

TRABAJO FIN DE GRADO

ROL DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER.

Role of the direct oral anticoagulants in
cancer-associated thrombosis.

Autora

Teresa Simón Paracuellos

Directora

María Ángeles Sáenz Galilea

Facultad de Medicina, Zaragoza
2018

ÍNDICE

➤ RESUMEN	3
➤ EPIDEMIOLOGÍA DE LA TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER (TAC)	5
➤ PATOGENIA DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER (TAC)	5
➤ FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TAC	8
➤ FÁRMACOS USADOS COMO TRATAMIENTO DE LAS TAC	9
➤ NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO)	12
➤ OBJETIVO DEL TRABAJO	14
➤ MATERIALES Y MÉTODOS	14
➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
➤ CONCLUSIONES	36
➤ GLOSARIO	37
➤ BIBLIOGRAFIA	38
➤ ANEXOS	39

RESUMEN

Introducción: La trombosis asociada a cáncer constituye la segunda causa de mortalidad en pacientes con cáncer, con una incidencia muy superior a la de la población general. El tratamiento de elección de la trombosis asociada a cáncer son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que sustituyeron a los fármacos anti-vitamina K. Recientemente han aparecido los nuevos anticoagulantes orales (NACO), que podrían suponer una alternativa más cómoda debido a sus características farmacológicas. **Objetivo:** Revisar la bibliografía acerca del uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes oncológicos con enfermedad tromboembólica venosa comparándolos con las terapias utilizadas hasta ahora en términos de eficacia y seguridad. **Material y métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PUBMED, MEDLINE y Cochrane, incluyéndose únicamente ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metanálisis que comparasen nuevos anticoagulantes con pautas terapéuticas de anti-vitamina K o HBPM y en cuya muestra se incluyesen pacientes con cáncer. **Resultados y discusión:** Los nuevos anticoagulantes muestran su no inferioridad frente a los anti-vitamina K en los ensayos clínicos realizados hasta el momento que incluyen pacientes con cáncer. Respecto a los ensayos que comparan estos fármacos con HBPM también presenta la no inferioridad de los nuevos anticoagulantes, pero la bibliografía disponible por el momento es muy escasa. En este momento se están realizando más ensayos clínicos aleatorizados en esta línea para aportar más datos en cuanto a eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes con cáncer. Sin embargo, estos estudios revisados muestran ciertas limitaciones, ya que los pacientes con cáncer representan un pequeño porcentaje de la muestra. Además, los criterios de inclusión son muy estrictos, excluyendo patologías y alteraciones analíticas muy prevalentes en pacientes con cáncer. Debido a ello, las HBPM continúan siendo el tratamiento de elección en trombosis asociada a cáncer, aunque una de las últimas guías ya otorga igual nivel de recomendación al uso de anti-vitamina K y de NACO como segunda línea de tratamiento. **Conclusiones:** Los NACOs podrían ser una alternativa muy atractiva para el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer que ha mostrado no inferioridad en términos de eficacia y seguridad con los anti-vitamina K. Son necesarios más estudios que los comparen con HBPM y con un diseño más inclusivo para poder extraer conclusiones acerca de su uso en pacientes con trombosis asociada a cáncer.

Palabras clave: *Nuevos anticoagulantes orales, anticoagulantes directos, cáncer, trombosis venosa, enfermedad tromboembólica venosa, trombosis asociada a cáncer.*

ABSTRACT

Introduction: Cancer-associated thrombosis accounts for the second cause of mortality in patients with cancer, being this pathology much more frequent than in general population. Low-molecular-weight heparins (LMWH) are the treatment of choice, substituting anti-vitamin K, which used to be the preferred treatment. New oral anticoagulants, most commonly called direct oral anticoagulants (DOAC) have just appeared, and they could represent an attractive alternative to these drugs due to their pharmacological characteristics. **Objective:** To revise the bibliography about the use of DOACs in cancer patients with venous thromboembolism comparing them in terms of efficacy and safety with the drugs used until now. **Methods:** A bibliographic research has been performed, searching in PUBMED, MEDLINE and Cochrane, including only clinical trials, systematic reviews and metanalysis that compare DOAC with therapeutic doses of anti-vitamin K or LMWH with oncologic patients in their sample. **Results and discussion:** DOACs prove non-inferiority to anti-vitamin K in all the clinical trials performed so far that included patients with cancer. Regarding the DOACs versus LMWHs trials, they also show non-inferiority, but the available bibliography is so far very limited. Currently more randomized clinical trials are being carried out to provide more data about the efficacy and safety of these drugs in cancer patients. However, the reviewed articles show some limitations; oncologic patients represent only a small percentage of the sample. Besides, inclusion criteria are very strict, excluding very prevalent pathology in patients with cancer. As a consequence, LMWHs are still the gold standard in cancer-associated thrombosis, but there is already a Clinical Practice Guide giving the same level of recommendation to DOACs and anti-vitamin K as second choice treatment. **Conclusions:** DOACs may be an attractive therapeutic alternative in cancer-associated thrombosis that has proved non-inferiority to anti-vitamin K in terms of efficacy and safety. More studies comparing them with LMWHs should be performed, and with a more inclusive design in order to draw conclusions about their use in patients with cancer-associated thrombosis.

Key words: *Direct oral anticoagulants, new oral anticoagulants, cancer, venous thrombosis, cancer-associated disease.*

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER (TAC)

Los fenómenos trombóticos constituyen la segunda causa de mortalidad por cáncer. Entre el 20 y el 30% de primeros episodios en enfermedad tromboembólica venosa (ETE) tienen como base un proceso neoplásico subyacente¹. El organismo que dispone del registro más actual, RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica), realizó en 2013 un estudio de cohortes que analizó una muestra de más de 35000 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa sintomática, entre los cuales se realizó un despistaje de cáncer que resultó positivo en 6075 de ellos (17%)². El riesgo de trombosis en pacientes oncológicos es de 5 a 7 veces superior al de la población general. Según el estudio MEGA¹, diseñado como caso-control en el que se incluyeron más de 5100 pacientes, 3000 de ellos con cáncer, la OR para este grupo es de 6.7 (IC 95%; 5.2-8.6). Este estudio también demuestra que el riesgo es mucho mayor en los tres primeros meses tras el diagnóstico, cuando el tumor es más agresivo y coincidiendo con la cirugía y el postoperatorio y/o el inicio del tratamiento con quimioterapia.

La TAC es una patología cuya incidencia ha aumentado en los últimos años, lo cual podría explicarse por una mayor conciencia clínica, mejores técnicas de diagnóstico, la aparición de nuevas quimioterapias, una de las principales armas terapéuticas en Oncología y que está viviendo un gran desarrollo, siendo cada vez más específicas para cada tipo de tumor, a lo que se suma un aumento de la esperanza de vida, ya que la edad también actúa como factor de riesgo en estos casos.

PATOGENIA DE LA TROMBOSIS ASOCIADA AL CÁNCER (TAC)

Los pacientes con cáncer presentan una gran variedad de desórdenes hemostáticos, manifestándose con mayor frecuencia en forma de trombosis venosas, pero también pueden dar cuadros de trombosis arteriales, coagulación intravascular diseminada (CID) o incluso fenómenos hemorrágicos, lo cual sucede con mayor frecuencia en neoplasias hematológicas como las leucemias.

La relación entre trombosis y cáncer se basa, principalmente, en el hecho de que el cáncer adquiere la capacidad de producir ciertos cambios en el sistema de hemostasia del paciente que inducen un estado procoagulante, que tendrán un rol importante en el crecimiento y diseminación tumoral.

Los mecanismos moleculares subyacentes son muy complejos y multifactoriales, pero podemos diferenciar entre los que dependen de la célula tumoral y los dependientes de la célula sana³.

- A) Factores procoagulantes procedentes de la célula tumoral: El más relevante y estudiado es el **factor tisular (FT)**, existiendo una correlación entre los niveles de

FT sintetizados por un tumor y su agresividad. Este aumento de la expresión y síntesis de FT está relacionado con oncogenes como el K-RAS o mutaciones en genes supresores de tumores como el p53. Fisiológicamente, el Factor Tisular se encarga de activar la cascada de la coagulación (mostrada en la figura 1) por la vía extrínseca. Tal y como se deduce de la figura 1 el FT se une al factor VII, activándolo, lo cual permite la activación del factor X, que con ayuda del cofactor Va permite el paso de protrombina a trombina (factor IIa), que a su vez permite la activación de fibrinógeno a fibrina. Es precisamente la fibrina la encargada de estabilizar el coágulo formando polímeros unidos por enlaces covalentes.

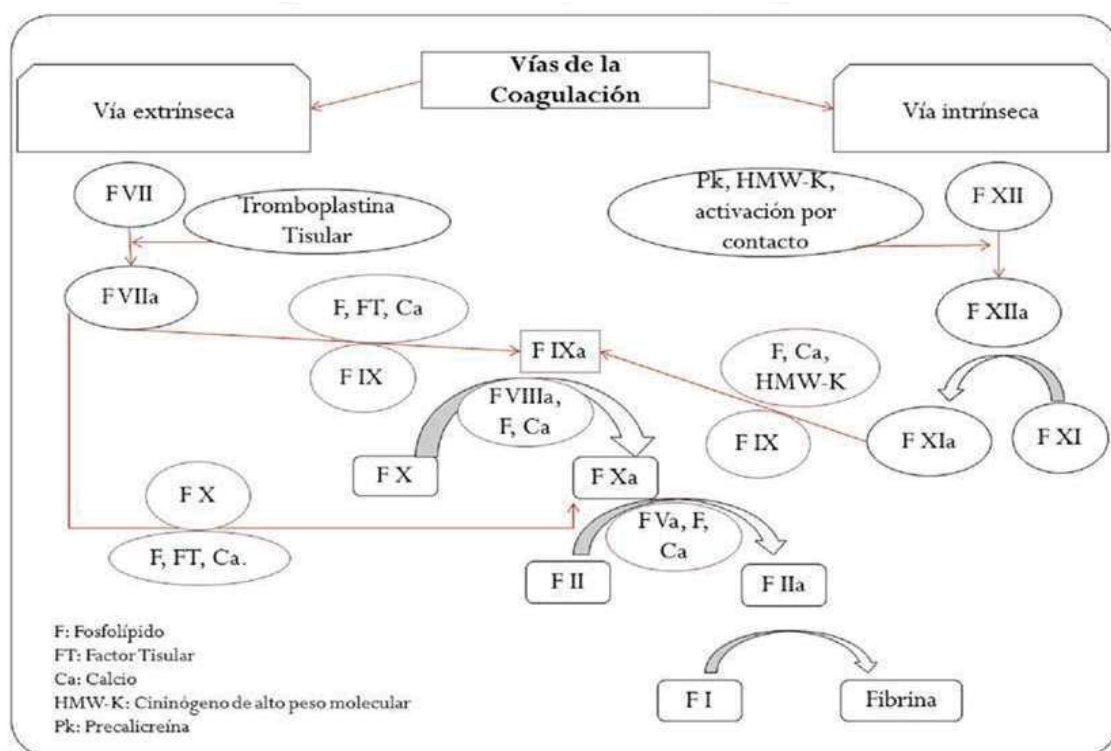


Fig 1: Cascada de la coagulación⁴.

Este FT procedente de las células tumorales no sólo es esencial para la producción aumentada de trombina, sino que además contribuye al crecimiento tumoral ya que estimula la expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). Ello permite la formación de neovasos en el tumor, que permitirán su crecimiento (lo que implica una mayor producción de FT) y la migración de las células tumorales. Además, dada la fragilidad de estos vasos sanguíneos aberrantes, se perpetúan los fenómenos de inflamación y hemorragia en el foco tumoral, lo que estimula a su vez la expresión de mediadores de trombosis. La actividad del FT se ve potenciada por la **heparanasa**, enzima que además de impulsar la expresión de FT interacciona con el TFPI (siglas inglesas para "inhibidor de la vía del factor tisular")

provocando su disociación, lo cual elimina el mecanismo inhibitorio de la vía extrínseca de la coagulación.

Relacionado con el FT, otro mecanismo que ha demostrado la activación de los mecanismos de trombosis es la síntesis por parte de la membrana de las células tumorales de pequeñas vesículas, llamadas **micropartículas o MPs**⁵. Estas vesículas contienen grandes cantidades de fosfatidilserina y FT, que al ser secretadas contribuyen al estado protrombótico.

El CP (Cancer Procoagulant) es otro mediador sintetizado por las células tumorales. Se ha detectado en células malignas de diversas estirpes (tumores sólidos y hematológicos), pero nunca en tejidos normales. A diferencia del FT, el CP no actúa a nivel del factor VII, sino que activa directamente el factor X.

