas de heparina no fraccionada diluida es la técnica estándar en la práctica clínica para mantener la permeabilidad del catéter tras su utilización o como mantenimiento. Sin embargo, estudios aleatorizados recientes no han demostrado una reducción del riesgo de trombosis, oclusión o infecciones con respecto al sellado empleando una solución salina al 0,9%[20].

La inserción guiada por ecografía facilita el acceso y reduce el riesgo de trauma en el momento de la inserción, con lo que se podría reducir el riesgo de eventos trombóticos, motivo por el que en la actualidad la canalización de estos sistemas se recomienda con el apoyo de un sistema ecográfico[21].

La tromboprofilaxis con fármacos anticoagulantes se ha evaluado en varios ensayos clínicos aleatorizados[7-11,22-27] en pacientes portadores de diferentes sistemas venosos centrales. Recientemente un metaanálisis[23] y varias revisiones sistemáticas[2,24,25] coinciden en que el uso rutinario de profilaxis antitrombótica en pacientes con cáncer portadores de CVC no aumenta el riesgo de sangrado, pero tampoco muestra una reducción significativa del riesgo de eventos trombóticos tanto sintomáticos como asintomáticos (**tabla IV**).

Por tanto, y de forma general, la profilaxis de rutina con fármacos anticoagulantes no se recomienda para los pacientes con cáncer y portadores de CVC[2,24].

Tabla IV. Tromboprofilaxis en pacientes portadores de catéter venoso central.

Estudio	Paciente	N	Tipo CVC	Método *screening*	Intervención	Complicaciones (%)	*p*
Bern 1990[22]	T. sólidos Linfomas	42 40	PAC	Venografía	Warfarina *vs.* placebo	9,5 37,5	< 0,01
Monreal 1996[26]	T. sólidos	16 13	PAC	Venografía	Dalteparina *vs.* placebo	6,2 61,5	0,002
Heaton 2002[7]	Hematológicos	45 43	Doble luz Hickman Groshong	Ninguno	Warfarina *vs.* placebo	17,8 11,6	0,42
Mismetti 2003[27]	Tumores sólidos	285 285	PAC	Venografía	Nadroparina *vs.* warfarina	28,6 16,7	0,48
Abdelkefi 2004[28]	Trasplantados	55 53	Doble luz	Ecografía	HNF *vs.* placebo	1,5 12,6	0,003
Couban 2005[8]	Hematológicos T. sólidos	130 125	Hickman PICC PAC	Ninguno	Warfarina *vs.* placebo	4,0 4,6	HR 1,2
Verso 2005[10]	Hematológicos T. sólidos	155 155	Hickman PAC	Venografía	Enoxaparina *vs.* placebo	14,1 18,0	0,35
Karthaus 2006[29]	Hematológicos T. sólidos	285 285	No definido	Venografía	Dalteparina *vs.* placebo	3,7 4,1	> 0,05
Niers 2007[11]	Hematológicos Trasplantados	41 46	No definido	Venografía	Nadroparina *vs.* placebo	17 9	0,49
Young 2009[9]	Hematológicos T. sólidos	471 473 408	Todos	Ninguno	Warfarina 1 mg/d Warfarina INR 1,5-2 Placebo	7,2 2,7 5,9	Dosis fija *vs.* ajustada 0,002
De Cicco 2009[30]	Hematológicos T. sólidos	114 120 114	PAC	Venografía	Acenocumarol Dalteparina No tratamiento	21,9 40 52,6	Acenocumarol *vs.* No tratamiento < 0,001 Dalteparina *vs.* No tratamiento 0,05 Acenocumarol *vs.* Dalteparina 0,01

HNF: heparina no fraccionada; HR: *hazard ratio*; INR: cociente internacional normalizado; PICC: catéter central de inserción periférica; PAC: *port-a-caths*.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones referentes al tratamiento anticoagulante (TA) de las trombosis de MMSS se basan fundamentalmente en los datos disponibles para enfermedad tromboembólica en MMII, dada la escasa evidencia y estudios clínicos en este contexto. Las guías de las principales sociedades oncológicas, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)[2], *European Society for Medical Oncology* (ESMO)[4], *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[31] y Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)[32], y no oncológicas, *American College of Chest Physicians* (ACCP)[3] e *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)[24] (**tabla V**), recomiendan un tratamiento similar al de las extremidades inferiores: tratamiento anticoagulante (TA) inicial con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux, y HBPM en el tratamiento a largo plazo, que debe mantenerse durante un periodo mínimo de tres meses, siendo el tratamiento de los pacientes asintomáticos igual al de los sintomáticos.

La trombolisis sistémica o a través de catéter no está indicada de forma sistemática en pacientes oncológicos portadores de CVC y TVP, quedando limitada a aquellos casos en los que el evento trombótico se manifieste en forma de trombosis masiva que suponga una amenaza para la integridad de la extremidad o para la vida[33].

No se recomienda la retirada del catéter por el simple hecho de demostrarse un evento trombótico. Si se cumplen todos los criterios siguientes: posición correcta, catéter funcionante, si es imprescindible para el tratamiento y si no hay datos de tromboflebitis infecciosa, no se recomienda retirar el catéter[24]. Podría valorarse la retirada en aquellos casos en los que el catéter dejara de ser funcional como consecuencia de la trombosis o de una infección asociada[5]. También se recomienda retirar el catéter si fracasa la terapia anticoagulante o existen criterios de gravedad, como embolia de pulmón con inestabilidad hemodinámica.

Si hay que retirar el catéter, no hay datos respecto al momento en el cual debe retirarse y el inicio del TA, así como de la duración del mismo. Se recomienda retirar el catéter a los 5-7 días del inicio del TA para evitar el desprendimiento de trombos, y mantener el tratamiento durante al menos tres meses tras la retirada del catéter, y si no se retira, durante todo el tiempo que el catéter esté implantado[2].

Tabla V. Recomendaciones de las principales guías clínicas sobre la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa relacionada con catéter venoso central en pacientes con cáncer.

Guía clínica	Recomendaciones/Nivel de evidencia				
	Profilaxis/ Prevención	Tratamiento	Duración tratamiento	Terapia trombolítica	Retirada del catéter
ESMO 2016[4]	Valorar riesgo beneficio en casos específicos Lavados con suero salino (Grado IIIC) Trombolisis no recomendada (Grado IA)	HBPM o HBPM seguido de antivitamina K (Grado IIA)	Mínimo 3-6 meses (Grado IC) Durante todo el tiempo de inserción del catéter (Grado IIIC)	No indicado (Grado IB)	- No necesario - No funcionante - Sepsis - Contraindicación de la anticoagulación
ACCP 2016[3]		Tratamiento anticoagulante		No recomendada	
ASCO 2013[2]	No anticoagulación No uroquinasa u otros trombolíticos para prevenir la oclusión del catéter Lavados con suero salino de rutina Grado no descrito	Catéteres no funcionantes: Instilación de 2 mg de t-PA Anticoagulación con HBPM o HBPM seguido de warfarina (INR 2-3) Grado no descrito	3-6 meses Podría ser más corta si se retira el catéter	No descrito	No necesario a largo plazo No respuesta al tratamiento anticoagulante Tratamiento anticoagulante o fibrinolítico contraindicado (hemorragia activa, plaquetas < 50.000/ microL, hemorragia SNC reciente)

Tabla V. *Continuación.*

Guía clínica	Recomendaciones/Nivel de evidencia				
	Profilaxis/ Prevención	**Tratamiento**	**Duración tratamiento**	**Terapia trombolítica**	**Retirada del catéter**
SEOM 2014[32]	Profilaxis de rutina no recomendada Colocación CVC en lado derecho, vena yugular y punta catéter en la unión entre atrium derecho y VCS Grado IA	Anticoagulación similar a la TVP de extremidades inferiores Grado IIC	Durante todo el tiempo de inserción del catéter y al menos 3 meses tras retirarlo	Si TV masiva y TEP	Si no funciona Si no es necesario a largo plazo Fallo del tratamiento anticoagulante Contraindicación de la anticoagulación Infección
NCCN 2016[31]	No recomendada Grado IIA	Sí Grado IIA	Durante todo el tiempo de inserción del catéter 1-3 meses tras retirar el catéter	Si TVP masiva	Si no funciona Si no es necesario a largo plazo Contraindicación al tratamiento anticoagulante Persistencia de síntomas Infección Anticoagulación previa 5-7 días antes de retirarlo