- B) Factores procoagulantes procedentes de células sanas: las células tumorales estimulan las propiedades protrombóticas de las células sanas, interactuando principalmente con células endoteliales, plaquetas y leucocitos. Esta interacción estimula la producción por parte de las células sanas de mediadores solubles como las **citoquinas inflamatorias** (IL-1, IL-6, IL-10, que ejercen de potentes activadores de la coagulación), **factores angiogénicos** como el VEGF o **agonistas de agregantes plaquetarios**. Todo esto potencia la acción del ya mencionado FT, y sobre todo, inducen la agregación plaquetaria. Estos procesos de adhesión y activación de las plaquetas se conocen como TCIPA ("tumor cell-induced platelet aggregation")³ y sus mecanismos no son del todo conocidos, pero ya se han relacionado con una posible acción protectora frente a los linfocitos NK y por ello se podrían correlacionar con su capacidad metastásica. En la figura 2 se representan de forma gráfica los distintos mecanismos por los que la célula tumoral induce el estado procoagulante, fabricando distintos tipos de sustancias procoagulantes que estimulan por sí mismas el sistema hemostático o que activan las células sanas del individuo provocando la síntesis de gran cantidad de mediadores inflamatorios y procoagulantes.

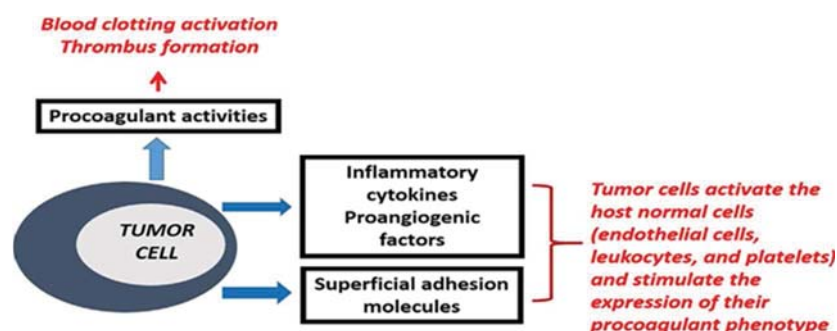


Fig. 2: Interacciones entre la célula tumoral y el sistema hemostático⁶

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TAC

En la tabla 1 se exponen los principales factores relacionados con la trombosis asociada a cáncer. Además de los asociados tradicionalmente a enfermedad tromboembólica venosa en población general (antecedentes personales de ETEV, tabaco, edad avanzada) se añaden otros más específicos de la enfermedad tumoral y de su tratamiento, tanto curativo como de soporte.

Tabla 1: Principales factores de riesgo asociados a la aparición de fenómenos tromboembólicos en pacientes con cáncer⁶

Paciente	Cáncer	Tratamiento	Biomarcadores
<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Obesidad - Comorbilidades médicas - Inmovilización - Antecedente ETEV - Mujer/embarazo - Tabaco - Mutaciones protrombóticas hereditarias - Raza (mayor en afroamericanos, menor en asiáticos) 	<ul style="list-style-type: none"> - Origen tumor primario - Estadio avanzado - Enfermedad activa - Tiempo desde diagnóstico - Compresión vascular - Histología (peor si adenocarcinoma) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía - Quimio y hormonoterapia - Antiangiogénicos - Inmunomoduladores (talidomida, lenolidamida) - Hospitalización - Estimulantes de la eritropoyesis - Catéteres venosos centrales - Transfusión de sangre - Radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas $\geq 350000/\text{mm}^3$ - Leucocitos $>11000/\text{mm}^3$ - Hemoglobina $<10\text{g/dL}$

Se ha demostrado que el principal factor asociado a la trombosis es la presencia de metástasis. Cronin-Fenton et al⁷ realizaron un estudio de caso control en el que se incluyeron más de 55000 pacientes estratificados según su estadio tumoral frente a 285000 controles sanos. El riesgo relativo de trombosis variaba desde el 2.9% en pacientes en estadio I y II hasta el 17.1% en estadio IV, observándose un aumento de riesgo estadísticamente significativo, datos que confirmó el estudio realizado por el California Cancer Registry, que se pronunció en el mismo sentido¹.

El órgano en el que asienta el tumor primario también es un factor clave, habiéndose demostrado que los pacientes con neoplasias pancreáticas, pulmonares y gástricas son las de mayor riesgo. En la figura 3 se muestran las neoplasias ordenadas según la incidencia de trombosis asociada. Se observa, en consonancia con los resultados de Cronin-Fenton et al el gran aumento de la incidencia cuando los tumores están diseminados.

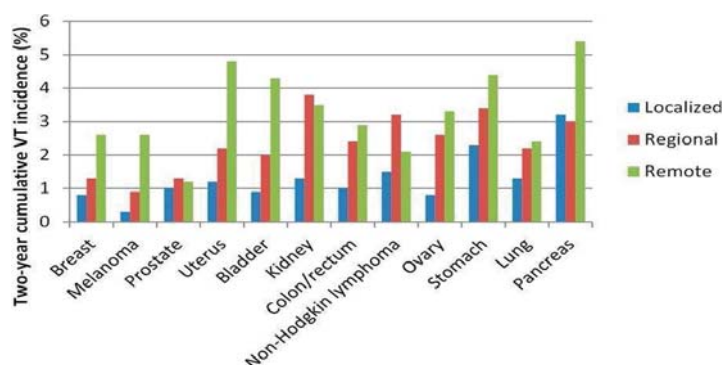


Fig 3: Incidencia acumulada en dos años representada según el estadio tumoral. Las neoplasias están ordenadas de forma creciente según su mortalidad en el primer año¹.

FÁRMACOS USADOS COMO TRATAMIENTO DE LAS TAC

Hasta ahora los fármacos utilizados han sido, principalmente, las heparinas (no fraccionada, de bajo peso molecular o fondaparinux) y los anti-vitamina K, fármacos tradicionales y con muchos años de experiencia de uso. Todos ellos se consideran anticoagulantes indirectos, ya que necesitan de la antitrombina para ser eficaces y salvo el fondaparinux, todos ejercen su acción alterando la cascada de coagulación en varios puntos⁸. En la figura 4 se representa el mecanismo de acción de cada uno de los anticoagulantes, indicando con qué molécula de la cascada de la coagulación interacciona para lograr su efecto anticoagulante.

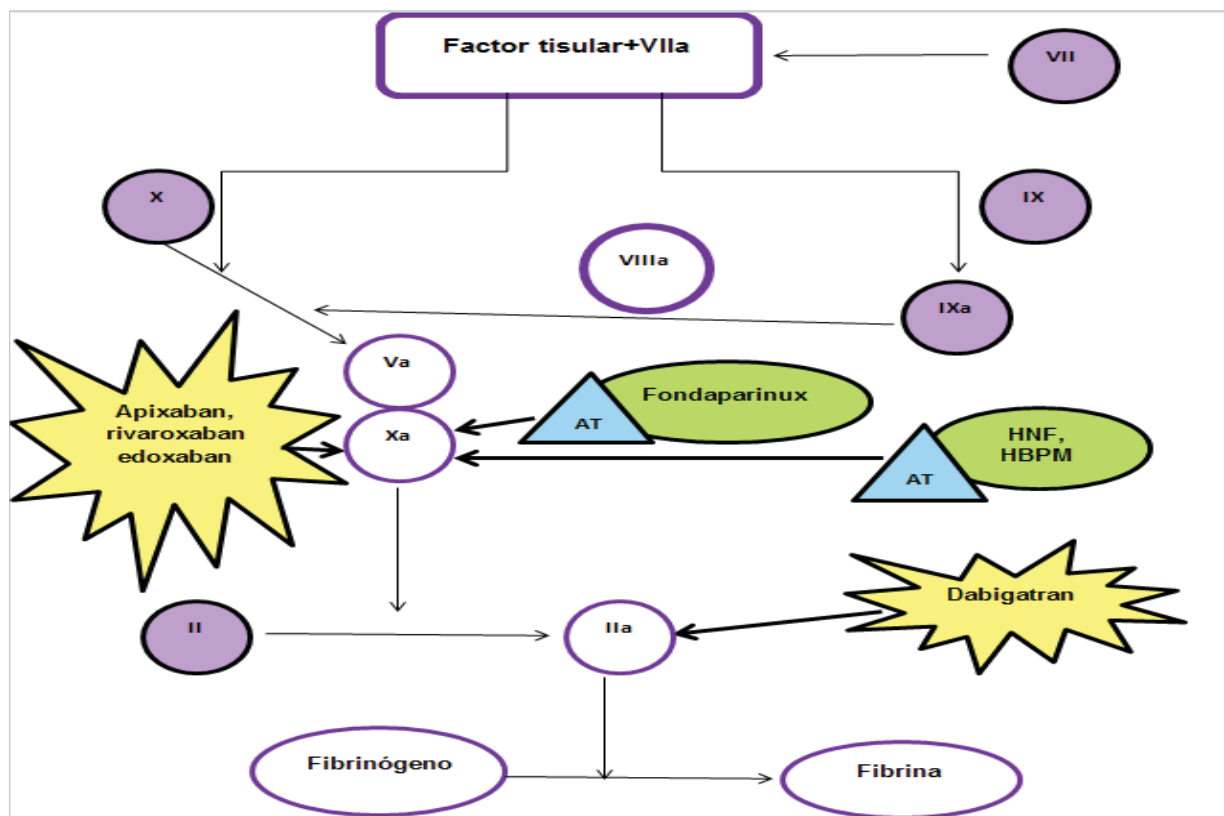


Fig 4: Dianas de acción de los distintos tipos de anticoagulantes. Adaptada de Masotti et al⁸.

El mecanismo de acción de las **heparinas no fraccionadas (HNF)**, común a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), se basa en la unión a la antitrombina (**AT**) en un lugar específico de unión compuesta de una secuencia pentasacárida, lo cual ejerce un efecto inhibitorio en la activación del factor X y II (trombina), en una proporción distinta según el tipo de heparina. Las HNF tienen un efecto anticoagulante muy variable ya que su relación dosis/respuesta no es lineal, por lo que necesitan monitorización mediante la determinación de TPPa (tiempo de tromboplastina parcial activado) y por tanto frecuentes ajustes de dosis. Se pueden administrar por vía subcutánea o intravenosa, y se dispone de un antídoto específico

para la HNF, el sulfato de protamina. Sus efectos secundarios más frecuentes son osteoporosis, alergia y trombopenia, que pueden llegar a ser graves.

La **heparina de bajo peso molecular (HBPM)** se administra por vía subcutánea a dosis fija, siendo rápidamente absorbida siguiendo una gráfica dosis-respuesta lineal, a diferencia de las HNF. El pico plasmático se alcanza muy rápido y tiene una biodisponibilidad del 90%. Su actividad es mucho más predecible, no necesita de controles y los efectos secundarios son mucho menos frecuentes que con HNF; sin embargo tiene como inconveniente que su aclaramiento depende de la función renal del paciente.

El **fondaparinux** es una molécula sintética compuesta únicamente por un pentasacárido que se une a la AT bloqueando la activación del factor X. Su acción es dosis-dependiente y tiene una farmacocinética lineal, por lo que no precisa de controles. Tiene una mayor biodisponibilidad y vida media que las HBPM, permitiendo su administración una vez al día. Al igual que las HBPM, su eliminación depende íntegramente de la función renal del paciente.

Los **anti-vitamina K (AVK)** inhiben la gamma-carboxilación de los factores vitamina K-dependientes (II, VII, IX y X, proteína C y S). Tienen un perfil farmacológico variable según las características genéticas del paciente y diversas interacciones con alimentos u otros fármacos. Su ventana terapéutica es muy estrecha, requiriendo monitorización y posterior ajuste de dosis mediante el INR (International Normalized Ratio). Su inicio de acción es lento por lo que al comenzar su uso hay que simultanear su uso con anticoagulantes parenterales (heparinas o fondaparinux) hasta que se alcanza unos niveles adecuados de INR.

Los AVK, fármacos con amplia experiencia de uso, comenzaron a utilizarse como tratamiento estándar. Sin embargo, se ha comprobado que el tratamiento convencional con AVK tiene resultados subóptimos en pacientes con TAC. Den Exter et al cita a Prandoni et al, que llevaron a cabo un estudio observacional y prospectivo en el que incluyó a 181 pacientes con TAC que fueron tratados con warfarina. La incidencia acumulada al año de recurrencias fue del 20.7% y la de hemorragias 12.4%, siendo el RR respecto a pacientes sin cáncer de 3.2 y 2.2 respectivamente⁹. Mantener un INR adecuado es difícil en este tipo de pacientes por diversas razones (interacciones con tratamientos antineoplásicos, náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, malnutrición o disfunción hepática entre otras). Además, requiere monitorización analítica, que puede resultar dificultosa en pacientes con mal acceso venoso tras venopunciones de repetición y múltiples ciclos de quimioterapia intravenosa.

Basándose en estos inconvenientes de los AVK, las HBPM se consideraron una alternativa atractiva, debido a su farmacocinética predecible, incluyendo un rápido

inicio y fin de acción, menos interacciones y a que no es necesario monitorizar su acción. El estudio *CLOT*¹⁰, el mayor estudio al respecto y el único con suficiente potencia estadística, demostró una reducción del riesgo significativa de la recurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes tratados con HBPM. En este estudio, pacientes con TAC se aleatorizaron para recibir dosis terapéuticas de dalteparina (200 UI durante un mes seguidas de 175 UI durante cinco meses) o warfarina durante seis meses. Se demostró una reducción del riesgo para recurrencia de ETEV del 8% y una reducción relativa del riesgo del 52% a favor del tratamiento con dalteparina a largo plazo, con un riesgo de hemorragia similar para ambos grupos (4% vs 6%). Tras este estudio, la revisión Cochrane, que incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados, concluyó una HR acumulada del 0.47 para recurrencia a favor de HBPM sobre AVK sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas en sangrados mayores o en mortalidad. Debido a toda esta evidencia, la monoterapia con HBPM pasó a ser el gold standard en el tratamiento de ETEV aguda sintomática en pacientes oncológicos.

Pese a que el tratamiento con HBPM demostró ser claramente superior a AVK, sigue sin considerarse un tratamiento óptimo. De hecho, las recomendaciones de la ACCP de 2012 (citadas por den Exter⁹) bajaron el nivel de recomendación de 1A a 2B en ausencia de nuevos estudios al respecto, ya que el panel de expertos juzgó que la mayoría de pacientes preferían los AVK debido principalmente a los efectos secundarios locales de las heparinas, como dolor, eritema, equimosis o hematomas. Además, aunque menos frecuentes, hay otros efectos secundarios más graves, como trombopenia u osteopenia inducida por heparina. También hay que tener en cuenta que la prevalencia de enfermedad renal crónica (tasa de filtrado entre 30 y 60 mL/min) se estima en 15% de los pacientes con cáncer, pudiéndose la HBPM acumularse en el organismo.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los AVK y de los anticoagulantes parenterales, las farmacéuticas han centrado sus esfuerzos en buscar nuevas moléculas, que siendo igualmente eficaces y seguras para el paciente puedan suplir la función de estos corrigiendo sus defectos. Se considera al anticoagulante "ideal" a aquel que se administre vía oral, tenga una farmacocinética y farmacodinamia predecibles, sea dosis-dependiente, tenga pocas interacciones y pocos efectos secundarios. Los nuevos anticoagulantes orales, también llamados de acción directa (NACO) han intentado ser una respuesta a esta búsqueda de perfección.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO)

En la actualidad se dispone de cuatro fármacos de esta familia con indicaciones aprobadas: dabigatrán, rivaroxabán, apixaban y edoxaban. Su farmacocinética es lineal, teniendo una relación directa entre dosis y efecto anticoagulante. Debido a su vida media corta y su rápido inicio de acción no necesitan de controles para monitorizar su eficacia ni de solapar su acción con heparinas al ser introducidos. En la tabla 2 se desarrollan las principales características farmacológicas de cada uno de los nuevos anticoagulantes orales¹¹.

Tabla 2: principales características de cada uno de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) ¹¹

Fármaco Nombre comercial	Rivaroxabán Xarelto	Edoxabán Lixiana	Apixabán Eliquis	Dabigatrán Pradaxa
Diana	FXa	FXa	FXa	FIIa
Vida media	7-13h	10-14h	8-15h	12-17h
Cmáx	2-4h	2-4h	2-4h	1-2h
Aclaramiento renal	33% activa, 33% inactiva	50%	25%	80%
Biodisponibilidad	80%	62%	50%	6%
Pauta	Una al día	Una al día	Dos al día	Dos al día
Interacciones con fármacos	CYP3A4, CYP2J2, gp-P	Gp-P	CYP3A4, Gp-P	Gp-P
Interacciones con alimentos	Aumenta AUC un 39%	No	No	Prolonga la Cmáx a 2h
Insuficiencia renal	Moderada (FG 30-49 mL/min): ajustar dosis. FG<30 mL/min contraindicado.	Moderada (FG 30-49 mL/min): ajustar dosis. FG<15 mL/min contraindicado.	Si FG>25-30 mL/min no es necesario ajustar dosis. FG<15 mL/min contraindicado.	Moderada (FG 30-49 mL/min): ajustar dosis FG<30 mL/min contraindicado.

Las indicaciones son prácticamente idénticas para los cuatro compuestos, estando indicados para disminuir el riesgo de ictus y embolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular, como profilaxis y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Todos menos el edoxaban están indicados para prevenir la ETEV en pacientes post-cirugía de prótesis de rodilla y cadera. Además, recientemente se ha aprobado en Europa la indicación del rivaroxaban junto con ácido acetilsalicílico (AAS) o AAS y clopidogrel en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) y tienen marcadores de necrosis cardíaca elevados, como prevención secundaria.

La mayor parte de estos fármacos son sustratos de la glicoproteína P, por lo que hay un riesgo potencial de interacciones con fármacos como ciertos antiarrítmicos (dronedarona, amiodarona, digoxina, verapamilo), antihipertensivos (carvedilol, nifedipino, propranolol, diltiazem, aliskiren), antibióticos (eritromicina, rifampicina, fluconazol...) entre otros.

No hay experiencia en el empleo de estos fármacos durante el embarazo, por lo que no se aconseja su uso.

En la tabla 3 se presentan de forma resumida las diferencias entre los NACO y los AVK, también administrados por vía oral y cuyas limitaciones han propiciado el desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

Tabla 3: Diferencias entre NACO y AVK. Adaptada de Schwarb et al ¹¹.

Características	AVK	NACO
Mecanismo de acción	Indirecto	Directo: una sola diana
Inicio de acción	Lento	Rápido
Solapar con anticoagulantes parenterales al inicio	Sí	No
Relación dosis/efecto	No predecible	Predecible
Farmacocinética	No lineal	Lineal
Ajuste de dosis	Frecuentes	No
Ventana terapéutica	Estrecha	Amplia
Interacción con alimentos	Sí	No
Interacción con otros fármacos	Sí	No
Monitorización por laboratorio	Sí	No
Vida media	Larga	Corta
Eliminación	Larga	Corta

OBJETIVO DEL TRABAJO

La patología trombotica es muy frecuente en los pacientes oncológicos ya que debido a múltiples factores tienen un riesgo mucho mayor de trombosis que la población general. Las trombosis venosas suponen la segunda causa de mortalidad en estos pacientes y se relacionan directamente con la agresividad y el estadio del cáncer. El estándar de tratamiento hasta ahora han sido los fármacos anti-vitamina K y las heparinas, que tienen una eficacia limitada en estos pacientes y suponen en muchos casos un tratamiento incómodo. Los nuevos anticoagulantes orales debido a sus características farmacológicas y su vía de administración oral podrían suponer una alternativa al tratamiento convencional mucho menos agresiva de cara al paciente. Por ello, el **objetivo** de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia disponible acerca del uso de estos fármacos en pacientes oncológicos con enfermedad tromboembólica venosa, comparándolos con las terapias convencionales en términos de eficacia y seguridad. El concepto eficacia se mide en cuanto a tasa de recurrencia y de mortalidad asociada, y el de seguridad en cuanto a la ocurrencia de sangrado mayor (SM) (según los criterios de la ISTH), o a sangrados que, sin considerarse mayores según dichos criterios, sí son clínicamente significativos (SCS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Con este objetivo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PUBMED, MEDLINE y Cochrane limitando temporalmente la búsqueda a artículos de menos de 5 años de antigüedad (de 2013 a 2018) para analizar la información más actual posible. Debido a la escasez de ensayos clínicos que incluyan pacientes oncológicos en esta línea de investigación se incluyen también ensayos clínicos anteriores a este intervalo temporal, que son analizados en la mayor parte de revisiones sistemáticas y metanálisis incluidos, debido a su relevancia de su evidencia y la calidad de su diseño. La estrategia de búsqueda seguida fue: (apixaban OR rivaroxaban OR edoxaban OR dabigatran) AND (thrombosis OR pulmonary embolism OR venous thromboembolism OR VTE) AND cancer.

De los 169 resultados obtenidos en la búsqueda se eligieron para la revisión aquellos que:

- Fuesen ensayos clínicos aleatorizados, metanálisis o revisiones sistemáticas.
- Se comparasen NACOs con dosis terapéuticas de antivitamina-K o heparina de bajo peso molecular.
- Incluyesen a pacientes con cáncer activo.
- Se aportasen datos tanto de las recurrencias como de las complicaciones hemorrágicas en ambos grupos.
- La duración del estudio no fuese inferior a tres meses.

Basándonos en las referencias bibliográficas contenidas en los artículos seleccionados se realizó una búsqueda manual para completar la información obtenida en la búsqueda automática. Además, uno de los ensayos (*SELECT-D*) no fue encontrado entre los resultados de búsqueda automática al haberse presentado como abstract en un congreso y se incluyó de forma manual. Muy pocos trabajos cumplían con los criterios de inclusión, ya que se ha investigado el rol de los nuevos anticoagulantes principalmente en la población general, por lo que los trabajos de revisión al respecto mencionan constantemente los mismos estudios, que también han sido analizados en este trabajo pese a ser anteriores a 2013. En aquellos artículos que contenían información similar se eligió la versión más completa y actualizada.

Además de las bases de datos previamente mencionadas también se han consultado las guías específicas acerca de esta cuestión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), del American College of Chest Physicians (ACCP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), disponibles en sus respectivas páginas web (<https://www.asco.org/>, <https://www.accp.com/> y <https://www.seom.org/>) .

Palabras clave: *Nuevos anticoagulantes orales, anticoagulantes directos, cáncer, trombosis venosa, enfermedad tromboembólica venosa, trombosis asociada a cáncer.*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios incluidos en esta revisión comparan los nuevos anticoagulantes con los fármacos que tradicionalmente se han considerado el estándar de tratamiento, es decir los fármacos anti-vitamina K y las heparinas de bajo peso molecular. Se han extraído los resultados tanto de ensayos clínicos de fase III como de metanálisis. En primer lugar se exponen los resultados de ensayos que comparan NACOs con AVK, que se desglosan según el nuevo anticoagulante oral utilizado. A continuación se presentan los metanálisis que han comparado ambos tipos de fármacos. En tercer lugar figuran los resultados de NACO frente a heparinas de bajo peso molecular, línea de investigación menos explorada que la de NACO versus AVK y sobre la que no existe tanta bibliografía como en ésta, por lo que hasta la fecha no se han publicado metanálisis que comparen dichos fármacos. Los resultados se exponen además de forma desglosada en las tablas 1 a 3 del anexo.

1. Ensayos que comparan el uso de NACO vs AVK en tratamiento de la TAC: (ver Anexo 1)

a) Rivaroxabán:

EINSTEIN DVT^{9,12} es un ensayo clínico en fase III doble ciego aleatorizado en pacientes con TVP en el que se comparó rivaroxaban (15 mg dos veces al día durante dos semanas seguido de 20 mg una vez al día) con el tratamiento estándar (enoxaparina SC 1 mg/kg dos veces al día durante cinco días seguido por AVK). La tasa de recurrencia fue de 2.1% en el grupo de rivaroxaban frente a 3% en el grupo de tratamiento estándar (HR 0.68; IC 95% 0.44-1.04; P<0.001 para no inferioridad) mientras que el riesgo de sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor fue similar en ambos grupos. La prevalencia de pacientes con enfermedad neoplásica activa en el momento de la aleatorización fue del 6.8% en el grupo del rivaroxaban y de 5.2% en el de tratamiento estándar.

El *EINSTEIN-PE*⁹, otro ensayo abierto y aleatorizado incluyó a 4832 pacientes con TEP agudo sintomático con o sin TVP sintomática. Se comparó rivaroxaban con tratamiento convencional con AVK, usando regímenes terapéuticos similares a los de *EINSTEIN DVT* durante un periodo de 3, 6 o 9 meses. Rivaroxaban fue no inferior al tratamiento estándar para la prevención de recurrencias (HR 1.12 IC 95% 0.75-1.68). El riesgo de sangrado mayor fue menor en el grupo tratado con rivaroxaban de forma estadísticamente significativa (HR 0.49; IC 95% 0.31-0.79; p=0.003), sin embargo no se observan diferencias significativas en el riesgo global de complicaciones hemorrágicas (sangrado mayor y sangrado clínicamente significativo). La proporción de pacientes con enfermedad maligna activa fue del 4.7% y del 4.5% respectivamente.