CVC: catéter venoso central; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: cociente internacional normalizado; SNC: sistema nervioso central; t-PA: activador tisular del plasminógeno; TEP: tromboembolismo pulmonar; TV: trombosis venosa; TVP: trombosis venosa profunda; VCS: vena cava superior.

CONCLUSIONES

- La profilaxis RUTINARIA de la trombosis de MMSS en pacientes portadores de CVC NO se recomienda.
- El tratamiento de la TVP en MMSS se realizará de forma similar al tratamiento de la TVP en MMII, recomendándose el empleo de HBPM a dosis terapéuticas durante un periodo mínimo de tres meses.
- NO se recomienda ni la trombolisis sistémica ni a través de catéter, de forma sistemática, quedando limitada a trombosis masiva que suponga una amenaza para la integridad de la extremidad o la vida.
- NO se recomienda la retirada del catéter, salvo en aquellos casos en los que se asocien complicaciones infecciosas, fracaso de la anticoagulación y situación de gravedad (embolia de pulmón masiva o inestabilidad hemodinámica, riesgo de pérdida de la extremidad, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of venous thrombosis. Blood. 2013;122:1712-3.
2. 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;31:1357-70.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. 2016;149:315-52.
4. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26 Suppl 5(suppl 5):v152-68.
5. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2014;2014:306-11.
6. Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, et al. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. J Thromb Haemost. 2005;3:2409-19.
7. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. Intern Med J. 2002;32:84-8.
8. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J Clin Oncol. 2005;23:4063-9.
9. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. Lancet. 2009;373:567-74.
10. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:4057-62.
11. Niers TMH, Di Nisio M, Klerk CPW, et al. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. J Thromb Haemost. 2007;5:1878-82.
12. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. J Clin Oncol. 2006;24:1404-148.
13. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. Chest. 2010;138:803-10.
14. Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters. Chest. 2011;140:48-53.
15. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382:311-25.
16. Zochios V, Umar I, Simpson N, et al. Peripherally inserted central catheter (PICC)-related thrombosis in critically ill patients. J Vasc Access. 2014;15:329-37.
17. Linnemann B. Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: an update. Semin Thromb Hemost. 2014;40:382-94.
18. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RMY, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. J Clin Oncol. 2005;23:2655-60.
19. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al. Reduction of peripherally inserted central catheter-associated DVT. Chest. 2013;143:627-33.
20. Schallom ME, Prentice D, Sona C, et al. Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: a randomized trial. Crit Care Med. 2012;40:1820-6.
21. Cavanna L, Civardi G, Vallisa D, et al. Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: A prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations. World J Surg Oncol. 2010;8:91.

22. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. Ann Intern Med. 1990;112:423.

23. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, et al. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. Am J Med. 2007;120:901.e1-13.

24. 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.

25. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e195S-226S.

26. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices–prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost. 1996;75:251-3.

27. Mismetti P, Mille D, Laporte S, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. Haematologica. 2003;88:67-73.

28. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L, et al. Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. A randomized controlled trial. Thromb Haemost. 2004;92:654-61.

29. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2006;17:289-96.

30. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2009;20:1936-42.

31. NCCN Guidelines Version 1.2016. Acute deep vein thrombosis.

32. Muñoz Martín AJ, Font Puig C, Navarro Martín LM, et al. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2014;16:1079-90.

33. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):48S-52S.