Se realizó un análisis de los datos obtenidos en el subgrupo de pacientes oncológicos de ambos estudios en conjunto, produciéndose una recurrencia en 5.1% de los

pacientes del grupo tratado con rivaroxaban frente al 7.1% de AVK (HR 0.69; IC 95% 0.36-1.33) y complicaciones hemorrágicas en forma de sangrado mayor en el 2.8% frente a 5.0% del grupo tratado con AVK (HR 0.53; IC 95% 0.23-1.23) ¹².

En ambos estudios se comprobó la no inferioridad del rivaroxaban frente a los AVK en términos de recurrencia. Respecto a la seguridad, ambos grupos presentan resultados similares, pero *EINSTEIN-PE* concluye que el tratamiento con rivaroxaban presenta un riesgo significativamente menor de sangrado mayor. Los resultados del subgrupo de pacientes oncológicos favorecen en ambos casos a rivaroxaban, pero sin ser estadísticamente significativos.

b) Dabigatran:

El estudio *RE-COVER* ^{9,12}, ensayo de no inferioridad de fase III aleatorizado doble ciego, comparó dabigatran (150 mg dos veces al día) con warfarina para el tratamiento de ETEV aguda sintomática durante un periodo de 6 meses. Todos los pacientes de este estudio fueron inicialmente tratados con heparina (HNF o HBPM) antes de la aleatorización. La recurrencia de ETEV se produjo en el 2.4% de los pacientes tratados con dabigatran y en el 2.1% de los tratados con AVK (HR 1.10; IC 95% 0.65-1.84; $P < 0.001$ para no inferioridad), sin existir diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor (HR 0.82; IC 95% 0.45–1.48) pero sí en términos de sangrado clínicamente significativo, disminuyendo el riesgo de esta complicación en el grupo tratado con dabigatran (HR 0.63; IC 95% 0.47–0.84). El análisis del subgrupo de pacientes oncológicos demostró una diferencia no significativa en el riesgo de ETEV recurrente, siendo de 3.1% para los tratados con dabigatran vs 5.3% en los tratados con warfarina.

RE-COVER II ¹² continuó la misma línea de investigación seguida por *RE-COVER*, siguiendo el mismo diseño e incluyendo 2589 nuevos pacientes con ETEV aguda sintomática. La recurrencia de ETEV se produjo en el 2.3% de los pacientes tratados con dabigatran frente al 2.2% obtenido en los que recibieron AVK (HR 1.08; IC 95% 0.64-1.80; $p < 0.001$ para no inferioridad) y la comparativa de seguridad, medida en términos de sangrados mayores, fue favorable a dabigatran de forma no significativa (HR 0.69; IC 95% 0.36-1.32).

El estudio *RE-MEDY* ^{9,12}, ensayo de superioridad aleatorizado y doble ciego, comparó el tratamiento extendido con dabigatran (150 mg dos veces al día) vs warfarina para el tratamiento a largo plazo de ETEV, e incorporó a pacientes ya tratados con anticoagulantes durante un periodo de tres a seis meses en el estudio *RE-COVER*. En *RE-MEDY* el porcentaje de recurrencias fue del 1.8% en los pacientes tratados con dabigatran y 1.3% en los que recibieron warfarina (HR 1.44; IC 95% 0.78-2.64; $p = 0.03$ para no inferioridad). Se observó un descenso significativo en complicaciones hemorrágicas en el grupo del dabigatran: 0.9% vs 1.8% (HR 0.54; IC 95% 0.41-0.71). Además, se observó una mayor incidencia de síndrome coronario agudo en

pacientes tratados con dabigatran con respecto a los que recibieron warfarina (0.9% vs 0.2%, $p=0.02$). En este ensayo 119 pacientes (4.2% en el grupo de dabigatran y 4.1% en el grupo de warfarina) tenían cáncer en el momento de la aleatorización, de los cuales 3 desarrollaron recurrencia de ETEV (2 con dabigatran y 1 con warfarina, 3.3 y 1.7% respectivamente). La incidencia de sangrados no se informó para el subgrupo de pacientes oncológicos.

Dabigatran muestra resultados muy similares a warfarina en cuanto a eficacia, demostrando su no inferioridad. Existe una menor tendencia hacia sangrado con dabigatran que con terapia convencional, descendiendo de forma significativa el riesgo en ambos estudios. Se observa una mayor incidencia de síndrome coronario agudo en el grupo de pacientes tratados con dabigatran.

c) Apixaban:

AMPLIFY^{9,12} es un estudio doble ciego diseñado para demostrar la no inferioridad del apixaban (10 mg/12h durante 7 días seguido de 5 mg/12h) respecto al tratamiento con HBPM seguido de AVK. En los 6 meses de seguimiento se dieron recurrencias o mortalidad asociada en 59 de los 2609 pacientes tratados con apixaban (2.3%) y en 71 de 2635 (2.7%) en el grupo de tratamiento con AVK (RR 0.84; IC 95% 0.60-1.18). El perfil de seguridad fue mejor para apixaban, con solo 0.6% de sangrado mayor respecto al 1.8% del grupo de tratamiento estándar (RR 0.31; IC 95% 0.17-0.55; $p<0.001$ para superioridad).

Posteriormente se realizó un análisis del subgrupo de pacientes con cáncer de este ensayo (*AMPLIFY-SUBG*)¹³. De los 159 pacientes con cáncer activo incluidos en el análisis hubo recurrencia en 3 de los 81 pacientes (3.7%) en el grupo de apixaban y en 5 de los 78 pacientes (6.4%) en el grupo de enoxaparina+warfarina (RR 0.56; IC 95% 0.13-2.37). También se analizaron los datos de los 354 pacientes con historia de cáncer (diagnosticado hace más de seis meses y que no recibían ningún tratamiento) la recurrencia en se dio en 2 de 179 (1.1%) y 11 de 175 (6.3%) respectivamente. En cuanto a incidencia de sangrado mayor fue del 2.3% en el grupo de apixaban y 5.0% en el de enoxaparina y AVK (RR 0.45; IC 95% 0.02-1.65).

Tanto *AMPLIFY* como en el análisis específico de los pacientes oncológicos, el apixaban produce una menor tasa de recurrencias, sin llegar a ser un descenso estadísticamente significativo. En *AMPLIFY* sí se demuestra un menor riesgo relativo de sangrado mayor en el grupo tratado con apixaban, que sin embargo no resultó significativo en el subgrupo de pacientes con cáncer.

d) Edoxaban

*HOKUSAI VTE*¹² es un ensayo aleatorizado, doble ciego de no inferioridad que

aleatorizó en una proporción de 1:1 a 8240 pacientes con ETEV aguda en dos grupos, uno con una pauta de 60 mg de edoxaban al día y otro con HBPM seguido de AVK durante 3 a 12 meses. Los resultados en términos de eficacia fueron de 3.2% de recurrencias o mortalidad asociada en el grupo de edoxaban y de 3.5% en el de warfarina (HR 0.89; IC 95% 0.70-1.13). Con respecto a la incidencia de sangrados, tanto mayores como no mayores clínicamente significativos, fueron menos frecuentes con edoxaban en comparación con la terapia convencional (1.4 vs 1.6%). Los resultados de sangrado clínicamente significativo favorecen al grupo tratado con edoxaban observándose una reducción del riesgo estadísticamente significativa (HR 0.80; IC 95% 0.68–0.93)

Este estudio incluyó un subanálisis de eficacia y seguridad en pacientes con cáncer (cuyos resultados se citan en Verso et al¹⁴); en total se incluyeron 208 pacientes de los cuales una pequeña fracción (2.5%) se aleatorizó. Pese al pequeño tamaño de la muestra, los resultados favorecieron a edoxaban, con menores tasas de recurrencia (3.7% vs 7.1%) y un mejor perfil de seguridad. Por tanto, edoxaban prueba su no inferioridad frente a warfarina tanto en eficacia como en seguridad, con un descenso significativo en cuanto a episodios de sangrado clínicamente significativo.

Globalmente, todos los nuevos anticoagulantes orales muestran su no inferioridad frente a la pauta de HBPM a corto plazo (durante 5-7 días) seguida de anti-vitamina K, obteniéndose incluso diferencias estadísticamente significativas en cuanto a menor riesgo de sangrado favorables a dabigatrán y edoxaban. El hecho de demostrar la no inferioridad no implica que haya suficiente evidencia como para modificar el estándar de tratamiento; en este sentido serían de utilidad ensayos clínicos que probasen su superioridad frente a AVK. Sin embargo, el perfil farmacocinético predecible, el hecho de que no precisen de monitorización analítica y sus escasas interacciones tanto con alimentos como con otros fármacos (ver tabla 3) hacen pensar que los NACOs podrían ser una opción más atractiva que los AVK para tratar la TAC.

Llaman la atención los resultados obtenidos en el estudio *RE-MEDY*, en el que se observó una mayor incidencia de síndrome coronario agudo en pacientes tratados con dabigatran con respecto a los que recibieron warfarina (0.9% vs 0.2%, $p=0.02$). Teniendo en cuenta que el dabigatran no se asoció con un mayor número de SCA en el *RE-SONATE* (ensayo en el que se comparó este fármaco vs placebo) parece poco probable que fuera el dabigatran el causante de estos eventos. Parece más bien que la menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes...) observados en el grupo de warfarina pueda haber influido en los resultados del *RE-MEDY*¹². Por todo ello, es necesario investigar con más profundidad la posible asociación entre dabigatran y eventos coronarios.

Sin embargo, ninguno de estos estudios se realizó específicamente en una población

oncológica, incluyéndose un porcentaje muy pequeño de pacientes con cáncer (ver tabla 1 anexo). Aunque en los análisis de subgrupo oncológico realizados dan resultados que favorecen a los nuevos anticoagulantes orales, la muestra es muy pequeña y la naturaleza del análisis es meramente descriptiva, lo que dificulta el poder sacar conclusiones.

Otra limitación viene dada por el hecho de que los criterios de inclusión en estos estudios fueron muy estrictos, no pudiéndose incorporar al estudio pacientes con disfunciones renales o hepáticas (de alta prevalencia en pacientes con cáncer) o con alto riesgo hemorrágico, condición que tienen los pacientes oncológicos debido a múltiples factores relacionados con su enfermedad. Los estudios que compararon NACO vs AVK excluyen a pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/min, excepto *AMPLIFY* que estableció el punto de corte en 25 mL/min, e incluyen a muy bajos porcentajes de pacientes con un aclaramiento menor a 50 mL/min. En el caso de los pacientes con disfunción hepática ocurre algo similar, ya que se excluyen de los estudios aquellos pacientes con valores de ALT/AST duplicando el límite superior del intervalo normal o aumento de los valores de bilirrubina un 50% más del límite superior de la normalidad. El estudio menos restrictivo con el riesgo hemorrágico fue *AMPLIFY*, que incluyó a pacientes con una cifra de plaquetas no menor a 100000/mm³.

De hecho, los resultados de estos estudios resultan llamativos al compararlos con dos estudios que resultaron de gran importancia en la terapéutica de la trombosis asociada al cáncer, *CLOT*¹⁰ (2003) y *CATCH*¹⁵ (2015). Ambos estudios, de gran tamaño muestral, aleatorizados, compararon HBPM y AVK, que hasta entonces era considerado el tratamiento de elección en pacientes con trombosis asociada a cáncer. Los resultados obtenidos en *CLOT* reflejaron diferencias significativas a favor la heparina de bajo peso molecular, hallazgos en consonancia con otros estudios del mismo periodo temporal, lo que supuso se cambiara el estándar de tratamiento, siendo de elección las HBPM. Debido a sus criterios de inclusión, la población muestral de *CLOT* globalmente estaba más enferma que en el resto de estudios, con un cáncer más agresivo y sintomático y por tanto mayor riesgo de desarrollar ETEV, tal y como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: Comparativa de tasas de recurrencia entre *CLOT* y *CATCH* y algunos estudios con NACOs (los datos se han obtenido del análisis de subgrupo oncológico de dichos estudios). (Adaptada de Elalamy et al¹⁶)

	CLOT Dalteparin N = 672	CATCH Tinzaparin N=900	HOKUSAI Edoxaban N=208*	EINSTEIN Rivaroxaban N=655*
Metastatic cancer	67.3%	54.7%	20.7%	22.0%
Antineoplastic treatment	77.7%	42.4%	30.8%	13.0%
6-month recurrence	15.8%	10.5%	7.1%	7.0%

CLOT y CATCH mostraron tasas particularmente altas de recurrencia, que no se observan en ensayos en fase III de NACO en tratamiento de ETEV, lo cual puede deberse a que los pacientes en los que se juzgó necesario el tratamiento con HBPM (aquellos considerados de mayor gravedad por tener un estadio tumoral más avanzado, o recibir tratamiento con quimioterapia) fueron excluidos de los estudios de NACOs¹⁶.