CASO CLÍNICO 1

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS SUPERIORES ASOCIADA A CATÉTER CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFÉRICA EN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

INTRODUCCIÓN

Paciente varón de 76 años, remitido a consulta de Oncología Médica en marzo de 2016 tras resección de metástasis hepáticas para valoración de tratamiento.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

- El paciente no presenta alergias medicamentosas conocidas.
- Hábitos tóxicos: exfumador desde hace 20 años de 10 paquetes/año; ingesta alcohólica habitual de 60 g alcohol/día.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial en tratamiento farmacológico. No diabetes mellitus ni dislipemia.
- Episodios sincopales en 2002, siendo valorado por Cardiología con ergometría y ecocardiograma normales.
- Intervenciones quirúrgicas previas: osteosíntesis por fractura de maléolo externo de tobillo izquierdo (mayo de 2000); papiloma ojo derecho (noviembre de 2003).
- Antecedentes familiares: sin antecedentes oncológicos en familiares de primer y segundo grado.

VIDA BASAL

Paciente independiente para las actividades básicas de la vida diaria, sin deterioro cognitivo.

HISTORIA ONCOLÓGICA

- Asintomático hasta abril de 2014, momento en el que comienza con diarrea asociada a dolor, de características cólicas a nivel de la fosa ilíaca izquierda, motivo por el que acude al Servicio de Urgencias, quedando ingresado en el Servicio de Digestivo para completar el estudio. Se realiza ecografía abdominal que describe un engrosamiento segmentario con edema e hiperemia de colon izquierdo y sigma, que se prolonga hasta el ángulo esplénico. Se solicita una rectosigmoidoscopia que objetiva a nivel del sigma una neoformación que estenosa la luz, cuya biopsia confirma la presencia de un adenocarcinoma infiltrante G1 de origen colónico. Tras descartarse mediante TAC corporal la presencia de enfermedad a distancia, se realiza colectomía con resección anterior baja. El informe anatomopatológico definitivo describe un adenocar-

cinoma G1pT3pN0(0/13), con permeación vascular y neural, sin pérdida de expresión de proteínas reparadoras. Entre julio y diciembre de 2014 recibe tratamiento adyuvante con capecitabina oral sin presentar toxicidades relevantes, y posteriormente se remite al Servicio de Cirugía General para seguimiento.

- Libre de enfermedad hasta noviembre de 2015, cuando se detecta mediante TAC recaída hepática única que es sometida a resección completa (R0).
- Valorado nuevamente en las consultas de Oncología Médica, se solicitan las siguientes pruebas complementarias:
  - TAC corporal: adenopatías paratraqueales derechas bajas, de 12 mm y nódulo situado en la región apical del lóbulo inferior derecho (LID) de un centímetro, junto con múltiples nódulos en LID inferiores al centímetro, compatibles con enfermedad metastásica.
  - Tomografía de emisión de positrones (PET): se observa foco hipermetabólico en nódulo del LID acompañado de afectación adenopática paratraqueal derecha baja, alta y en hilio derecho sugestivos de recidiva tumoral.
  - Estudio mutacional KNRAS: ausencia de mutaciones.
  - Electrocardiograma (ECG): sin alteraciones.
  - Hemograma: sin alteraciones relevantes.
  - Estudio de coagulación: dentro de la normalidad.
  - Perfil bioquímico: urea 60 mg/dL; creatinina 1,2 mg/dL; colesterol 219 mg/dL; resto de los parámetros dentro de la normalidad.
  - Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario (CEA) 3,0 ng/mL; antígeno carbohidrato (CA19-9) 31,8 U/mL.

EXAMEN FÍSICO

- Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG): 0; buen estado general; bien nutrido e hidratado; normocoloreado y bien perfundido.
- Peso 79,6 kg; talla 164 cm; tensión arterial (TA) 127/80 mmHg; frecuencia cardiaca (FC) 80 lpm; frecuencia respiratoria (FR) 12 rpm; resto del examen físico anodino salvo cicatrices de cirugías previas.

TRATAMIENTO HABITUAL

Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como tratamiento antihipertensivo y paracetamol de forma puntual.