2. Metanálisis que comparan el uso de NACO vs AVK en tratamiento de la TAC (ver Anexo 2):

Vedovati *et al*¹⁷ realizaron un metanálisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los NACO en pacientes oncológicos. La recurrencia de ETEV se cifra en 3.8% de pacientes tratados con NACO y en 5.9% de los pacientes que siguieron tratamiento convencional con HBPM seguido de AVK. Los NACO se asociaron con una reducción no significativa de la recurrencia de ETEV del 40% en comparación con la terapia convencional (OR 0.63 IC 95% 0.37-1.10) y con una reducción no significativa del riesgo de sangrado mayor del 23% (OR 0.77 IC 95% 0.41-1.44), por lo que se concluye que la eficacia y seguridad de los NACO para ETEV es similar que la observada en los pacientes libres de cáncer. En las figuras 5 y 6 se representan los resultados en términos de eficacia y seguridad de forma pormenorizada.

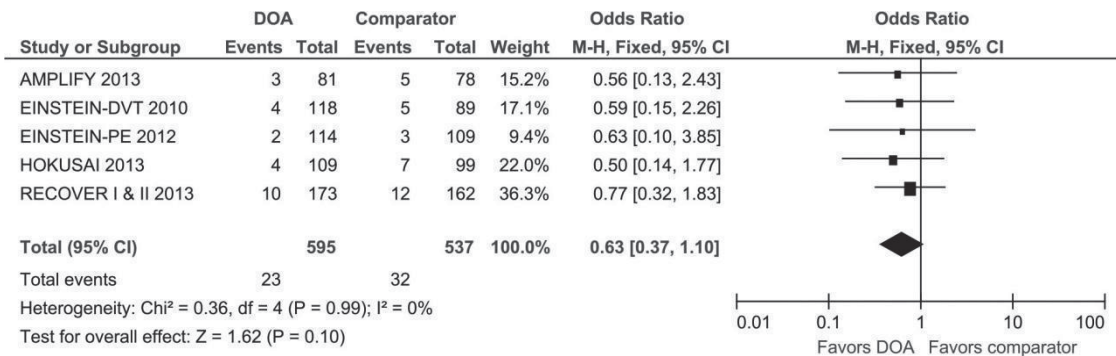


Fig 5: Uso de NACOs y recurrencia de ETEV en pacientes oncológicos. (df = degrees of freedom; DOA = direct oral anticoagulant; M-H = Mantel-Haenszel method)¹⁷

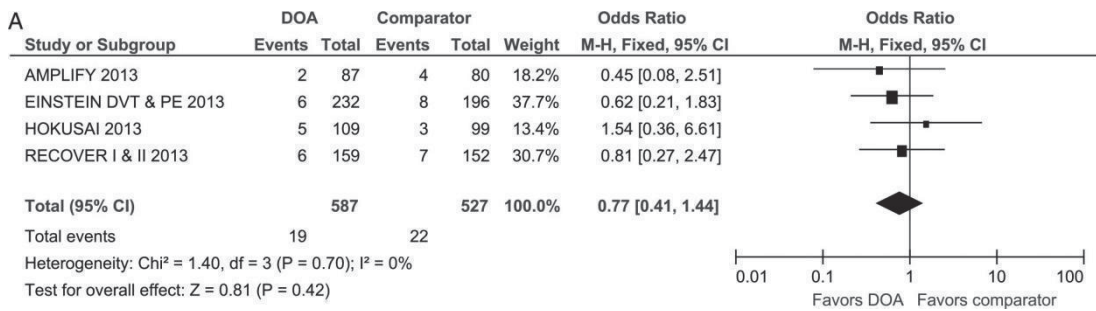


Fig 6: Uso de NACOs y sangrado mayor en pacientes oncológicos. El tamaño de los cuadrados es proporcional al peso del estudio en el metanálisis.¹⁷

Los resultados indican, por tanto, que los pacientes tratados con NACO presentan menor riesgo tanto de recurrencia como de complicaciones hemorrágicas, sin ser los resultados obtenidos estadísticamente significativos. La eficacia y seguridad de los NACO en los pacientes con TAC es similar a la de los pacientes sin cáncer.

3. Ensayos que comparan el uso de NACO vs HBPM en tratamiento de la TAC (Ver Anexo 3)

El ensayo *Hokusai VTE Cancer*¹⁸ es un ensayo prospectivo abierto de no inferioridad en el que se asignó de forma aleatorizada a pacientes con cáncer y VTE sintomática o incidental en dos grupos: uno recibió HBPM durante al menos 5 días seguido de edoxaban a 60 mg/día y el otro 200 UI de dalteparina/kg/1 mes seguido de 150 UI/kg/día realizando un seguimiento de 6 a 12 meses (en la figura 7 se representa el diseño seguido por este estudio). El principal objetivo era comprobar la no inferioridad de edoxaban en el número global de recurrencias y sangrados mayores.

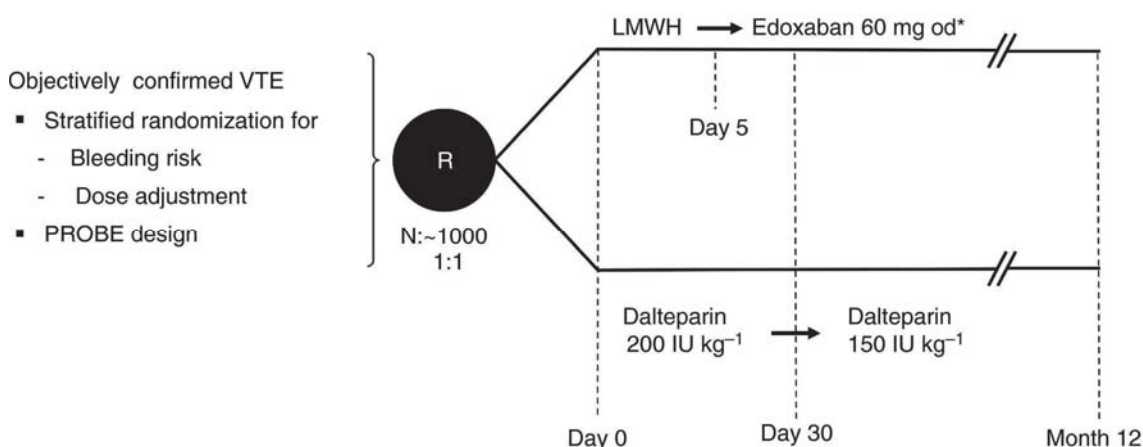


Fig 7: Esquema del diseño del ensayo Hokusai VTE Cancer ¹⁸

En la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos de forma detallada. Edoxaban demostró no inferioridad respecto a heparina de bajo peso molecular en la incidencia global de complicaciones (recurrencia o sangrado mayor). La tasa de recurrencia fue menor de forma no significativa con edoxaban, a expensas de una menor tasa de recurrencia de TVP. Sin embargo, la tasa de sangrado mayor fue significativamente mayor en el grupo tratado con edoxaban.

Al realizar el análisis global de recurrencias y sangrado, este estudio demostró la no inferioridad de edoxaban. La tasa de recurrencia fue menor (de forma no significativa) con edoxaban, a expensas de una menor tasa de recurrencia de TVP, mientras que el uso de edoxaban se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de sangrado mayor.

Tabla 5: Resultados obtenidos en el ensayo *Hokusai VTE Cancer* ¹⁸.

Outcome	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Recurrent venous thromboembolism or major bleeding — no. (%)	67 (12.8)	71 (13.5)	0.97 (0.70–1.36)	0.006 for noninferiority; 0.87 for superiority
Secondary outcomes				
Recurrent venous thromboembolism — no. (%)	41 (7.9)	59 (11.3)	0.71 (0.48–1.06)	0.09
Recurrent deep-vein thrombosis — no. (%)	19 (3.6)	35 (6.7)	0.56 (0.32–0.97)	
Recurrent pulmonary embolism — no. (%) [†]	27 (5.2)	28 (5.3)	1.00 (0.59–1.69)	
Major bleeding — no. (%)	36 (6.9)	21 (4.0)	1.77 (1.03–3.04)	0.04
Severity of major bleeding among those with major bleeding — no./total no. (%) [‡]				
Category 1	0	0		
Category 2	24/36 (66.7)	8/21 (38.1)		
Category 3	12/36 (33.3)	12/21 (57.1)		
Category 4	0	1/21 (4.8)		
Clinically relevant nonmajor bleeding — no. (%) [§]	76 (14.6)	58 (11.1)	1.38 (0.98–1.94)	
Major or clinically relevant nonmajor bleeding — no. (%) ^{§¶}	97 (18.6)	73 (13.9)	1.40 (1.03–1.89)	
Death from any cause — no. (%)	206 (39.5)	192 (36.6)	1.12 (0.92–1.37)	
Event-free survival — no. (%)	287 (55.0)	296 (56.5)	0.93 (0.77–1.11)	

El ensayo *Hokusai-VTE Cancer* resulta interesante, ya que su objetivo combinado de recurrencias y sangrado muestra por primera vez la no inferioridad de edoxaban frente a HBPM, sin conseguir sin embargo la significación estadística para superioridad. La tasa de recurrencia fue menor de forma no significativa con edoxaban, a expensas de una menor tasa de recurrencia de TVP mientras que el uso de edoxaban se asoció de forma significativa a un mayor riesgo de sangrado mayor. Esta diferencia en sangrado mayor se debe principalmente a la mayor tasa de hemorragia digestiva alta con edoxaban, consistente con los resultados de otros estudios con este compuesto, y que además ocurrió mayoritariamente en pacientes que presentaban cáncer de origen gastrointestinal, en la misma línea de los resultados obtenidos en otros estudios¹⁹.

El hecho de que el ensayo fuese abierto es una limitación del estudio, pero los autores consideraron que un sistema de doble simulación (double dummy) no era apropiado para este ensayo, por lo que se intentó paliar la falta de enmascaramiento utilizando un sistema “pseudociego” (el analista de los datos no conocía la asignación de tratamiento).

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio *SELECT-D*²⁰, ensayo prospectivo, aleatorizado y abierto que compara dalteparina (200 IU/kg al día durante 2 a 6 meses) y rivaroxaban (15 mg/12h 3 semanas y posteriormente 20 mg/24h durante seis meses en total), en pacientes oncológicos con TVP o EP sintomático o incidental. Tras seis meses de tratamiento, los pacientes que siguieran teniendo TVP

residual o que fueran incluidos en el ensayo por EP se volvían a aleatorizar para recibir placebo o rivaroxaban durante seis meses más. Se reclutaron 406 pacientes, que fueron aleatorizados 1:1. Los resultados obtenidos fueron una tasa de recurrencia a 6 meses del 11% (IC 95% 7-17%) para los pacientes tratados con dalteparina y 4% (IC 95% 2-9%) siendo las tasas de sangrado mayor similares entre ambos brazos (3 y 4% respectivamente). En cuanto a sangrados clínicamente significativos hubo más en el brazo de rivaroxaban, (17%; IC 95% 12-22%) que en el de dalteparina (5%; IC 95% 3-9%). En conclusión, la tasa de recurrencias es mucho menor en el brazo de pacientes tratados con rivaroxaban con un número muy similar de sangrados mayores, pese a una mayor tasa de sangrados no mayores clínicamente significativos.

La segunda aleatorización prevista en el diseño inicial del estudio sólo consiguió 92 de los 300 pacientes necesarios para llevarlo a cabo, por lo que finalmente no fue realizado y no se dispone de información a este respecto.

Por lo tanto, este estudio presenta una tasa de recurrencias mucho menor en los pacientes tratados con rivaroxaban, con un porcentaje muy similar de sangrados mayores, aunque sí se obtiene una mayor tasa de sangrados no mayores clínicamente significativos. En este sentido difiere ligeramente de los hallazgos expuestos en el ensayo *Hokusai VTE Cancer*, que también obtuvo menor tasa de recurrencias en los pacientes tratados con NACO pero la diferencia en términos de complicaciones hemorrágicas, también en este caso significativas, fue a expensas de las hemorragias consideradas mayores.

Entre los resultados de la búsqueda se encontraron algunos estudios que comparan NACO con HBPM en el tratamiento de trombosis asociada a cáncer, que pese a no cumplir los criterios de inclusión en esta revisión sistemática (fundamentalmente por cuestiones referentes al diseño del estudio, ya que son observacionales o semi-experimentales) sí merece la pena destacar. Pese a que su nivel de evidencia es inferior al de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos, sus resultados muestran una tendencia similar, aportando mayor evidencia a esta línea de investigación que a día de hoy sigue poco explorada.