EVOLUCIÓN

- Con los hallazgos mencionados, y a la vista del estatus mutacional, se propone iniciar un tratamiento con quimioterapia basada en el esquema oxaliplatino-ácido folínico-fluoruracilo (FOLFOX-4) asociado a cetuximab en régimen bisemanal, para lo que se solicita la colocación de un PICC.
- Se coloca dicho sistema a nivel de miembro superior izquierdo (MSI) y se inicia el tratamiento como estaba previsto. A las tres semanas de la colocación del mismo, el paciente consulta con clínica consistente en aumento del perímetro de la extremidad superior izquierda, junto con dolor. En ese momento se decide solicitar ecografía doppler de forma urgente.
- La ecografía doppler corrobora la presencia de una TVP en dicha localización.

- Ante hallazgos de TVP de miembro superior se decide instaurar tratamiento con HBMP a dosis terapéuticas y se mantiene el tratamiento quimioterápico previsto sin modificaciones.

Tras tres meses de tratamiento con quimioterapia se realiza estudio mediante tomografía computarizada (TAC) corporal que confirma respuesta parcial, y se propone continuar tratamiento hasta completar al menos seis meses de tratamiento. En este tiempo el paciente presenta como efectos secundarios relacionados con la quimioterapia diarrea grado 3 y emesis grado 2, que motivan reducción y demora ocasional del tratamiento. De la misma forma desarrolla toxicidad cutánea, en forma de acné grado 3, como consecuencia del tratamiento con antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (antiEGFR), que obliga a reducción de la dosis en varias ocasiones. De forma paralela se solicita estudio ecográfico de miembro superior que corrobora la resolución del proceso trombótico, por lo que en ese momento se decide modificar pauta de HBPM, pasando a administrar el fármaco a dosis profilácticas (una vez cumplidos tres meses de tratamiento a dosis terapéuticas y ante mantenimiento de catéter funcionante insertado). Finalmente, tras seis meses de tratamiento oncológico activo y tras confirmarse respuesta parcial radiológica mediante nuevo TAC, se decide retirar tratamiento endovenoso e iniciar tratamiento de "mantenimiento" con capecitabina oral. Con dicha modificación de tratamiento se decide retirar el PICC, manteniéndose el tratamiento con HBPM a dosis profilácticas durante un mes más. En la actualidad el paciente se encuentra bajo tratamiento de "mantenimiento" y no se ha producido ningún tipo de complicación tras la retirada del tratamiento con HBPM.

CUESTIONARIO 1

Respecto al caso clínico presentado, responda a las siguientes preguntas.

1. Con respecto a la colocación del PICC:
a. Debería haberse iniciado el tratamiento con HBPM a dosis profilácticas tras su colocación.
b. Debería haberse pautado un antiagregante como medida profiláctica.
c. No existe consenso actual para recomendar profilaxis con HBPM tras colocar un CVC.
d. Está contraindicada la profilaxis por el alto riesgo hemorrágico.
e. Todas son falsas.

2. Una vez establecido el cuadro de TVP de MMSS se recomienda:
a. Retirar el catéter de inmediato.
b. Con heparinizar el reservorio es suficiente.
c. Iniciar HBPM a dosis terapéuticas.
d. Iniciar el tratamiento con antivitamina K.
e. Todas son falsas.

3. Con respecto a la duración del tratamiento de la TVP asociada a CVC se recomienda:
a. Mantener durante un mínimo de un mes.
b. Mantener durante un mínimo de tres meses.
c. Prolongar hasta el fin del tratamiento con quimioterapia siempre.
d. Mantener hasta cumplir 12 meses.
e. Todas son falsas.

4. Con respecto a los cuidados del CVC es cierto:
a. El empleo de soluciones heparinizadas es preferible al suero salino tras la manipulación de los CVC.
b. Se recomienda retirar el CVC cuando se diagnostique una TVP.
c. Se recomienda el empleo de fibrinolíticos en caso de TVP asociada a catéter en pacientes oncológicos.
d. Todas son verdaderas.
e. Todas son falsas.