Streiff et al²¹ han publicado muy recientemente los resultados de su estudio, diseñado como estudio de cohortes retrospectivo, en el que se incluyeron casi 2500 pacientes con TAC, que fueron tratados con rivaroxaban, HBPM o AVK. Se observaron menores tasas de recurrencia en los pacientes tratados con rivaroxaban respecto a los que recibieron una pauta basada en HBPM, obteniéndose una diferencia significativa en los casos en los que el tratamiento se prolongó a 12 meses. Las tasas de sangrado fueron similares en las tres cohortes de pacientes. Sin embargo, aparte de las limitaciones previamente mencionadas, los autores apuntan a otra posible causa, de una índole completamente diferente que puede haber sesgado los resultados. La duración mediana del tratamiento en los pacientes tratados con HBPM fue de tan

solo un mes, duración mucho menor de la recomendada por las guías. Más allá de la incomodidad que representa la vía subcutánea, los autores reconocen causas económicas, ya que este estudio fue realizado en Estados Unidos, donde la HBPM es un fármaco caro cuyo coste debe asumir parcialmente el paciente ya sea directamente o a través de su seguro sanitario privado, en caso de disponer de él. Otro estudio²², en este caso diseñado como casos y controles, incluyó a 98 pacientes con cáncer que recibieron rivaroxaban como tratamiento de TAC, que fueron comparados con 198 controles que recibieron enoxaparina. No se observaron diferencias significativas en términos de eficacia ni de seguridad entre ambos brazos de tratamiento.

Otro de los estudios reflejados en la búsqueda, diseñado también como cohortes retrospectivo, incluyó a 153 pacientes con cáncer, de los cuales 27 fueron tratados con rivaroxaban, 3 con un NACO distinto a rivaroxaban (no se aportan datos sobre qué NACO recibieron estos pacientes) y los demás con HBPM. No se encontraron diferencias significativas entre los tratados con NACOs y los que recibieron heparina, por lo que, según los autores, ambos esquemas de tratamiento podrían ser similares en pacientes con cáncer¹⁹. Sin embargo, este estudio presenta ciertas limitaciones; existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a proporción de pacientes tratados con quimioterapia, superior en el grupo de HBPM, lo cual al ser factor de riesgo pudo haber influido en los resultados en términos de recurrencias. Por otra parte, los propios autores reconocen que únicamente un bajo porcentaje de los pacientes incluidos presentan una neoplasia con alta incidencia acumulada de ETEV (páncreas, tumores hematológicos...), por lo que las tasas de recurrencia y sangrado pueden estar falsamente reducidas.

Además, hay que tener muy en cuenta el hecho de que todos estos estudios no se han diseñado como estudios aleatorizados, lo que implica que se pudo haber cometido un sesgo de selección, reservando las heparinas de bajo peso molecular para los pacientes de peor pronóstico o mayor gravedad.

Por tanto, los resultados de los estudios observacionales son alentadores, porque en general muestran que ambas pautas de tratamiento podrían tener una eficacia y seguridad equivalentes en pacientes con cáncer. Sin embargo, debido a la posibilidad de incurrir en sesgos y por tanto a la probablemente menor calidad de la evidencia aportada, son de mayor relevancia y utilidad los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados. Estos estudios reflejan una reducción no significativa del riesgo de recurrencia con los nuevos anticoagulantes orales respecto a los NACOs, con una mayor tendencia al sangrado, aunque por el momento, al existir únicamente dos ensayos clínicos resulta difícil generalizar esta afirmación.

En este momento se están llevando a cabo más estudios para profundizar en la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales comparados con heparinas de bajo

peso molecular en pacientes con cáncer, entre ellos cabe destacar un ensayo clínico aleatorizado, en pacientes con cáncer activo, cuyo objetivo principal es evaluar la satisfacción del paciente con el tratamiento, estudiando además la tasa de recurrencias, de sangrado mayor y la adherencia al tratamiento de ambos grupos²³. Otro ensayo clínico estadounidense (ADAM-VTE), cuya conclusión está prevista para finales de 2018, compara apixaban con dalteparina en términos de eficacia y de seguridad²⁴.

Debido a la escasa bibliografía disponible por el momento, no se han encontrado metanálisis que comparen directamente los nuevos anticoagulantes orales versus heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de trombosis asociada a cáncer. Posch et al realizó una comparativa indirecta en 2015, antes de que se comenzaran a publicar estudios en esta línea. Para ello se utilizaron los resultados obtenidos en los estudios de AVK vs HBPM y AVK vs NACO, estableciéndose una comparativa indirecta entre ambos a través de los AVK. Este metanálisis en red indicó una eficacia comparable entre HBPM y NACO y una estimación de riesgo relativo en términos de seguridad a favor de NACO. El análisis del intervalo predictivo, amplio y simétrico en torno a la equivalencia sugiere que un futuro ensayo tiene similares probabilidades de resultar a favor de uno que de otro, lo que hace pensar a los autores que las comparativas directas entre HBPM y NACOs deberían diseñarse como ensayos de no inferioridad, tal y como se desarrolló posteriormente *Hokusai-VTE Cancer*. Sin embargo, los autores ya advertían que los resultados debían ser interpretados en su justa medida, teniendo en cuenta que pese que a los metanálisis en red se basan en evidencia aleatorizada no representan en sí mismos evidencia obtenida de forma experimental y no se pueden tomar como sustitutos de un ensayo clínico como tal, aleatorizado y controlado que compare de forma directa HBPM y NACO en pacientes oncológicos²⁵.

Recomendaciones actuales

Teniendo en cuenta la evidencia encontrada, se consultaron las últimas guías publicadas a este respecto por las sociedades científicas más relevantes, para consultar la pauta de tratamiento a seguir en la trombosis asociada a cáncer y cuál es el papel que se otorga actualmente a los nuevos anticoagulantes orales en sus recomendaciones.

En la última guía de práctica clínica internacional²⁶ para la trombosis asociada a cáncer, las heparinas de bajo peso molecular suponen el gold standard y se recomiendan como tratamiento inicial (primeros diez días) de la ETEV establecida en pacientes con cáncer (grado evidencia 1B; ver anexo 4). El fondaparinux y las heparinas no fraccionadas (HNF) también podrían ser de utilidad en este contexto

aunque sólo reciben un grado de recomendación 2D.

La trombolisis únicamente debe ser considerada en casos muy particulares, y siempre teniendo muy en cuenta las contraindicaciones, especialmente el riesgo hemorrágico.

Respecto al tratamiento de mantenimiento (a partir de 10 días hasta 3 meses) y a largo plazo (más de 3 meses), las heparinas de bajo peso molecular vuelven a ser superiores y se prefieren a los fármacos AVK en el tratamiento de mantenimiento, con un grado de recomendación 1A. Este tratamiento debe tener una duración de tres meses (grado de recomendación 1A); a pesar de que los ensayos clínicos con mayor muestra y potencia estadística que siguieron esta línea de investigación ensayos a este respecto administraron HBPM durante 6 meses, el panel de expertos consideró que la evidencia no es lo suficientemente fuerte como para recomendar su uso más allá de tres meses. Sin embargo, recomendaciones publicadas en un periodo temporal similar por el Foro de Anticoagulación estadounidense²⁷ y la ACCP²⁸ establecen que la duración de la terapia anticoagulante debería ser mínimo de seis meses y luego replantear la necesidad o no de continuarla. Según estas guías, en aquellos pacientes que continúan teniendo factores de alto riesgo de recurrencia (enfermedad en progresión, diseminación del cáncer, quimioterapia sistémica...) y bajo riesgo de sangrado se recomendaría continuar con la anticoagulación (siguiendo la llamada pauta extendida, es decir de duración indefinida), reevaluando periódicamente la conveniencia de continuar con el tratamiento.

De hecho, siguiendo esta premisa, algunos estudios²³ proponen que, en función del criterio clínico del facultativo, una vez terminado el tratamiento inicial de seis meses a base de heparina de bajo peso molecular, los pacientes de bajo riesgo hemorrágico podrían recibir una pauta de anticoagulación extendida basada en nuevos anticoagulantes orales (respetando por supuesto en todos los casos las preferencias del paciente). En el ensayo *Hokusai VTE Cancer*¹⁸ se dejó a criterio del médico el prorrogar el tratamiento anticoagulante seguido durante los 6 meses que duró el ensayo hasta un total de 12 meses, siguiendo esta pauta extendida. Entre los pacientes que aceptaron continuar el tratamiento se observó una mayor adherencia entre los que tomaban edoxaban, debido a su vía de administración oral. Los resultados no están disponibles, pero un editorial publicado con fecha posterior al primer estudio por los propios investigadores encargados del estudio²⁹ refiere una mayor diferencia a favor de edoxaban en la tasa de recurrencias en los pacientes que recibieron una pauta de anticoagulación extendida respecto a los que siguieron el tratamiento durante seis meses, en concordancia con los resultados de otros estudios²¹.

Respecto a qué fármaco utilizar, hay que tener en cuenta que no existen estudios comparando estos compuestos entre sí, por lo que se elige un fármaco u otro en función de las características del paciente, tal y como se representa en la figura 8. El rivaroxaban debe tomarse junto con la comida y en caso de que el paciente reciba nutrición enteral, sólo se puede usar en pacientes con gastrostomía para no alterar su biodisponibilidad, mientras que el apixaban se puede administrar en pacientes tanto con gastrostomía como con yeyunostomía. El uso de edoxaban en estos casos no ha sido estudiado, y no se aconseja el uso de dabigatran en los pacientes en los que el fármaco no puede administrarse vía oral, ya que su biodisponibilidad aumenta una vez desprovisto de la cápsula que le rodea²³.

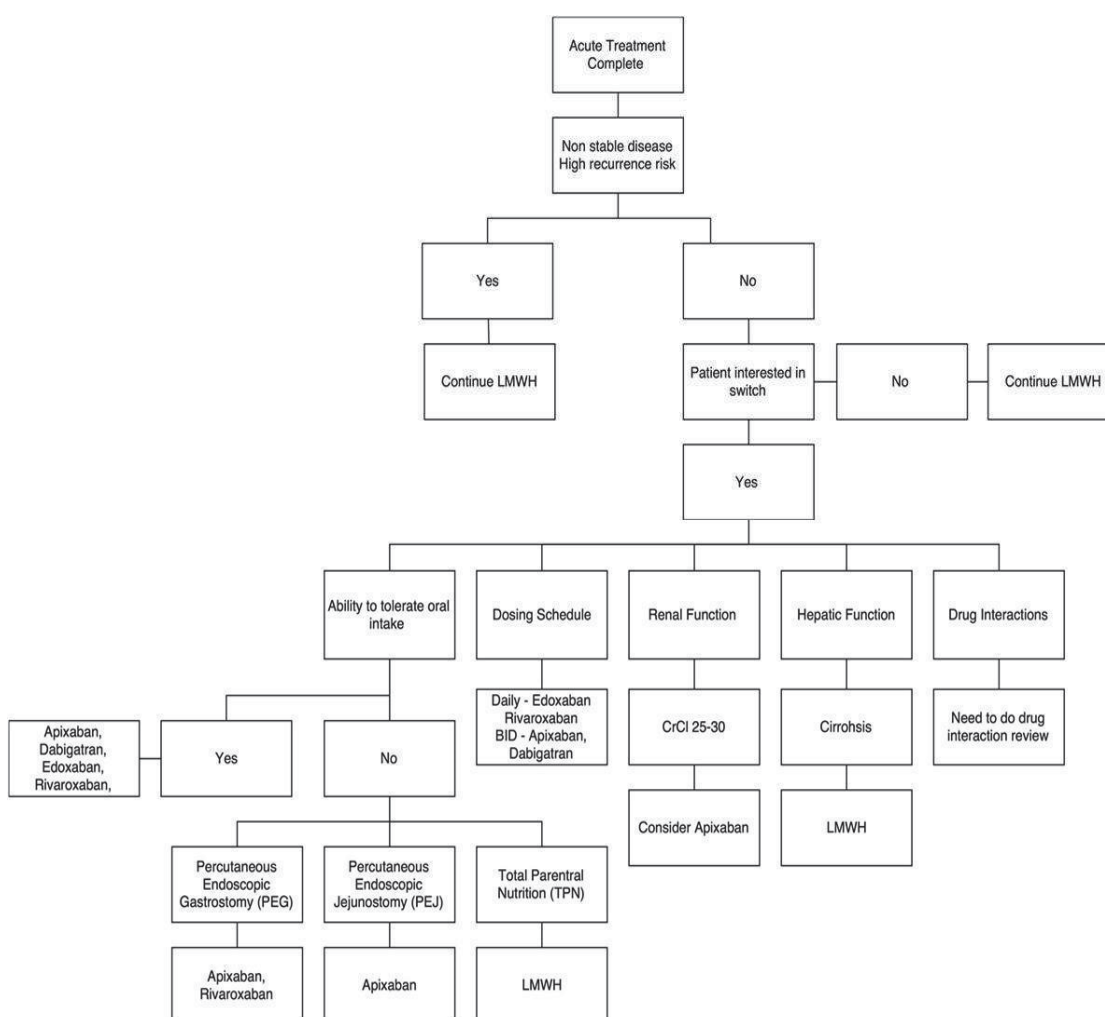


Figura 8: Algoritmo terapéutico para elegir NACO más apropiado según las características del paciente²³.