CASO CLÍNICO 2

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL (*PORT-A-CATH*) EN UNA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA PRECOZ *HER2* POSITIVO EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y TRASTUZUMAB

INTRODUCCIÓN

Paciente mujer de 75 años de edad con carcinoma ductal infiltrante precoz *HER2* (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) positivo.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

- No presenta alergias medicamentosas.
- Diabetes mellitus no insulinodependiente en tratamiento con dieta. Obesidad (índice de masa muscular [IMC] > 30), hipertensión arterial de cinco años de evolución, en tratamiento con antihipertensivos, no dislipemia. Bocio multinodular eutiroideo de larga evolución, meningioma frontal derecho, artrosis severa.
- No presenta hábitos tóxicos.

Antecedentes ginecológicos

- Menarquia a los 13 años, menopausia a los 50, dos hijos (el primero a los 25 años) y no refiere tratamiento con anticonceptivos orales ni terapia hormonal sustitutiva.
- No presenta antecedentes familiares oncológicos.

VIDA BASAL

La paciente es independiente para las actividades de la vida diaria al 100%. No presenta deterioro cognitivo.

HISTORIA ONCOLÓGICA

Paciente asintomática que, en una exploración de rutina, se objetiva induración nodular de bordes imprecisos en el cuadrante superior interno (CSI) de la mama derecha (MD).

Se inicia estudio y se le realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Mamografía: lesión nodular en CSI de MD, asociada a microcalcificaciones. A 22 cm de esta, se objetiva otro nódulo de aspecto elipsoide, bien delimitado de aspecto ecográfico benigno.
- Ecografía mamaria: nódulo hipoecogénico de bordes irregulares de 17 × 19 mm. En los huecos axilares no se objetivan ganglios de aspecto ecográfico patológico.
- Biopsia con aguja gruesa (BAG) de CSI de MD: carcinoma ductal infiltrante (CDI).
- Mastectomía derecha y biopsia selectiva del ganglio centinela. La anatomía patológica

describe un CDI de 2,2 cm y tres ganglios centinelas con ausencia de metástasis, grado histológico G2, pT2 pN0 (sn). Estadio IIA. Inmunohistoquímica: receptores de estrógenos positivos (80%), receptores de progesterona negativos, índice Ki 67: 15%, e-cadherina positiva, HER2 (HercepTest®): +++/+++. Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH): amplificación del gen.

- Ecografía abdominal: normal.
- Gammagrafía ósea: sin datos de metástasis.
- Radiografía de tórax: normal.
- ECG y Ecocardiograma: ritmo sinusal sin alteraciones específicas de la repolarización, presentando una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 68% sin otros hallazgos.

Analítica

- Hemograma, bioquímica y coagulación dentro de los valores normales.
- Marcadores tumorales: CEA y antígeno carbohidrato (CA 15-3) dentro de valores normales.

EXAMEN FÍSICO

- *Performance status* (PS) 0, peso 88,5 kg, talla 151 cm, IMC 38,8.
- Consciente y orientada, bien nutrida e hidratada. No se palpan adenopatías en territorios accesibles a nivel de cabeza y cuello ni en las regiones supra e infraclavicular, así como en las axilares bilaterales. Cicatriz de la mastectomía derecha y axilar sin datos de infección. Tanto la auscultación cardiopulmonar como la exploración de abdomen son normales. Extremidades inferiores sin edemas y sin signos de TVP.

TRATAMIENTO HABITUAL

Telmisartán/hidroclorotiazida (HCTZ) 40/12,5.