Además, el dabigatran debería evitarse en pacientes con enfermedad coronaria (pese a que el aumento de riesgo de eventos coronarios no ha demostrado ser estadísticamente significativo) y en pacientes con dispepsia, ya que ésta aparece en el 10% de los pacientes tratados con este fármaco. En caso de antecedente de

sangrado gastrointestinal se preconiza el uso de apixaban, ya que en algunos estudios tanto edoxaban como rivaroxaban han demostrado mayor incidencia de hemorragia digestiva que el comparador utilizado.

También se trata en las guías de práctica clínica el caso de las ETEV incidentales, definidas como aquellas diagnosticadas en un escáner realizado por otra causa (estadificación del tumor, valoración de respuesta al tratamiento...) y que suponen una de las causas del aumento de la incidencia de trombosis asociada a cáncer. Aunque el manejo de estas situaciones es todavía controvertido, en la guía del Foro de Anticoagulación norteamericano²⁷ se citan varios estudios retrospectivos que han hallado una similar tasa de mortalidad y recurrencia para TAC incidental y sintomática, por lo que recomiendan tratar las TAC incidentales con la misma pauta basada en HBPM que recibirían los pacientes con trombosis sintomáticas, con la excepción de embolias pulmonares subsegmentarias aisladas, en las que habría que analizar caso por caso el balance riesgo-beneficio.

En los casos en los que los pacientes recibiendo anticoagulación presenten un nuevo episodio de ETEV se recomienda bien aumentar la dosis de heparina en un 20-25% o bien pasar a HBPM si estaban recibiendo tratamiento con AVK, siguiendo el algoritmo terapéutico presentado en la figura 9.

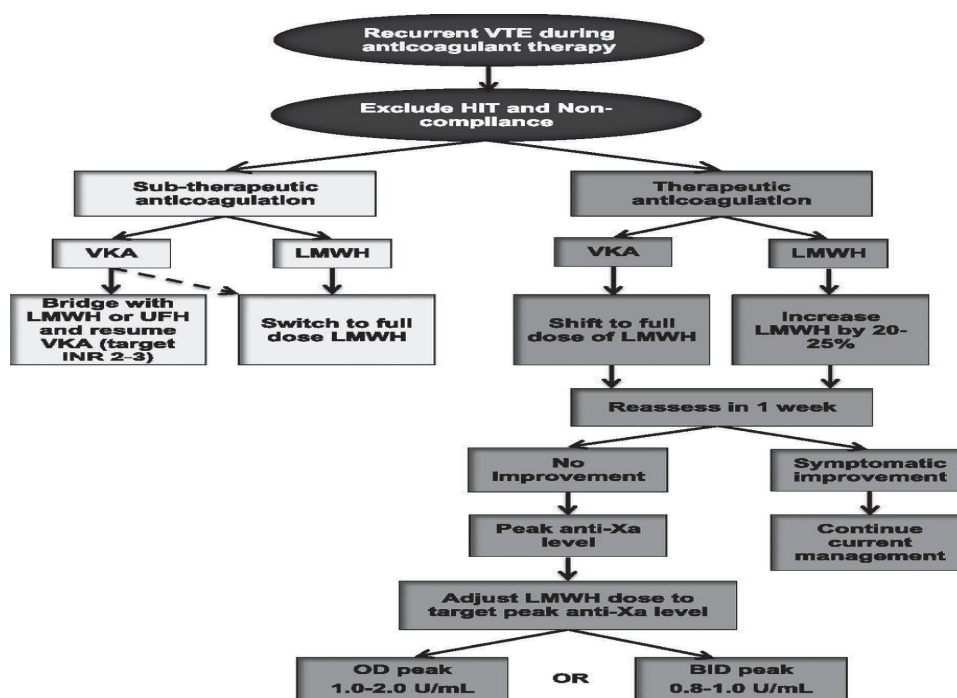


Fig 9: Algoritmo terapéutico para casos de ETEV recurrente³⁰.

Pese a que las últimas GPC^{26, 27} recogen y citan toda la evidencia disponible hasta el momento de su publicación (2016, cuando ya se disponían ensayos de no inferioridad de NACO frente a AVK y metanálisis en la misma línea), los paneles de expertos no consideraron dicha evidencia lo suficientemente consistente como para

recomendarlos de forma generalizada a los pacientes con cáncer, criterio compartido por la guía de práctica clínica elaborada por la SEOM en 2015 ⁶. Según estos artículos los NACO solo podrían ser considerados en pacientes con cáncer estable que no reciben terapia antineoplásica sistémica, en aquellos casos donde los AVK no estén disponibles o en aquellos pacientes en los que el facultativo considere que el balance riesgo/beneficio de usar NACO en lugar de AVK beneficie a estos primeros. La ACCP ²⁸ sí da mayor relevancia al papel de los NACO en la trombosis asociada a cáncer, ya que en pacientes con TAC no tratados con HBPM deja a criterio del facultativo prescribir AVK o NACO, estableciendo la igualdad entre ambos fármacos.

Este uso tan limitado de los NACO en pacientes con cáncer que preconizan la mayor parte de guías, se basa no sólo en la escasa bibliografía disponible hasta el momento, sino también en algunas características de los propios NACO, que suponen ciertas limitaciones en pacientes oncológicos:

- Hasta el momento se han descrito pocas interacciones farmacológicas, debidas al metabolismo de estos compuestos vía CYP3A4 (fundamental en el caso de apixaban y rivaroxaban) y Gp-P (más relevante para edoxaban y dabigatran). Una de estas interacciones implica a los fármacos antifúngicos. En pacientes con cáncer, debido a la inmunodepresión, son muy frecuentes las infecciones fúngicas oportunistas, cuyo tratamiento se metaboliza por estas mismas vías y puede ejercer de inductor del CYP3A4. Además, y más importante, el sistema del citocromo 3A4 es crucial para el metabolismo de ciertos antineoplásicos. Fármacos como la capecitabina, dexametasona o doxorubicina son inductores tanto del CYP3A4 como de la Gp-P, y ciertas terapias biológicas como los inhibidores de tirosin kinasa inhiben dicho citocromo. Por su parte la Gp-P es una proteína de transporte que utilizan las células cancerosas para expulsar fármacos citotóxicos que han penetrado a la célula por difusión, creándose así la célula maligna un mecanismo que le otorga cierta resistencia a la quimioterapia. Aún se desconoce el efecto que podrían ejercer edoxaban y dabigatran sobre este mecanismo¹². Por tanto, se podría concluir que los NACO tienen mejor perfil que los AVK a este respecto, ya que los AVK interaccionan con un gran número de fármacos, pero las HBPM son compatibles con la gran mayoría de fármacos de uso frecuente en pacientes con cáncer, por lo que en este sentido resultan más atractivas.
- En los pacientes oncológicos se observa una alta prevalencia de enfermedad renal debido tanto a los efectos citotóxicos del propio tumor, del tratamiento quimioterápico o de la deshidratación producida por la toxicidad gastrointestinal debida al tratamiento. Dabigatran y rivaroxaban se eliminan principalmente vía renal, por lo que se contraindican en pacientes con tasas de filtrado glomerular inferiores a 30 mL/min. Los otros dos compuestos,

apixaban y edoxaban deben usarse con precaución en pacientes con este grado de insuficiencia renal, quedando contraindicados en tasas de filtrado menores a 15 mL/min (ver tabla 2). Por ello se requiere monitorización renal frecuente de estos pacientes para evitar acumulación de dosis, lo cual derivaría en estos pacientes en complicaciones hemorrágicas. El análisis de subgrupo de los pacientes oncológicos incluidos en EINSTEIN¹² revela un menor riesgo hemorrágico (que no llega a ser estadísticamente significativo) en los pacientes tratados con rivaroxaban frente a los que recibieron AVK; pese a que este dato es favorable a los NACOs puede ser debido al pequeño porcentaje de pacientes con función renal reducida incluidos en estos estudios (entre un 5 y un 8%)³¹, por lo que es necesario realizar más estudios en pacientes con cáncer para evaluar correctamente su riesgo de sangrado con estos fármacos.

- Indudablemente, la administración vía oral de estos anticoagulantes es uno de sus grandes atractivos frente a la vía parenteral de la heparina, que resulta incómoda para el paciente. Sin embargo, debido a la toxicidad gastrointestinal producida por el tumor y la quimioterapia recibida por estos pacientes (náuseas, vómitos, mucositis, disfagia, diarrea...), hacen que, en ocasiones, la toma de estos fármacos y su absorción se vea afectada. En estos casos se debería recurrir a las HBPM.
- En los pacientes con cáncer es frecuente la aparición de trombopenia, que tiene causa multifactorial. Actualmente se tiene una mayor experiencia de uso en pacientes trombopénicos con HBPM, que se puede utilizar a dosis plenas con un recuento plaquetario superior 50000 plaquetas/mm³. Únicamente el estudio AMPLIFY tuvo en cuenta el recuento plaquetario como factor de inclusión, aceptándose pacientes con una cifra de plaquetas mayor a 100000/mm³. Se requieren más estudios para establecer la seguridad del uso de NACOs en situaciones de trombopenia²³.
- Pese a que la vida media de estos fármacos es corta, en estos pacientes, con mayor riesgo de sangrado que la población general, lo deseable sería disponer de un antídoto que revierta su acción de forma inmediata para aquellos casos de sangrado mayor o de cirugía urgente. En la tabla 6 se presentan los antídotos existentes para neutralizar los NACOs. En este momento solo se dispone de un antídoto para el dabigatran, llamado idarucizumab, que ha sido comercializado recientemente. Existen dos compuestos más en desarrollo: andexanet alfa, en ensayos de fase III como antídoto para los inhibidores de factor Xa y cirapantag, todavía en investigación, que podría revertir la acción de todos los NACO¹⁶.

Tabla 6: Características de los distintos compuestos neutralizantes de la acción de los NACOs ¹⁶

	IDARUCIZUMAB	ANDEXANET ALFA	CIRAPANTAG
ESTRUCTURA	Fragmento Fab recombinante humano.	Proteína señuelo del factor Xa humano recombinante modificado.	Molécula sintética.
MASA MOLECULAR	48000	39000	513
SÍNTESIS	Expresada en células ováricas de hámster chino.	Expresada en células ováricas de hámster chino.	Síntesis en laboratorio.
DIANA	Dabigatran.	Rivaroxaban, apixaban y edoxaban.	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban.
MEC. DE ACCIÓN	Se une a dabigatran con alta afinidad.	Compite con el factor Xa para unirse a rivaroxaban, apixaban o edoxaban.	Se une a los NACOs estableciendo enlaces tipo puente de hidrógeno.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Bolo IV.	Bolo IV seguido de infusión durante 2h.	Bolo IV.
ESTADO DE DESARROLLO	Comercializado.	Ensayos fase III.	No evaluado en pacientes.

Las escasas opciones de neutralizar el efecto anticoagulante de estos fármacos ante situaciones de urgencia constituyen hoy en día una limitación a la que se enfrentan los profesionales para su uso.

Otras contraindicaciones de los NACOs, mucho menos frecuentes que las anteriores en pacientes con cáncer, son embarazo o lactancia, pacientes menores de 18 años o síndrome antifosfolípido con antecedente de trombosis arterial.

En la tabla 7 se exponen a modo de resumen una tabla comparativa entre HBPM, subrayando las ventajas que tiene cada familia de fármacos y exponiéndose las limitaciones o inconvenientes de su uso.

Tabla 7: Comparativa entre HBPM (estándar de tratamiento) y NACO en cuanto a ventajas e inconvenientes de su uso ¹⁶.

	HBPM	NACOs
VENTAJAS	Rápido inicio de acción Parcialmente reversible No interacciones farmacológicas Dosis fija No requiere monitorización Evidencia de superioridad frente a AVK en TAC	Administración vía oral Rápido inicio de acción Acción de corta duración Dosis fija No requiere monitorización
LIMITACIONES	Efectos secundarios infrecuentes pero graves (trombopenia inducida por heparina) Inyección subcutánea diaria Contraindicada en insuficiencia renal No dispone de antídoto completamente eficaz.	Riesgo de sangrado digestivo Antídotos todavía en desarrollo Dificultades en la absorción si vómitos o diarrea Contraindicada en insuficiencia renal No se dispone todavía de evidencia suficiente acerca de su uso en TAC.

Por otra parte, las heparinas de bajo peso molecular han demostrado tener numerosas propiedades biológicas que influyen de forma no totalmente conocida en muchos procesos subyacentes a la trombosis asociada a cáncer debido a sus efectos anti-inflamatorios y antiangiogénicos, que se han demostrado en estudios in vivo e in vitro, sin obtenerse sin embargo diferencias en términos de supervivencia en estudios observacionales¹⁶. Esto supone que las HBPM podrían ejercer un efecto beneficioso en el tratamiento de los pacientes con cáncer más allá de su acción principal anticoagulante, lo cual supondría un claro atractivo frente a los NACOs, en los que esta línea de investigación está menos explorada y por el momento se desconoce si podrían tener propiedades similares en pacientes oncológicos.

Otros potenciales usos de los NACO en pacientes con cáncer:

PROFILAXIS

Una línea de investigación no tratada en esta revisión por no ser objeto de la misma es el potencial rol que podrían ejercer los nuevos anticoagulantes en cuanto a la prevención de eventos trombóticos en pacientes oncológicos.

La guía internacional más reciente, dirigida específicamente al manejo de la trombosis asociada a cáncer²⁶ recomienda profilaxis con HBPM una vez al día en los pacientes con cáncer que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, debiéndose comenzar dicha profilaxis de 12 a 2 horas antes de la operación y continuar durante al menos siete a diez días (recomendación 1A). Se debe usar la mayor dosis posible de HBPM (1A). Se recomienda profilaxis durante cuatro semanas con HBPM en pacientes oncológicos tras una laparotomía con alto riesgo de ETEV (1B), teniendo las mismas indicaciones en pacientes que van a sufrir una laparoscopia pero con un menor grado de recomendación (2C). Se recomienda profilaxis con HBPM en pacientes con cáncer y movilidad reducida admitidos al hospital (grado 1B). En pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia sistémica la profilaxis

primaria, ya sea con HBPM, AVK o NACO, no se recomienda (grado 1B), excepto en los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico que reciben tratamiento quimioterápico, en cuyo caso y debido a su especial riesgo el panel de expertos juzga necesario el uso de HBPM como profilaxis primaria, con un fuerte grado de recomendación y evidencia (1A).

El estudio CASSINI³², cuyo diseño se ha presentado recientemente, es el primer estudio en curso doble ciego, aleatorizado, que compara rivaroxaban con placebo en pacientes de cáncer que reciben tratamiento sistémico y son considerados de alto riesgo trombótico por las escalas de evaluación de riesgo validadas. Entre los criterios de exclusión de dicho estudio se engloban a los pacientes con tumores cerebrales (tanto primarios como metastásicos) por el alto riesgo de sangrado intracraneal, y las neoplasias hematológicas a excepción de linfomas. Se aleatorizará a 700 pacientes a razón 1:1 en dos grupos: uno recibirá rivaroxaban 10 mg/24h y el otro placebo, basándose en una aleatorización estratificada según el tipo de tumor (diferenciando entre cáncer de páncreas avanzado y el resto de tumores). La duración de otros estudios de prevención primaria de enfermedad tromboembólica venosa realizados con heparinas en pacientes oncológicos habitualmente es de tres meses ³¹, pero teniendo en cuenta el alto riesgo basal de estos pacientes y que todos siguen tratamiento con quimioterapia (cuyos efectos procoagulantes son acumulativos tras cada dosis) los autores consideran que el riesgo de TAC persiste más allá de este periodo. En este sentido el hecho de que rivaroxaban se administre vía oral, de una forma incruenta (supone un tratamiento mucho menos molesto para el paciente que aquellos administrados por vía parenteral) representa una gran ventaja y permite que el tratamiento se reciba durante un periodo de tiempo mayor.

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Otra de las líneas de investigación que está cobrando mayor relevancia en los últimos tiempos es el uso de los nuevos anticoagulantes en pacientes en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Las neoplasias mieloproliferativas se consideran de alto riesgo de trombosis no sólo por el estado procoagulante intrínseco al cáncer, sino además, por la naturaleza de estas neoplasias, que producen una hiperviscosidad de la sangre a consecuencia de la cantidad excesiva de células sanguíneas. Otro factor que contribuye al alto riesgo de trombosis de estos pacientes es el tratamiento basado en esquemas de talidomida y lenidomida fármacos que aumentan el riesgo de trombosis (ver tabla 1). De hecho, el uso de profilaxis primaria en los pacientes tratados con lenidomida o talidomida asociada a esteroides se recomienda con un grado de evidencia 1A²⁶, para lo cual se puede emplear HBPM, AVK o aspirina a dosis bajas. El estándar de tratamiento en estos pacientes se realiza con aspirina, pero hasta el momento no se había investigado sobre la potencial utilidad que podrían tener los NACOs en esta familia de neoplasias.

Ianotto et al publicaron un estudio en el que se incluyeron 760 pacientes con

neoplasias mieloproliferativas, de los cuales 25 recibieron tratamiento con NACO (13 por fibrilación auricular y 12 por ETEV) realizándose un estudio de casos y controles entre los que recibieron NACO y el grupo que recibió aspirina a dosis bajas³³. Los autores concluyeron que la terapia con NACO podría ser igualmente eficaz y segura en este tipo de pacientes, y se están desarrollando estudios siguiendo la misma línea de investigación que aporten más evidencia al respecto.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con cáncer presentan un riesgo de enfermedad tromboembólica muy superior al de la población general ya que en ellos concurren múltiples factores de riesgo.
- Los fármacos utilizados tradicionalmente en la trombosis asociada a cáncer fueron en primer lugar los fármacos anti-vitamina K, que fueron sustituidos por el tratamiento a base de heparinas de bajo peso molecular, que hoy en día suponen el tratamiento de elección.
- Los nuevos anticoagulantes orales suponen una alternativa muy atractiva, ya que se administran vía oral, a dosis fijas, tienen pocas interacciones farmacológicas y no requieren de monitorización.
- Los estudios realizados comparando la acción de los nuevos anticoagulantes respecto a los anti-vitamina K demuestran globalmente la no inferioridad de los nuevos anticoagulantes.
- Por el momento se dispone únicamente de dos ensayos clínicos que comparen nuevos anticoagulantes con heparinas de bajo peso molecular; ambos muestran la no inferioridad de los nuevos anticoagulantes. Estudios observacionales muestran conclusiones en la misma línea, presentando ambas familias de fármacos similar eficacia y seguridad.
- Sin embargo, los estudios incluyen a una población con cáncer muy reducida y los criterios de inclusión son muy estrictos, seleccionándose a la población oncológica con mejor estado clínico, por lo que sus conclusiones son difíciles de generalizar al total de población oncológica.
- Solamente una de las guías de práctica clínica recientemente publicadas incluye a los nuevos anticoagulantes como opción terapéutica, dejando a elección del facultativo prescribir NACO o AVK, pero únicamente en los casos en los que las heparinas de bajo peso molecular estén contraindicadas.
- Son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, con criterios de inclusión menos estrictos, para generar una muestra representativa de la realidad de los pacientes oncológicos para poder llegar a conclusiones acerca de la generalización del uso de NACO en pacientes con trombosis asociada a cáncer.

GLOSARIO

Anticoagulantes indirectos: Se dice de aquellos que no son capaces de interferir en la cascada de coagulación por sí solos, todos necesitan de la antitrombina para ser eficaces. En este grupo se incluyen las heparinas, el fondaparinux y los anti-vitamina K. De ellos todos a excepción del fondaparinux alteran la cascada de coagulación en varios puntos.

AVK: fármacos antivitamina K.

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa. Incluye en su espectro clínico tanto la trombosis venosa profunda como el tromboembolismo pulmonar, la cual es habitualmente una complicación de la trombosis venosa profunda.

FT: Factor tisular, glicoproteína de membrana presente en los fibroblastos de la pared de los vasos sanguíneos que al contacto con la sangre se une con el factor VII, desencadenando la vía extrínseca de la coagulación.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

HNF: Heparina no fraccionada.

INR: International normalized ratio.

MP: Micropartículas, pequeñas vesículas de membrana formadas por fosfatidilserina y FT que contribuyen a perpetuar el estado procoagulante.

NACO: Nuevos anticoagulantes orales. También llamados anticoagulantes de acción directa ya que interfieren por sí mismos en la cascada de coagulación; sobre el factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) o sobre el IIa (dabigatran).

PC: del inglés "Cancer Procoagulant", procoagulante del cáncer.

RIETE: Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

SCS: Sangrado clínicamente significativo, hemorragia que requiere manejo médico o quirúrgico sin cumplir criterios de sangrado mayor.

SM: Sangrado mayor. Según los criterios de la ISTH se define como aquella hemorragia que cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Descenso del nivel de hemoglobina de al menos 2 g/dL
- Indicación de transfusión de al menos dos concentrados de hematíes.
- Hemorragia intracraneal, en grandes articulaciones o retroperitoneo.
- Hemorragia que causa la muerte del paciente de forma directa.

TAC: Trombosis asociada a cáncer.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TFPI: siglas inglesas para "inhibidor de la vía del factor tisular")

TVP: Trombosis venosa profunda.

VEGF: del inglés "Vascular Endothelial Growth Factor", factor de crecimiento vascular endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timp J, Braekkan S, Versteeg H, Cannegieter C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23
2. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013;131(1):24-30
3. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79-83
4. Osorio JH, Quenán YE, Gómez WB. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión. *Rev Univ. salud*. 2013;15(2): 225-37
5. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl 1):S59-S62
6. Pachón-Olmos V, Ramos-Gallo MJ, Antonio-Rebollo M, Ballesteros-Ortega D, Iglesias-Docampo L, Romero-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(1):3-15
7. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JC, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010;103(7):947-53
8. Masotti L, Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics. *Ital J Med*. 2013;7(8):1-7
9. Den Exter P, Kooiman J, Van der Hulle T, Huisman V. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26(2):163-9
10. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar A, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53
11. Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dentistry Journal*. 2016; 4(1):5
12. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev*. 2014;28:1-8
13. Agnelli G, Buller H, Cohen A, Gallus A, Lee T, Pak R, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13:2187-91
14. Verso M, Agnelli G, Prandoni P. Pros and cons of the new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Intern Emerg Med*. 2015;10:651-56
15. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MJ, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):677-86
16. Elalamy I, Mahé I, Ageno W, Meyer G. Long-term treatment of cancer-associated thrombosis: the choice of the optimal anticoagulant. *J Thromb Haemost*. 2017;15:848-57
17. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147:475-83

18. Raskob G, van Es N, Verhamme P, Carrier M, di Nissio M, García D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24
19. Ross J, Miller M, Rojas C. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: A retrospective analysis. *Thromb Res*. 2017;150:86-89
20. Young A. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D Pilot Trial. 59th Annual meeting and exposition of the American Society of Haematology. 2017 Dic 9-12. Atlanta EEUU.
21. Streiff MB, Milentijevic D, McCrae K, Yannicelli D, Fortier J, Nelson WW, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Hematol*. 2018;93:664–71
22. Simmons B, Wysokinski W, Saadiq R, Bott-Kitslaar D, Henkin S, Casanegra A, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared to enoxaparin in treatment of cancer associated venous thromboembolism. *Eur J Haematol*. 2018. Accepted Author Manuscript.
23. Smrke A, Gross P. Cancer-associated venous thromboembolism: a practical review beyond low molecular weight heparins. 2017;4:142
24. McBane R, Loprinzi CL, Ashrani A, Perez-Botero J, Leon-Ferre RA, Henkin S, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemos*. 2017;117(10):1952-61
25. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136:582-89
26. Farge D, Bounameux H, Brenner B, Cajfinger F, Deourdeau P, Khorana A, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):452-66
27. Khorana A, Carrier M, García D, Lee A. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:81-91
28. Kearon C, Akl A, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52
29. Hirsch J, Ginsberg J. Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *N Eng J Med*. 2018;7:673-74
30. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013;122:2310-17
31. Brunetti N, Gesuete E, De Genaro L, Correale M, Caldarola P, Gaglione A, et al. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol*. 2017;230:214-22
32. Khorana A, Vadhan S, Kuderer N, Wun T, Liebman H, Soff G, et al. Rivaroxaban for Preventing Venous Thromboembolism in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer: Rationale and Design of the CASSINI Trial. *Thromb Haemost*. 2017;117(11):2135-45
33. Iannotto JC, Coutourier MA, Galinat H, Mottier D, Berthou C. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2017;106:517-21