EVOLUCIÓN

- Con el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante precoz en la mama derecha subtipo luminal B *HER2* positivo, estadio IIA, en mujer posmenopáusica, se le propone tratamiento con quimioterapia adyuvante con el esquema docetaxel, carboplatino y trastuzumab, seis ciclos cada 21 días, y completar un año con trastuzumab en monoterapia, radioterapia complementaria y hormonoterapia con inhibidor de la aromatasa. Tras el segundo ciclo de tratamiento con quimioterapia se procede a la inserción de un CVC con reservorio tipo *port-a-cath*.
- En el control clínico previo al tercer ciclo de quimioterapia y 28 días tras la inserción del catéter, la paciente refiere edema y tumefacción cervical y braquial izquierda, por lo que se realiza ecodoppler de compresión en la extremidad superior izquierda, que es diagnosticado como TVP parcial de vena yugular izquierda asociada a catéter. En la analítica presenta cifras de hemoglobina de 8,9 g/dL, plaquetas 72.000 y leucocitos 6.600 con 5.100 neutrófilos. La paciente inicia tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas con desaparición de la clínica. No se retira el catéter y la paciente continúa con el tratamiento de quimioterapia. A los seis meses se realiza ecodoppler de control objetivándose la vena yugular permeable, por lo que se suspende la HBPM tras seis meses de tratamiento.

CUESTIONARIO 2

Respecto al caso clínico presentado, responda a las siguientes preguntas.

1. ¿Cuál de las siguientes pruebas diagnósticas es el *gold standard* para el diagnóstico de la TVP de extremidad superior asociada al CVC?
a. RMN de tórax.
b. Venografía.
c. TAC torácica.
d. Gammagrafía de ventilación-perfusión.
e. Ecodoppler de compresión.

2. ¿Cuál de las siguientes maniobras tras el establecimiento de la trombosis es correcta?
a. Debe iniciarse tratamiento con HBPM a dosis profilácticas.
b. Debe iniciarse tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas.
c. Hay que retirar el catéter antes de iniciar el tratamiento anticoagulante.
d. Si hay indicación de retirar el catéter, se recomienda hacerlo tras varios días de tratamiento anticoagulante.
e. *b* y *d* son ciertas.

3. En esta paciente, ¿cuáles de los siguientes factores se consideran de mayor riesgo de tromboembolismo venoso?
a. Localización del acceso venoso en lado izquierdo.
b. Obesidad.
c. Tiempo transcurrido desde la inserción del catéter.
d. Tratamiento con quimioterapia.
e. a, b y d son ciertas.

4. Respecto a la duración del tratamiento anticoagulante:
a. No existe consenso respecto a la duración del tratamiento.
b. Se recomienda tratamiento entre uno y tres meses.
c. Tras la retirada del catéter el tratamiento anticoagulante debe mantenerse durante los tres meses posteriores.
d. Si no se retira el catéter, la duración del tratamiento debe durar hasta la retirada del mismo.
e. Todas son ciertas.

Formación Médica Continuada

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS)

Para acceder al cuestionario de acreditación, regístrese en la plataforma:

www.springerhealthcareacademy.com

Siga estos pasos para completar el registro:

1. Haga clic en **Registrarse** y aporte todos los datos, acepte los términos de uso y finalice haciendo clic en **crear cuenta**.
2. Recibirá un email con un enlace para la confirmación del registro.
3. Una vez confirmado, entre de nuevo en la plataforma e introduzca su email y la contraseña elegida en el momento del registro, pudiendo así acceder como usuario confirmado.
4. Busque el curso en el buscador que encontrará al acceder a la página: **Actualizaciones Clínicas en ETV en pacientes oncológicos 2017**. La primera vez que entre al curso se le solicitará el código de matriculación:

   SEOM

5. Una vez lo haya hecho quedará matriculado en el curso y podrá ver los contenidos y el cuestionario de acreditación.

Para obtener la acreditación deberá responder correctamente al 80% de las preguntas de los distintos módulos que conforman el curso, la calificación final será el resultado de la suma de calificaciones de cada módulo.

© 2017 SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
© 2017 Los Autores

El contenido del documento refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos de los autores. Cualquier producto mencionado deberá ser prescrito y utilizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada en España.

ROVEZZ4278

Depósito legal: M-XXXXX-2017

Con la colaboración de:

Investigamos para crecer en salud